

MAJ 2013, Volumen 39, Broj 1

DIJAGNOSTIKA I LEČENJE OSTEOPOROZE

NIŠKA BANJA

VRNJAČKA BANJA



Balneoclimatologia

časopis za stručna medicinska pitanja udruženja banjskih i klimatskih mesta Srbije – medicinska sekcija

MAJ 2013, Volumen 39, Broj 1

IZDAVAČKI SAVET

Prof. dr Stevan Ilić
Dr Nenad Crnčević
Dr Nikola Sremčević
Dr Branislav Katančević

Glavni i odgovorni urednik
Prof. dr Aleksandar Dimić

Prevodilac
Milica Veljković

Štampa: "ARIS-GRAF", Niš

UREĐIVAČKI ODBOR

Prof. dr Tomislav Jovanović
Prof. dr Vera Popović-Brkić
Prof. dr Marina Deljanin-Ilić
Prof. dr Milica Lazović
Asist. dr Jovan Nedović
Dr sci Ljiljana Isaković
Prim. dr Ferenc Agonšton
Prof. dr Miloško Lazić
Mr sci Dejan Stanojlović

MEĐUNARODNI UREĐIVAČKI ODBOR

Prof. dr Hans Didier, Switzerland
Prof. dr Zeki Karagulle, Turkey
Prof. dr Rasha Rashkov, Bulgaria
Prof. dr George Lirytis, Greece
Prof. dr Ghassan Maluf, Lebanon
Prof. dr Georgos Latsos, Greece
Prof. dr Fokion Vosniakos, Greece
Prof. dr Vladyslav Povorožnyuk

Sekretar
Doc. dr Dragan Đorđević

Sekretarijat

**Institut za prevenciju, lečenje i rehabilitaciju
reumatičkih i kardiovaskularnih bolesti
"Niška Banja"**

18 205 Niška Banja,

Telefon: 018/502-010; 018/502-020;

018/502-030; Fax 018/454-9084

Pretplata:

Udruženje banjskih i klimatskih mesta R. Srbije
36210 Vrnjačka Banja, p. fah 52
Tel/fax: 036/661-351

SADRŽAJ

PREDAVANJA PO POZIVU

<i>G. Akyuz</i>	TREATMENT ALGORITHM OF OSTEOPOROSIS ACCORDING TO THE CLINICAL RISK FACTORS	3
<i>T. Petranova, R. Rashkov, I. Sheytanov and S. Monov</i>	TWO-YEARS-CLINICAL EXPERIENCE OF DENOSUMAB TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS IN BULGARIAN WOMEN .	7
<i>Z. Kolarov, R. Gancheva, R. Nestorova, P. Pavlova, I. Sheitanov, S. Monov</i>	OSTEOPOROSIS AND OSTEOARTHRITIS - PARALLELS: PATHOGENETIC AND CLINICAL SIMILARITIES, DIFFERENCES AND INTERSECTIONS	13
<i>D. Dimić</i>	OSTEOMALACIJA	31
<i>M. Đurić</i>	PEDŽETOVA BOLEST	37
<i>G.N. Latsos</i>	THE HOUSE OF THE RISING FRAGILITY (BONE FRAGILITY DETERMINANTS)	45
<i>M. B. Mitković, S. Milenkovic, I. Micić, M. M. Mitković</i>	KAKO UBRZATI ZARASTANJE OSTEOPOROTSKIH FRAKTURA ? . .	55
<i>P. Bošnjaković, S. Ristić, M. Mrvić</i>	INTERVENTNO-RADIOLOŠKI TRETMAN BOLNIH KOMPRESIVNIH PRELOMA PRŠLJENSKIH TELA U BOLESNIKA SA OSTEOPOROZOM	65
<i>B. Kovačev Zavišić</i>	PRIMENA SELEKTIVNIH MODULATORA ESTROGENSKIH RECEPTORA (SERMs) U TERAPIJI OSTEOPOROZE	71
<i>N. Vujasinović Stupar I. Tadić</i>	ANTIRESORPTIVNA TERAPIJA OSTEOPOROZE	79

<i>M. Petronijević</i>	MIŠIĆNO TKIVO I KOST.	95
<i>Z. Anđelković</i>	KONTROVERZE I NOVOSTI U PRIMENI VIT. D U OSTEOPOROZI. . .	103
<i>S. Stojanović, B. Stamenković, J. Nedović, A. Dimić, S. Milenković</i>	POLIMORFIZAM GENA ZA VITAMIN D RECEPTOR I OSTEOPOROZA.	113
<i>D. Stefanović, J. Čeranić</i>	KALCIJUM I OSTEOPOROZA - ZABLUDE I ČINJENICE.	121
<i>V. Povoroznyuk, N. Dzerovych, D. Hans</i>	TRABECULAR BONE SCORE IN CLINICAL PRACTICE.	127
<i>A. Dimić</i>	BIOLOŠKA TERAPIJA U OSTEOPOROZI	129
<i>S. Sokolović, N. Nabil</i>	CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND OSTEOPOROSIS	137
<i>S. Mulić Bačić</i>	OSTEOPOROZA KOD STARIJIH OSOBA	143
<i>N. Prodanović</i>	OSTEOPOROZA U INFLAMATORNIM BOLESTIMA CRIJEVA	149
<i>M. Rui Mascarenhas, A. Paula Barbosa, A. Gonçalves, V. Simões, J. Monteiro, M. Bicho, I. do Carmo</i>	DIABETES MELLITUS AND OSTEOPOROSIS.	157
<i>A. Paula Barbosa, M. Rui Mascarenhas, A. Gonçalves, V. Simões, M. Bicho, J. Monteiro, I. do Carmo</i>	DRUG-INDUCED OSTEOPOROSIS	169
<i>J. Nedović, S. Stojanović, B. Stamenković</i>	OSTEOPOROZA KAO JOŠ JEDNA SISTEMSKA MANIFESTACIJA SISTEMSKOG ERITEMSKOG LUPUSA	177
<i>B. Stamenković, S. Stojanović, J. Nedović, A. Dimić, S. Milenković</i>	MINERALNA GUSTINA KOSTI I SUBKLINIČKA INFLAMACIJA, ODREĐENA MAGNETNOM REZONANCIJOM, U SISTEMSKOJ SKLEROZI	183
<i>D. V. Mitrović</i>	EKTOPIJSKE KALCIFIKACIJE	193
<i>F. Gojković, J. Vasić</i>	DA LI OPTIMALNO KORISTIMO SVE MOGUĆNOSTI DXA OSTEODENZITOMETRA?	199
<i>K. Simić Pašalić, G. Marinković i N. Damjanov</i>	ISPITIVANJE MIKROARHITEKTURE KOSTI TBS ANALIZOM, KOD OBOLELIH OD SISTEMSKE SKLEROZE – POVEZANOST SA KLINIČKIM MANIFESTACIJAMA	205

<i>I. Tadić, N. Vujašinović Stupar</i>	ZNAČAJ PROCENE KVALITETA ŽIVOTA PACIJENATA SA OSTEOPOROZOM I PRISUTNIM PRELOMIMA	215
<i>S. Božilov, A. Dimić, J. Jovanović</i>	TESTOVI PROCENE RIZIKA ZA PAD KOD PACIJENATA SA SENILNOM OSTEOPOROZOM	225

ORIGINALNI RADOVI

<i>S. Milenković, I. Aleksić, A. Dimić, B. Stamenković, S. Stojanović</i>	UTICAJ STATUSA VITAMINA D NA PROMENE VREDNOSTI OSTEOKALCINA KOD ŽENA SA POSTMENOPAUZALNOM OSTEOPOROZOM	233
<i>T. Janković, J. Zvekić-Svorčan, V. Petrović</i>	UTICAJ RIZIKOFAKTORA I SMANJENE VREDNOSTI SERUMSKOG 25(OH)D U NASTANKU OSTEOPOROTIČNIH PRELOMA.	241
<i>G. Dželetović, B. Kostić-Inić</i>	FRAKTURA I OSTEOPOROZA U HIPERTIREOZI	247
<i>S. Tomasević-Todorović, K. Filipović, J. Zvekić-Svorčan, V. Stejin, K. Bošković</i>	MINERALNA KOŠTANA GUSTINA PACIJENATA SA REUMATOIDNIM ARTRITISOM	253
<i>J. Zvekić-Svorčan, K. Filipović, T. Janković, J. Vasić, S. Tomašević-Todorović, K. Bošković</i>	UČESTALOST NEVERTEBRALNIH I VERTEBRALNIH OSTEOPOROTIČNIH PRELOMA PREMA STAROSNOJ DOBI.	259
<i>S. Monov, R. Shumnalieva, Iv. Sheytanov, Zl. Kolarov, R. Rashkov</i>	THE EFFECT OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS ON ARTICULAR CARTILAGE METABOLISM.	267
<i>K. Filipović, J. Zvekić-Svorčan, S. Tomašević-Todorović, J. Vasić</i>	EFEKTI LEČENJA IBANDRONATA KOD POSTMENOPAUZALNE OSTEOPOROZE	275
<i>K. Bošković, M. Cvjetković-Bošnjak, S. Tomašević-Todorović, B. Soldatović-Stajić, J. Zvekić-Svorčan</i>	UTICAJ SELEKTIVNIH SEROTONIN REAPTEJK INHIBITORA NA UČESTALOST OSTEOPOROZE KOD PACIJENATA SA DEPRESIJOM	281
<i>J. Jocić, J. Nedović, A. Dimić, S. Stojanović, B. Stamenković, S. Milenković, M. Karadžić</i>	PRIKAZ PACIJENTA SA PAGETOVOM BOLEŠĆU	287

ANTIRESORPTIVNA TERAPIJA OSTEOPOROZE

Nada Vujasinović Stupar¹, Ivana Tadić²

¹Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu, Institut za reumatologiju Beograd

²Katedra za socijalnu farmaciju i farmaceutsko zakonodavstvo,
Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet

Kratak sadržaj: Kost je dinamično tkivo u kome se neprekidno odigrava proces remodeliranja koji podrazumeva ciklus resorpcije starog koštanog tkiva i njegove zamene novim. U osteoporozi dolazi do disbalansa ova dva procesa u pravcu povećane koštane resorpcije, što slabi snagu koštanog tkiva i povećava rizik za prelome. Farmakološka terapija odobrena za prevenciju i lečenje osteoporoze je predominantno bazirana na anti-resorptivnim agensima (aminobisfosfonati, SERM, kalcitonin, denosumab i estrogeni sa ili bez progesterona) različitog mehanizma dejstva.

Aminobisfosfonati su najčešće prepisivani lekovi za ovu indikaciju. Pokazano je da svi bisfosfonati redukuju vertebralne prelome. Osim sličnosti, bisfosfonati se međusobno razlikuju po 3D strukturi, afinitetu kojim se vezuju za koštani mineralni matriks, po farmakološkoj jačini i dužini supresije. Čini se da je glavni mehanizam kojim lekovi ove klase deluju, inhibicija ključnog enzima mevalonatnog puta (farnesil pirofosfataze) u osteoklastima, što indukuje njihovu apoptozu. Zbog akumulacije u kosti, bisfosfonati nastavljaju da se oslobađaju iz kosti godinama posle prestanka lečenja i njihova zaštita od preloma se produžava 3-5 godina po prestanku lečenja.

Novi agens denosumab je humano monoklonsko antitelo koje inhibira aktivnost liganda za receptor aktivator NFκB (RANKL), glavnog stimulatora stvaranja i aktivacije osteoklasta.

Dok vodiči pružaju dobre smernice koji bolesnici treba da dobiju anti osteoporotičnu terapiju, oni ne daju specifične preporuke lekaru koji lek treba da prepíše u kojoj situaciji. Odabir leka u lečenju osteoporoze mora da bude individualizovan za svakog pojedinačnog bolesnika. Da bi se odabrao najbolji lek za pojedinačnog bolesnika, lekar u dogovoru sa bolesnikom mora da razmotri nekoliko važnih osobina svake terapijske mogućnosti: efikasnost, sigurnost, cenu, pogodnost primene (dozni režim i način primene), ali i druge moguće ekstraskelne koristi od antiosteoporotične terapije, koja nije direktno povezana sa osteoporozom (napr. bol, redukcija relativnost rizika za karcinom dojke).

Ključne reči: osteoporoza, bisfosfonati, denosumab, individualizacija terapije

Postmenopauznu osteoporozu (PMO) karakteriše povećan nivo koštanog remodeliranja u kome je resorpcija > sinteze, nepotpuno je popunjavanje resorptivnih lakuna matriksom, što dovodi do istanjenja koštanih trabekula, smanjenja jačine kosti i povećanja rizika za prelome [1, 2]. Ovo saznanje je usmerilo istraživanja u pravcu proučavanja mehanizama kojim bi se usporila povećana koštana resorpcija. Rezultati tih istraživanja su sinteza brojnih osteotropnih agenasa- antiresorptivnih lekova, koji pripadaju različitim farmakološkim klasama i koji različitim mehanizmima inhibiraju koštanu resorpciju. Zajednička im je karakteristika da se uspešno koriste u lečenju i/ili prevenciji PMO.

Grupu antiresorptivnih lekova čine: bisfosfonati, SERM (Selektivni Modulatori Estrogenskih Receptora ili agonisti/antagonisti estrogena), kalcitonin, denosumab i hormonska terapija estrogenima sa ili bez medroksiprogesterona. Ovi poslednji, za razliku od ostalih antiresorptivnih lekova nisu odobreni za lečenje, već samo za prevenciju PMO kod onih žena koje imaju značajne menopauzne simptome.

Međutim, nedavnim uvođenjem novih agenasa, anabolika, teriparatida (PTH 1-34) i stroncijum ranelata (verovatno udruženog antiresorptivnog i anaboličkog mehanizma dejstva) su značajno proširene terapijske mogućnosti u lečenju osteoporoze. AMG 785 humanizovano sklerostin monoklonsko antitelo je novi anabolički agens, za sada u fazi kliničkog ispitivanja [1].

Postoje konzistentni podaci iz randomizovanih kliničkih studija da svi danas dostupni antiresorptivni lekovi smanjuju rizik od vertebralnih preloma u PMO (Tabela 1) [3]. Oskudni su podaci o direktnom komparativnom ispitivanju različitih antiresorptivnih lekova, a ne postoje podaci o direktnom komparativnom ispitivanju njihove antifrakturne efikasnosti.

Mehanizam koštane resorpcije

Remodeliranje kosti je fiziološki proces kojim se koštana struktura neprekidno obnavlja. Na malim površinama trabekularne kosti ili u Haverzovim kanalima kortikalne kosti se kontinuirano odstranjuju delovi sa akumuliranim mikroostećenjima nastalim dejstvom sila opterećenja. Ovi delovi kosti su ciljno mesto resorpcije, okidač koji pokreće proces koštanog remodeliranja sa ciljem odstanjenja, zamene devitalizovanog tkiva ekvivalentnom količinom novog, vitalnog koštanog matriksa [4]. Proces koštanog remodeliranja zahteva koordiniranu aktivnost 3 tipa ćelija: osteoklasta (koji vrše resorpciju kosti), osteoblasta (koji vrše sintezu kosti) i osteocita (koji detektuju mesto koje treba remodelirati). Osteociti, bivši osteoblasti koji ostaju zarobljeni u koštanom matriksu komuniciraju međusobno ali i sa ćelijama na površini kosti preko razgranate citoplazmatske mreže, slično onoj koja se viđa u nervnim tkivima [5].

Uloga osteoklasta u koštanom remodeliranju

Osteoklasti su polarizovane višejedarne ćelije hematopoetske linije koje adheriraju na mesto aktivne resorpcije interakcijom sopstvenih površinskih receptora (integrina $\alpha v\beta 3$ i $\alpha 2\beta 1$), sa proteinima matriksa koji ispoljavaju tripeptidni RGD motiv (osteopontin, sialoprotein, trombospondin) [6]. Na adheriranoj strani dolazi do promene njihovog citoskeleta sa formiranjem naborane četkaste ivice, čime se višestruko povećava njihova resorptivna površina. Ove ćelije su snabdevene enzimskom mašinerijom karboanhidraze neophodne za sintezu H^+ i HCO_3^- iz H_2O i CO_2 . HCO_3^- se izmenjuju sa Cl^- , a sjedinjavanjem H^+ i Cl^- nastaje hlorovodonična kiselina koju osteoklasti izlučuju preko naborane ivice u resorptivnu šupljinu. Acidifikacijom se rastvara mineralizovani koštani matriks, vrši se demineralizacija kristala hidroksiapatita. Sekretijom proteolitičnih enzima uglavnom kiselih hidrolaza (TRAP, tartarat rezistentna alkalna fosfataza), cisteinske proteaze (katepsin K) i metaloproteinaza (MMP-9) osteoklasti razlažu i proteinski matriks, odnosno kolagena vlakna.

Bisfosfonati, primarni agensi u današnjem farmakološkom arsenalu za lečenje PMO ispoljavaju antiresorptivnu aktivnost pre svega inhibicijom osteoklasta. Međutim, dobro je poznata diskrepanca u toku lečenja PMO bisfosfonatima zapažena već u prvoj godini lečenja kada se registruje rapidno smanjenje incidencije preloma, koje se ne može objasniti tek malim promenama u mineralnoj koštanoj gustini (BMD) u istom periodu. Dokazan je uticaj bisfonata i na druge koštane parametre, kao što su promena mikroarhitekture kosti, povećanje i homogenizacija mineralizacije, promena svojstava apatitnih kristala i kolagena, što sve zajedno utiče na njihovu antifrakturu efikasnost [7].

Ključno je otkriće mehanizma dejstva amino-aminobisfosfonata na osteoklaste. Njihovo biohemijsko mesto dejstva se nalazi u mevalonatnom putu, značajnom u biosintezi holesterola i drugih sterola. Inhibiraju enzim farnesil pirofosfat sintetaze (FPPS) u osteoklastima u redosledu koji odgovara njihovoj ukupnoj antiresorptivnoj potenciji (pamidronat < alendronat < ibandronat < risedronat < zoledronat). FPPS je ključni enzim mevalonatnog puta koji stvara isoprenoidne lipide koji se koriste za posttranslacionu modifikaciju malih GTP-vezujućih proteina, esencijalnih za funkcionisanje osteoklasta. Osim oštećenja funkcije osteoklasta, bisfosfonati mogu uzrokovati njihovu apoptozu [8, 9].

Klinički značajnim se čini otkriće mogućeg uticaja bisfosfonata na druge ciljane ćelije u kosti kao što su osteociti. Otkriveno je in vitro da veoma niske koncentracije mnogih bisfosfonata inhibiraju apoptozu osteocita (i osteoblasta), koju indukuju glikokortikoidi. Odobrene doze bisfosfonata u prevenciji glikokortikoidima izazvane osteoporoze su polovične u odnosu na terapijske (zoledronična kiselina 5 mg/24 meseca, alendronat 5 mg dnevno ili 35 mg nedeljno) [9, 10].

Osteoklasti su ciljna ćelija na koju deluje i lososov kalcitonin, najčešće primenjivana vrsta kalcitonina u lečenju PMO. On deluje slično endogenoj formi hormona preko kalcitoninskih receptora ispoljenih na površini osteoklasta,

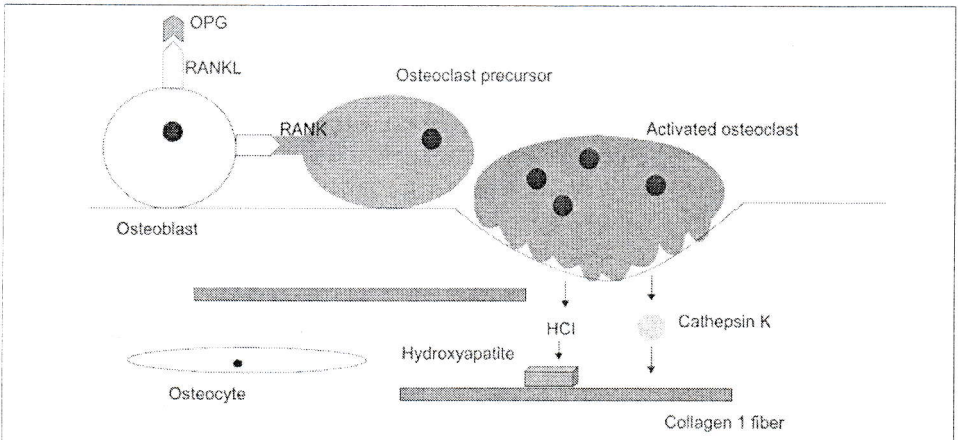
inhibirajući njihovu aktivnost [6]. Njegova formulacija u vidu injekcija (intramuskularnih, subkutanih i intravenskih) i nazalnog spreja su odobreni za lečenje PMO, u Americi posle = 5 godina trajanja menopauze [1].

Uloga RANKL/RANK/OPG signalnog puta u koštanoj resorpciji

Poznavanje molekularne biologije koštane resorpcije je značajno unapređeno poslednjih decenija otkrićem signalnog puta NF κ B i ključnih molekula koje ga moduliraju, aktiviraju ili inhibiraju. Direktnim intercelijskim kontaktom osteoblasta koji poseduju RANKL - receptor aktivator NF κ B ligand sa stromalnim ćelijama (prekursori osteoklasta) koji poseduju njegov receptor (RANK) dolazi do aktivacije signalnog puta NF κ B i NFATc1, koji moduliraju ekspresiju efektornih gena odgovornih za preživljavanje, diferencijaciju i aktivaciju osteoklasta [6].

RANKL je član TNF superfamije proteina ispoljen u koštanoj tkivu (stromalne ćelije i osteoblasti), a ekstra-skeletno na ćelijama imunološkog i vaskularnog sistema [10]. Otkriven je u dva oblika: transmembranskom, vezanom na osteoblastima i rastvorljivom, solubilnom obliku koji nastaje ostranjivanjem, enzimskom razgradnjom transmembranskog RANKL [6]. Vezivanjem RANKL za RANK na mijeloidnim osteoklastnim prekursorima promoviše se osteoklastogeneza i aktivnost osteoklasta u koštanoj resorpciji (Slika 1) [11].

Totalna zavisnost osteoklastogeneze od ovog signalnog puta je pokazana na animalnom modelu gde se sa delecijom gena koji kodiraju RANKL zapaža odsustvo zrelih osteoklasta, nastaje osteopetroza i oštećeno izbijanje zuba. Injekcija rastvora RANKL je pak izazivala rapidni porast serumske koncentracije kalcijuma zbog aktivacije postojećih osteoklasta i povećanja njihove geze.



Slika 1. RANK-RANKL-OPG signalni put u kosti [11]

OPG je sekretovani član TNF receptorske superfamilije i predstavlja prirodni antagonist, lažni receptor RANKL. Antiresorptivno dejstvo OPG je takođe pokazano na animalnom modelu gde je sa preteranom ekspresijom gena za OPG registrovan dramatični porast koštane gustine, dok je u modelu u kome je odstranjen gen za OPG dolazilo do nastanka teške osteoporoze.

Značajno je otkriće da brojni osteotropni agensi moduliraju (aktiviraju ili inhibiraju) ekspresiju RANKL/RANK i OPG, ili signalni put aktiviran vezom RANKL-RANK. Pokazano je da su lokalni i sistemski faktori aktivatori RANKL i koštane resorpcije- 1,25(OH)2D3, PTH, PTHrP, IL-11, 15, 17, 1, 6, TNF α , PGE2, IGFI i glikokortikoidi, a da su TGF α , IL4 i denosumab njegovi inhibitori. [6].

U PMO sa redukcijom nivoa estrogena se odstranjuje značajna kontrola dejstva RANKL, pre svega smanjenom sintezom OPG. Na animalnom modelu ovarijektomisanih miševa egzogena administracija OPG je popravljala koštanu arhitekturu i povećavala koštanu snagu, dok je za postmenopauzne žene sintezom humanog monoklonskog antitela koje inhibira aktivaciju RANKL stvoren novi antiresorptivni lek denosumab-Prolia® koji primenjen na 6 meseci u vidu subkutanih injekcija od 60 mg snažno sprečava koštanu resorpciju.

Anabolična terapija sa PTH rapidno, tokom 1 sata povećava serumski RANKL koji ostaje povišen bar 1 mesec, dok se nivo OPG ne menja. Terapija risedronatom dovodi do smanjenja serumskog nivoa RANKL i malog povećanja nivoa OPG.

Reumatoidni artritis (RA) je jedini humani model inflamacijskog oboljenja u kome je korišćen denosumab. Praćenjem MR 12 meseci 143 bolesnika sa RA koji su osim metotreksata primali 60 ili 180 mg denosumaba je pokazan značajno manji skor erozija u obe grupe na denosumabu u odnosu na placebo. Nije bilo dokaza da denosumab ima efekat na suženje zglobnog prostora ili na pokazatelje aktivnosti RA. Na taj način denosumab ne može biti bolesnika sa progresivnom erozivnom bolešću, a uz to za prevenciju osteoporoze udružene sa RA, naročito kod bolesnika koji zahtevaju lečenje glikokortikoidima.

RANKL i OPG mogu takođe imati ulogu u regulaciji vaskularne kalcifikacije, te je za očekivanje da bi denosumab, osim protektivnog dejstva na kost, mogao smanjiti rizik od ateroskleroze. Pokazano je na animalnom modelu razvijanje značajne vaskularne kalcifikacije u slučaju odstranjenja gena za OPG. Lokalna produkcija OPG u endotelnim ćelijama krvnih sudova može promovisati njihovo preživljavanje i smanjiti mineralizaciju aterosklerotskih plakova.

Budućnost će pokazati da li će se serumski nivo RANKL pokazati kao korisni esej, marker koštanog metabolizma [11].

Bisfosfonati u lečenju postmenopauzne osteoporoze

Prvi antiresorptivni lekovi koji se koriste u lečenju PMO su bisfosfonati (P-C-P supstance), stabilni analozi prirodnih pirofosfata (P-O-P supstance) [9]. Njihova efikasnost i sigurnost u lečenju PMO, sa generalno dobrim sigurnosnim profilom je dokazana u brojnim randomizovanim kliničkim studijama, a klinička primena od 1969 godine je potvrdila zaključke ovih studija. Bisfosfonati su

osnova terapije PMO i glavna indikacija ove farmakološke grupe, koja ima široke indikacije u terapiji drugih oboljenja kod kojih je povećana koštana resorpcija kao što su metabolička oboljenja (Pagetova bolest), osteogenesis imperfecta, fibrozna displazija, tumorska stanja (multipli mijelom i koštane metastaze) i njima indukovana hiperkalcemija [12, 13].

Klasične farmakološke efekte aminobisfosfonata odobrenih za lečenje PMO (alendronata, risedronata, ibandronata, zoledronata) uslovljavaju njihova dva zajednička, ključna svojstva koja predstavljaju klasne karakteristike ove grupe lekova. To su njihov snažan afinitet za koštane minerale i inhibitorski efekat na osteoklaste koji ostvaruju enzimskom inhibicijom ovih ćelija. Osim ovih zajedničkih karakteristika, svaki bisfosfonat pojedinačno ima jedinstveni profil kojim se mogu tumačiti potencijalne kliničke razlike među njima po pitanju brzine i dužine dejstva i efekta na frakturnu redukciju [9].

Tabela 1. Efikasnost, sigurnost i pogodnost primene anti-resorptivne terapije za lečenje osteoporoze [3]

Terapija	Efikasnost-redukuje rizik	Sigurnost	Pogodnost primene
Bisfosfonati	za prelome: vertebralne, nevertebralne i kuka ^b	Neposredna: gastrointestinalna tolerancija (PO), mialgije i artralgijske (PO ili IV; retko); renalna toksičnost (IV) Dugoročna: atipični prelomi (PO), osteonekroza vilice (PO/IV)	Može se dati PO dnevno, nedeljno ili mesečno ili IV (tokom 10 sec ili infuzija 15 min) svaka 3 meseca ili jednom godišnje Zahteva 30 do 60 minuta ne uzimanja hrane posle leka; zahtevaju uspravnu poziciju bar 30 min. posle uzimanja leka (samo PO)
Hormoni	za prelome: vertebralne, nevertebralne i kuka	Povećani rizik od koronarne srčane bolesti, insulta i tromboembolijskih događaja	PO primena u dnevnom kontinuiranom ili cikličnom režimu prema pogodnosti
SERM	za prelome: vertebralne	Povećanje učestalosti valunga i venske tromboembolije	PO primena 1x dnevno
Kalcitonin	Za prelome: vertebralne	Minorni neželjeni efekti	Dostupan u vidu nazalnog spreja ili injekcija
Denosumab	za prelome: vertebralne, nevertebralne i kuka	Povećana incidencija ekcema, dermatitisa, raša i teškog celulitisa	Subkutana injekcija svakih 6 meseci

PO-oralno, IV-intravenski, SERM-Selektivni Modulator Estrogenskih Receptora ^a Alendronat, risedronat i zoledronična kiselina -pokazano je u RKS da ↓ ne vertebralne prelome; oralni ibandronat nije signifikantno ne vertebralne prelome u odnosu na placebo, ali u metaanalizi; b samo: alendronat, risedronat i zoledronat. Do sada nema podataka koji podržavaju antifrakturnu efikasnost ibandronata na kuku

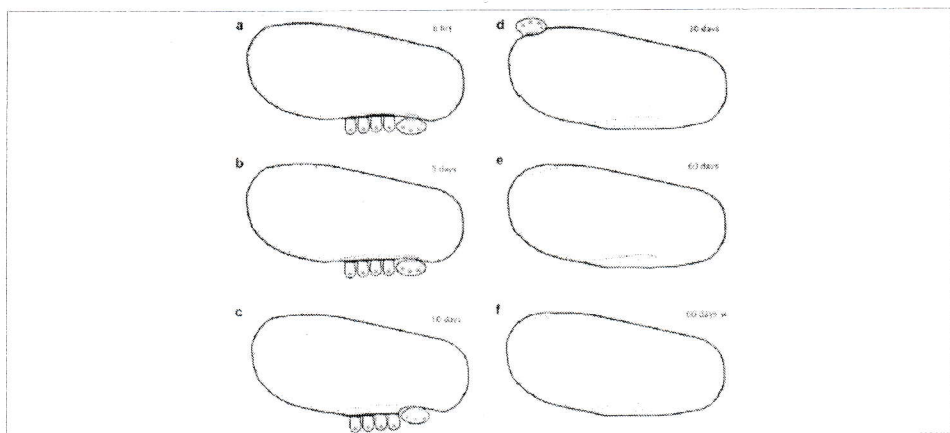
Vežući kapacitet, afinitet je različit za različite bisfosfonate u kliničkoj upotrebi i rangiran je od rizedronata < ibandronata < alendronata < zoledronata, što može uticati na njihovu različitu distribuciju unutar koštanog sistema, biološku potenciju i dužinu dejstva. 3-D konfiguracija amino-bisfosfonata i orijentacija samog nitrogena mogu imati ulogu u različitom vežućem afinitetu za minerale kosti. Isto tako, njihov različiti zeta potencijal (tj. električno molekularno naelektrisanje) utiče na razlike u vezivanju za hidroksiapatitne kristale, čime se objašnjavaju razlika u akceleraciji koštanog gubitka po prekidu terapije (>risedronat, < alendronat) [7, 9].

Oralnom primenom bisfosfonata postiže se nizak vrh plazmatske koncentracije zbog male intestinalne absorpcije (< 1%) i pod idealnim uslovima primene (posle produženog gladovanja, sa punom čašom vode i bez uzimanja hrane i drugih tečnosti najmanje 30 minuta, ostajanje u uspravnom položaju). Bioraspoloživost intravenskih bisfosfonata je 100%, ali je i tada vrh plazmatske koncentracije samo prolazno i kratkotrajni veći zbog brzog preuzimanja č 50% leka od strane koštanog tkiva. Ostatak od 50% resorbovanih, a ne preuzetih bisfosfonata od strane kosti podleže brzom klirensu putem glomerularne filtracije i proksimalne tubulske sekrecije. Odličan sigurnosni profil ove grupe lekova se objašnjava njihovim jakim afinitetom za kost, a slabim preuzimanjem od strane drugih tkiva [14].

Za razliku od brzog koštanog gubitka koji se registruje posle obustave HST, biohemijski markeri koštane razgradnje ne rastu brzo posle prekida terapije bisfosfonatima što je indikator njihove duge retencije u kosti.

Količina bisfosfonata koju kost preuzima osim od afiniteta pojedinačnog bisfosfonata za hidroksiapatitne kristale [8] zavisi od nivoa koštanog metabolizma, odnosno aktivnosti koštanog remodeliranja koje je u postmenopauzi i u starosti povećano. Specifična vežuća mesta bisfosfonata su mesta koštane resorpcije (~2% čitave površine na trabekularnom segmentu) sa ~8x i mesta koštane sinteze (~12% celokupne površine određenog trabekularnog segmenta), sa ~4x većim afinitetom bisfosfonate nego mirujućim deo skeletal. Na neaktivnim (mirujućim) mestima (~85% ukupne koštane površine trabekularnog segmenta) bisfosfonati su vezani u malom obimu i labavo i unutar sati/dana se vraćaju u cirkulaciju [15].

Proces mineralizacije kosti dovodi do inkorporacije kompleksa bisfosfonata i kalcijuma u novo sintetisanu kost i njihove dugotrajne retencije u inertnom obliku (dok kod je koštano remodeliranje odloženo). Sa početkom novog ciklusa remodeliranja dolazi do oslobađanja zarobljenih bisfosfonata iz kosti, što ih čini biološki raspoloživim za ponovno korišćenje od strane kostiju ili za ekskreciju putem bubrega [14]. Ovo "sahranjivanje" bisfosfonata se završava unutar sati/dana, ali vreme koliko ovi agensi ostaju u ovakvom stanju se ne može precizno odrediti (može trajati godinama), jer ono zavisi od mnogih faktora, od kojih je najvažniji nivo koštanog prometa (Slika 2) [15].



Slika 2. Koštana sudbina aminobisfosfonata u trabekularnoj kosti (prema referenci [15])

(a) Koštana Multicelularna Jedinica (BMU) sa osteoblastima i osteoklastom je u donjem desnom uglu. 6 sati posle bolusa intravenskog aminobisfosfonata lek se nalazi na celoj površini. Koncentracija je niža na metabolički inertnim mestima, najveća je na površini gde se vrši resorpcija, a srednja na površini formacije nove kosti. (b) Koncentracija aminobisfosfonata značajno opada na metabolički inertnim mestima 3 dana posle aplikacije bolus doze. Bisfosfonati ispod osteoblasta ostaju sahranjeni u toku koštanog formiranja i zapažaju se difuzni depoziti recirkulišućih bisfosfonata u novo formiranoj kosti. Koncentracija ispod osteoklasta i oko njihove četkaste površine ostaje visoka. (c) 10 dana koncentracija aminobisfosfonata na inertnim, mirujućim površinama i dalje opada u poređenju sa nivoom 3-ćeg dana, i značajno je niža u odnosu na vrednost posle 6 sati. Bisfosfonati ispod osteoblasta bivaju pokopani sve dublje novoformiranom kosti, sa difuznim depozitima akumuliranim u novo formiranoj kosti iz recirkulišućeg pula bisfosfonata. Koncentracija ostaje visoka ispod osteoklasta, ali se zapaža pojave dezorganizacije četkaste površine, starenje, apoptoza osteoklasta. (d) 30-tog dana posle primene aminobisfosfonata i dalje se smanjuje njihova koncentracija na metabolički inertnim mestima, sa minimalno preostalim lekom. BMU je završila svoj zadatak ostavljajući za sobom koštanu strukturnu jedinicu (BSU). Zapaža se da su aminobisfosfonati pokopani u BSU na mestu gde su osteoblasti završili posao sa koncentrisanom granicom između inicijalnog depozita, a difuznog rasporeda aminobisfosfonata bliže površini kosti koji potiču iz recirkulacije. Dok su aminobisfosfonati na inertnim mestima još uvek dostupni procesu razmene sa ekstracelularnim tečnostima, pokopani aminobisfosfonati ne mogu biti uklonjeni i ostaju biološki inertni. Nova BMU počinje resorpciju u gornjem levom uglu. (e) Data je nova bolus doza aminobisfosfonata. 60 dana posle primene koncentracija leka je niska na metabolički inertnim mestima trabekule. BMU je završila svoj posao ostavljajući drugu BSU sa koncentrisanom linijom i

difuznim depozitima. Koncentracija aminobisfosfonata u BSU u donjem desnom uglu je stabilna. (f) 60 dana od oralne primene nedeljnog aminobisfosfonata slika je drugačija, bez vidljive linije koncentrisanih bisfosfonata, sa više difuznih depozita u BSU. U BSU u desnom donjem uglu i posle nedeljne primene bisfosfonati su stabilni. Ređom primenom istih kumulativnih doza bisfosfonata, nove BSU će pokazati manje depozite starog aminobisfosfonata, ali sa tendencijom njihove veće koncentracije u poređenju sa slikom koju daju nedeljni bisfosfonati.

Premda su kontradiktorni rezultati po pitanju veće antifrakturne efikasnosti aminobisfosfonata u odnosu na bisfosfonate prve generacije, postoji saglasnost da je nova generacija bisfosfonata, pre svega komotnijim režimom doziranja, donela značajno veću adherenciju u lečenju PMO [16].

Vreme retencije bisfosfonata u skeletu je ekstremno dugačko i zavisno od individualnog afiniteta kosti prema različitim bisfosfonatima. Zbog perzistencije u skeletu mnogo meseci i godina, oni imaju prolongiranu aktivnost i posle perioda lečenja. Mada veliku većinu lečenih bisfosfonatima čine postmenopauzne žene, širina indikacija za koje se oni koriste rezultira porastom broja dece, premenopauznih žena i mukaraca koji se leče ovim preparatima.

Neophodan je oprez i precizno odmeravanje indikacija pri primeni bisfosfonata kod premenopauznih osoba, tokom reproduktivnog perioda iako nema dokaza o njihovom teratogenom dejstvu u humanoj medicini (na animalnom modelu su korišćene doze značajno veće od terapijskih). Imajući u vidu dokazan transplacentarni prolaz bisfosfonata zbog njihovog dugog skeletnog života (mogu se detektovati u telesnim tečnostima i 8 godina po prestanku lečenja) postoji opasnost usporene skeletne resorpcije tokom trudnoće, kada su inače povećani fiziološki zahtevi za kalcijumom. Analizom 78 slučajeva fetalne ekspozicije (najčešće alendronatom i pamidronatom), nisu registrovani teški neželjeni efekti. Zapažena je prolazna hipokalcemija, skraćenje gestacije, mala neonatalna težina, a vrlo malo saopštenja o spontanim abortusima ili kongenitalnim malformacijama se pripisuju osnovnom oboljenju, a ne bisfosfonatima kojima je majka bila lečena [14].

Optimalna dužina lečenja bisfosfonatima

Optimalna dužina lečenja PMO bisfosfonatima je još uvek kontradiktorna. U postmenopauznih žena sa visokim rizikom za nastanak preloma je potencijalna korist veća od mogućeg rizika primene bisfosfonata [17]. Dosadašnji rezultati po pitanju bojazni od mogućeg zaustavljanja fiziološkog procesa reparacije kosti te nakupljanja mikrooštećenja i umanjenja otpornosti kosti na prelome su kontradiktorni. Dokaz mikrooštećenja postoji samo na animalnom modelu [4], jer se kod žena lečenih bisfosfonatima radi samo biopsija ilijačne kosti, a ne i nosećih kostiju, kao što su femur ili kičmeni pršljenovi [18].

Zbog toga je pri lečenju bisfosfonatima neophodan dobar balans između kliničke efikasnosti i sigurnosti primene bisfosfonata, kako neposredne tako i sigurnosti na duge staze. Dobar balans se postiže pre svega pravilnim odabirom bolesnika kojima će se ponuditi antiresorptivna terapija i prava dužina trajanja lečenja. Na prvo pitanje koga lečiti antiresorptivnom terapijom, uglavnom dobijamo precizan odgovor u literaturi [19-22].

Osobama u visokom apsolutnom riziku za buduće prelome treba ponuditi farmakološku terapiju (ako postoji >20% šanse za nastanak glavnih osteoporotičnih preloma u toku narednih 10 godina; ženama starijim od 50 godina koje su imale osteoporotičnu frakturu kičme ili kuka i onim bolesnicama koje su imale >1 frakture pri maloj traumi).

Kod osoba u umerenom riziku za prelome neophodna je procena individualnog rizika za prelome. Veći broj fraktura se događa u grupi umerenog rizika (osteopenija) nego u grupi visokog rizika (jer je ova grupa brojnija), mada je individualni rizik od preloma veći u grupi sa visokim rizikom. Osobe koje su u umerenom riziku za prelome treba podvrgnuti opreznjoj, pomnojoj kliničkoj evaluaciji da bi se identifikovao dodatni faktor rizika koji nije obuhvaćen sistemom procene rizika, i nekima od ovih osoba treba ponuditi farmakološku terapiju.

Za bolesnike koji imaju mali rizik od fraktura, farmakološka terapija nije uvek neophodna. Generalno, mere životnog stila kao što su: vežbe, prevencija pada, optimalni unos dnevnih potreba kalcijuma i vitamina D, uz prestanak pušenja mogu biti dovoljni pod uslovom da nemaju bilo koji faktor rizika za brzi gubitak mineralne koštane gustine [19].

Posle prolongiranog lečenja bisfosfonatima osoba sa visokim frakturnim rizikom (5-10 godina za alendronat), koštani gubitak je duže vremena vrlo umeren, te se savetuje kraća pauza od terapije (»drug holiday») [1], koja može biti do 5 godina za alendronat, a 3 godine za zoledronat, period u kome navedeni bisfosfonati ispoljavaju antifrakturu efikasnost i po prestanku lečenja. Posle pauze predlaže se reevaluacija BMD, faktora rizika za prelome i potreba za nastavkom lečenja [17].

Savremena tendencija u lečenju osteoporoze - individualizacija terapije

Tabela 2: Komparativne prednosti pojedinih antiresorptivnih lekova

Komparativna prednost	Antiresorptivni lek
Široko indikaciono područje leka u osteoporozi	sva tri leka- alendronat, risedronat i zoledronat su odobreni za lečenje i za prevenciju PMO, za lečenje GIO i za lečenje mušakaraca sa OP

Antifrakturna efikasnost dokazana na sva 3 područja (vertebralna, nevertebralna, kuk) od interesa	sva tri leka- alendronat, risedronat i zoledronat
Antifrakturna efikasnost dokazana na sva 3 područja (vertebralna, nevertebralna, kuk) + ručju	denosumab
Proširene indikacije	zoledronat odobren za lečenje OP u toku oporavka hirurškog lečenja preloma kuka
Vanskeletno indikaciono područje	SERM u Americi odobren za ↓ rizika od invazivnog karcinoma dojki kod žena sa/ bez OP
Nema akceleracije koštanog gubitka po prestanku lečenja	Alendronat, zoledronat
haDostupna generika	alendronat i ibandronat
Komotnost primene	ibandronat 1x mesečno, zoledronat 1x godišnje, denosumab 2x godišnje, SERM 1x dnevno u bilo koje doba dana bez obzira na hranu
Analgetski efekat	kalcitonin, SERM, moguće bisfos.
↓ ukupnog i LDL holesterola	SERM
OPotencijalna korist kod bolesnika sa osteoartrozom	kalcitonin preko analgetskog efekta zajedno sa ↓ koštanog metabolizma i redukcijom degradacije hrskavice
Mogućnost primene u bubrežnoj insuficijenciji	denosumab

PMO-postmenopauzna osteoporozna, GIO-glikokortikoidima izazvana osteoporozna, OP- osteoporozna, SERM-Selektivni Modulator Estrogenskih Receptora

Pri izboru „najbolje“ terapijske mogućnosti za pojedinačnog bolesnika moramo uzeti u obzir farmakološke karakteristike svakog leka prema kliničkom profilu konkretnog bolesnika [23, 10] i želje bolesnika da bi se ostvarila dugotrajna terapijska adherencija. Osim ovoga je potrebno poznavanje i potencijalnih vanskeletnih koristi koje možemo ostvariti konkretnom terapijom (Tabele 2 i 3) [3].

Tabela 3. Klinički primeri za individualizaciju terapije osteoporozе [3]

Profil bolesnika / karakteristike	Savetovana terapija
Starije bolesnice koje su u stanju / žele da prate složen režim doziranja	Bisfosfonati (PO)
Bolesnice u visokom riziku za prelom kuka	Bisfosfonati (PO ili IV) ili denosumab
Bolesnici sa gastrointestinalnim problemima ili neželjenim reakcijama na PO bisfosfonate	Bisfosfonati (IV), SERM ili kalcitonin
Mlađe bolesnice neodlučne da započnu lečenje bisfosfonatima zbog brige od dugotrajne sigurnosti	SERM
Bolesnice koje ne tolerišu PO bisfosfonate i ne žele IV primenu bisfosfonata	SERM ili denosumab
Mlađe bolesnice u većem riziku za prelom pršljenova nego kuka	SERM
Bolesnice zabrinute zbog ONV	Kalcitonin, SERM, stroncium ranelat
Bolesnice sa menopauznim simptomima	Hormonska terapija
Starije bolesnice koje nisu sposobne / ne žele da slede složeni režim primene PO bisfosfonata	Kalcitonin, stroncium ranelat, bisfosfonat (IV) ili denosumab
Bolesnice u visokom riziku za prelome	Teriparatid ili denosumab
Bolesnice koje više žele 2x godišnje injekcije pre nego PO dnevno doziranje	Denosumab
Bolesnice sa bubrežnom insuficijencijom	Denosumab
Bolesnice u stacionarima (domu)	Denosumab ili bisfosfonati (IV ako nemaju bubrežni poremećaj)

PO-oralno; IV-intravenski; SERM -Selektivni Modulator Estrogenskih Receptora; ONV-osteonekroza vilice

Zaključak

Veliki izbor danas dostupne antiresorptivne terapije će omogućiti uspešno lečenje osteoporozе, odnosno sprečavanje preloma, ukoliko pravilno odaberemo ciljnu populaciju za lečenje. Nju čine osobe u riziku za prelome i one će imati i najviše koristi od ovog vida lečenja.

Uz to je neophodno dobro poznavanje farmakološkog profila svakog pojedinačnog agensa da bi se odabir leka prilagodio kliničkom profilu bolesnika, uz poštovanje njegovih želja, jer će se na taj način ostvariti dugotrajna terapijska adherencija.

LITERATURA

1. Waalen J. Current and emerging therapies for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Experim Pharmacol* 2010;2:121-134.
2. Eastell R, Walsh J, Watts NB, Siris E. Biphosphonates for postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2011;49:82-88.
3. Silverman S, Christiansen C. Individualizing osteoporosis therapy. *Osteoporos Int* 2012;23:797-809.
4. Chapuriat RD, Delmas PD. Bone microdamage: a clinical perspective. *Osteoporos Int* 2009;20:1299-1308.
5. Divieti Pajevic P. Regulation of bone resorption and mineral homeostasis by osteocytes *IBMS BoneKEy* 2009;6(63-70).
6. Roux S. New treatment targets in osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2010;77:222-228.
7. Roux C. Potential effects of bisphosphonates on bone ultrastructure. *Osteoporos Int* 2009;20:1093-1095.
8. Graham R, Russell G. Bisphosphonates: The first 40 years. *Bone* 2011;49:2-19.
9. Russel RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008;19:733-759.
10. Body JJ, Bergman P, Boonen S, Devogelaer JP, Gielen E, Goemaere S. et al. Extraskeletal benefits and risks of calcium, vitamin D and anti-osteoporosis medications. *Osteoporos Int* 2012;23(Suppl 1):S1-S23.
11. Findlay DM, Atkins GJ. Relationship between serum RANKL and RANKL in bone. *Osteoporos Intern* 2011;22:2597-2602.
12. Drake MT, Clarke BL, Khosia S. Bisphosphonates: mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc* 2008;83(9):1032-1045.
13. Hampson G, Fogelman I. Clinical role of bisphosphonate therapy. *Int J Women's Health* 2012;4:455-469.
14. Stathopoulos PI, Liakou GC, Katsalira A, Trovas G, Lyritis PG, Papaioannou AN, Tournis S. The use of bisphosphonates in women prior to or during pregnancy and lactation. *Hormones* 2011;10(4):280-291.
15. Kimmel DB. Mechanism of Action, Pharmacocinetic and Pharmacodynamic Profile, and Clinical Applications of Nitrogen-containing Bisphosphonates. *J Dent Res* 2007;86(11):1022-1033.

16. Mamdani M, Kopp A, Hawker G. Hip fractures in users of first - vs- second - generation bisphosphonates. *Osteoporos Int* 2007;18:595-600.
17. Zarowitz BJ. Bisphosphonate duration of therapy for management of osteoporosis. *Geriatr Nurs* 2012;33(6):479-481.
18. Chapurlat RD. Bone microdamage. *Osteoporos Int* 2009;20:1033-1035.
19. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, Hanley DA, Hodsdman A, Jamal SA, Kaiser SM, Kvern B, Siminoski K, Leslie WD. Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ*. 2010 Nov 23;182(17):1864-1873.
20. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF et al. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract* 2010;16 (Suppl 3).
21. Guidelines for the management of postmenopausal osteoporosis for GPs. *Australian Family Physician* 2004; Vol 33, No. 11.
22. Comston J, Cooper A, Francis R, Kanis JA, Marsh D, McCloskey EV. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men the age of 50 years in the UK. *Maturitas* 2009;62:105-108.
23. Abrahamsen B. Adverse Effects of Bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 2010;86:421-435.

SUMMARY

Bone is a dynamic tissue, undergoing a continual remodeling process involving a cycle of resorption of older bone tissue and formation of new one. In osteoporosis, the balance of these processes is tipped toward resorption, leading to weakening of bone tissue and increased risk of fracture. Pharmacotherapy approved for the prevention and treatment of osteoporosis has predominantly been based on antiresorptive agents with the different mode of action.

Aminobisphosphonates are the most commonly prescribed drugs for this indication. All bisphosphonates have been shown to reduce vertebral fractures. Besides similarities, bisphosphonates has many differences: 3D, in binding affinity to the bone mineral matrix, in pharmacological potency and length of suppression. Induction of osteoclast apoptosis as a results of inhibition of farnesyl pyrophosphate syntase in mevalonate pathway in osteoclasts appears to be the major mode of action of these class of medications. Because bisphosphonates accumulate in bone, they can be continued to be released from bone for years after treatment is stopped, and may protect against fracture for 3-5 years after treatment is stopped. New agent denosumab is a fully human monoclonal antibody that inhibits the activity of the ligand for receptor activating NFkB (RANKL), the main stimulator of osteoclastogenesis and of osteoclast activity.

While guidelines provide directions on which patients should receive osteoporosis therapy, they do not provide specific recommendations on what drugs clinicians should prescribe in various situations. For the better treatment results, choice of osteoporosis therapy must be individualized for each patient. In order to determine the best treatment for each patient, the clinician in conjunction with the patient, must consider several important attributes of any treatment option: efficacy, safety, convenience (i.e., dosing regimen and delivery), and other extraskeletal benefits of anti-osteoporosis medications, that may be not directly related to osteoporosis (i.e. pain, management of reducing breast cancer risk).

Key words: osteoporosis, bisphosphonates, denosumab, individualizing therapy