

# Selektywne modulatory receptora estrogenowego w terapii osteoporozy postmenopauzalnej

## Selective estrogen receptor modulators in treatment of postmenopausal osteoporosis

Męczekalski Błażej<sup>1</sup>, Czyżyk Adam<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Klinika Endokrynologii Ginekologicznej Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup> Studenckie Koło Naukowe Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

### Streszczenie

Osteoporoza u kobiet po menopauzie jest związana z brakiem estrogenów. Jedną z grup preparatów stosowanych w leczeniu osteoporozy są selektywne modyfikatory receptora estrogenowego (SERM). Działają one jako agoniści receptora estrogenowego w pewnych tkankach, w innych natomiast jako antagoniści. Dzięki temu SERM mają korzystny wpływ na szkielet, profil lipidowy i układ sercowo-naczyniowy, a jednocześnie wykazują działanie ochronne przed niektórymi nowotworami estrogenozależnymi. Pierwszym zastosowanym SERM był tamoksifen, jednak ze względu na niekorzystny wpływ na endometrium nie jest wskazany w osteoporozie.

Obecnie w użyciu znajduje się raloksifen, który zmniejsza ryzyko złamań kręgow, a ponadto redukuje ryzyko nowotworów endometrium i sutka. Nasila jednak objawy naczynioruchowe, a jego wpływ na metabolizm kostny jest ograniczony.

Nowe SERM przechodzą próby kliniczne, między innymi: ospemifen, lasofoksifen, bazedoksifen i arzoksifen. Na obecnym etapie badań wszystkie wykazują korzystne działanie w osteoporozie oraz mają dodatkowe pozytywne efekty pozakostne. Trwają też badania nad wykorzystaniem SERM w terapii kombinowanej osteoporozy.

Użycie połączenia SERM z parathormonem lub SERM z bisfosfonianem może być korzystne u pacjentek z ciężką lub oporną na leczenie osteoporozą.

Połączenie SERM i hormonalnej terapii zastępczej nie przyniosło oczekiwanych korzyści. Badania nad SERM pozwolą być może w przyszłości na opracowanie preparatów dostosowanych do indywidualnych potrzeb każdego pacjenta.

Key words: **osteoporoza / SERM / menopauza /**

### Abstract

Postmenopausal osteoporosis is associated with lack of estrogens, therefore, understandably one of the treatment options in osteoporosis is a group of medicines known as selective estrogen receptor modulators (SERMs).

They can act as an estrogen receptor agonist in some tissues, whereas as an antagonist in others. In relation to this antago-antagonistic action, SERMs have a positive effect on bones, the serum lipid profile and the cardio-vascular system. Moreover, they can protect against some estrogen-dependent neoplasm development.

### Adres do korespondencji:

Błażej Męczekalski  
Klinika Endokrynologii Ginekologicznej Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
ul. Polna 33, 60-535 Poznań  
tel./fax.: 061 8419366; 61 8419454  
e-mail: blazejmeczekalski@yahoo.com

Otrzymano: 15.12.2008

Zaakceptowano do druku: 20.02.2009

Męczekalski B, et al.

The first used SERM was tamoxifen, but due to its negative effect on endometrium it is not indicated in osteoporosis. Raloxifen, which is currently in use, besides the reduction of vertebral fractures risk, has beneficial influence on endometrial and breast neoplasm development risk as well. On the other hand, raloxifen intensifies vasomotor symptoms and its bone-protecting effect is limited.

At present, new SERMs (ospemifen, lasofoxifen, bazedoxifen, arzoxifen) are being researched in clinical trials. In the current stage of investigations they reveal beneficial influence on skeletal as well as extraskelatal tissues. Implementation of SERMs in combined therapy of osteoporosis is currently under research as well. SERM with parathormone or SERM with bisphosphonate might prove to be an advantageous treatment option for women with severe or resistant osteoporosis.

An addition of SERM to conventional hormonal replacement therapy did not bring the anticipated benefits. Future studies on SERMs may result in new preparations adjusted to individual needs of the patients.

Keywords: **osteoporosis / SERM / menopause /**

## Wstęp

Osteoporoza stanowi poważne zagrożenie dla zdrowia i życia kobiet po menopauzie. Szacuje się, że około połowa kobiet powyżej 50 roku życia, doznaje w ciągu życia złamania kości. Alarmującym jest, że złamanie w okolicy stawu biodrowego wiąże się z 20% śmiertelnością, a u wszystkich kobiet powyżej 80 roku życia po takim złamaniu należy spodziewać się trwałej niepełnosprawności [1].

Jedną z głównych przyczyn spadku gęstości mineralnej kości w okresie peri- i postmenopausalnym jest niedobór estrogenów. Największy spadek gęstości mineralnej (BMD) kości obserwuje się w ciągu pierwszych 1-2 lat po ostatniej miesiączce, kiedy objawy wypadowe są najbardziej nasilone [2]. Dlatego estrogenowa terapia zastępcza (ETZ) stała się powszechnie akceptowaną metodą leczenia osteoporozy postmenopausalnej. W praktyce, ze względu na ochronny wpływ progestagenów na *endometrium*, stosuje się najczęściej terapię estrogenno-progestagenową, czyli hormonalną terapię zastępczą (HTZ). Wykorzystuje się tutaj wielokierunkowe działanie estrogenów. Pozwalają one zredukować nie tylko utratę masy kostnej, lecz również: dolegliwości psychiczne, objawy naczynioruchowe, zmiany zanikowe układu moczowo-płciowego oraz progresję niekorzystnych zmian w układzie sercowo-naczyniowym powiązaną z zaburzeniami metabolicznymi.

Jednak po ogłoszeniu wyników randomizowanych badań klinicznych (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*, *Womens' Health Initiative*) oraz dobrze zaprojektowanych badań obserwacyjnych (*Milion Women Study*, *Nurses' Health*

*Study*, analiza *General Practice Research Database*) znacznie ograniczono wskazania do stosowania HTZ [3, 4, 5, 6, 7]. Wykazano jednoznacznie, iż HTZ powoduje wzrost ryzyka udaru mózgu i raka piersi, a stosowana zbyt długo, niekorzystnie wpływa na ryzyko sercowo-naczyniowe. W związku z tym znacznie spadła częstość zalecania HTZ (w Wielkiej Brytanii z 15% kobiet leczonych HTZ w 2000 r. do 7% w 2005), głównie na rzecz bisfosfonianów [8]. Bisfosfoniany pozbawione są jednak pozakostnych efektów charakterystycznych dla estrogenów. Co więcej, ich przyjmowanie (szczególnie *p.o.*) wiąże się z występowaniem nieprzyjemnych efektów ubocznych, a współpraca (*compliance*) pacjentów jest niska [9, 10]. Ocenia się, że już po roku terapii bisfosfonianami, połowa kobiet przestaje stosować leki [10].

W związku z powyższym nie ustają poszukiwania preparatu, który byłby idealny dla kobiet z osteoporozą w okresie klimakterium. Powesel i wsp. [11] podczas badań nad tamoksifenem używanym w leczeniu raku piersi zaobserwowali, że chroni on przed utratą masy kostnej. Był to pierwszy selektywny modulator receptora estrogenowego (SERM).

## SERM

SERM obejmują klasę cząsteczek, które działają jako agoniści receptora estrogenowego (ER) w niektórych tkankach i narządach, zachowując działanie antagonistyczne w innych. Różne SERM charakteryzują się różnym powinowactwem do poszczególnych podtypów receptorów, co wpływa na ich profil działania. (Tabela I).

Tabela I. Rola podtypów ER $\alpha$  i ER $\beta$  w metabolizmie kostnym.

ER $\alpha$	ER $\beta$
<ul style="list-style-type: none"> <li>• silniejsza ekspresja w kości <b>zbitej</b></li> <li>• agoniści <b>powodują</b> <math>\uparrow</math> BMD</li> <li>• u zwierząt pozbawionych tego genu nie obserwuje się dodatniego wpływu estrogenów na BMD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• silniejsza ekspresja w kości <b>gąbczastej</b></li> <li>• agoniści <b>nie</b> powodują <math>\uparrow</math> BMD</li> <li>• w czasie wysiłku fizycznego hamuje przyrost kości</li> </ul>

Ze względu na możliwość oddziaływania na niektóre typy receptora estrogenowego, SERM zachowują, w pewnym stopniu, korzystny profil działania na metabolizm kostny, nie powodując jednocześnie efektów niepożądanych typowych dla estrogenów [9, 12-16]. Dodatkowo, ze względu na właściwości przeciwestrogenowe w utkaniu gruczołu piersiowego, mogą być używane w profilaktyce pierwotnej raka piersi, z zachowaną ekspresją ER [17].

Obecnie w użyciu są 2 główne chemiczne klasy SERM: pochodne trifenyloetylenowe (tamoksifen, toremifen) stosowane w leczeniu nowotworów piersi oraz pochodne benzotiofenowe (raloksifen) wskazane w prewencji i leczeniu osteoporozy. Wszystkie wywierają pozytywny efekt na profil lipidowy osocza, ale ich stosowanie wiąże się z występowaniem zakrzepicy żyłnej, zatorowości oraz objawów naczynioruchowych. W fazie badań znajduje się natomiast kilka kolejnych preparatów.

### Tamoksifen

Był to pierwszy SERM stosowany w praktyce. Ma korzystny profil działania na tkankę kostną, ale siła oddziaływania jest stosunkowo niewielka [11; 18]. Dość wcześnie zaobserwowano związek między jego stosowaniem, a wzrostem *endometrium* [19; 20]. W jednym z najnowszych badań (kliniczno-kontrolne, 547 przypadków) wykazano, że stosowanie tamoksifenu wiąże się z około trzykrotnym wzrostem ryzyka rozwoju raka *endometrium* [19]. W związku z powyższym nie jest stosowany w celu zapobiegania/leczenia osteoporozy.

### Raloksifen

Zastosowanie tego leku w osteoporozie jest dobrze udokumentowane.

Badanie MORE (*Multiple Outcomes of Raloxifen Evaluation*) objęło ponad 7700 pacjentek po menopauzie [21]. W ramieniu leczonych raloksifenem w porównaniu do *placebo*, po 3 latach wykazano zmniejszone o około 30-50% ryzyko złamań kręgow (ryzyko względne [RR] dla dawki 60mg/dobę 0,7; dla dawki 120mg/dobę RR 0,5). Raloksifen nie wpływał w sposób istotny na ryzyko złamań biodra. Takie same wyniki dotyczące modyfikacji ryzyka złamań otrzymano w próbie CORE [22] (*Continuing Outcomes Relevant to Evista*) oraz randomizowanym badaniu klinicznym Delmas i wsp. [15]. Lek ten powoduje wzrost BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i szyjki kości udowej o około 2-3% po 3 latach zażywania [22].

Raloksifen charakteryzuje się mniejszą skutecznością w zapobieganiu osteoporozie, w porównaniu do estrogenów i bisfosfonianów [13, 15, 16]. Jego zaletą z kolei, w porównaniu do tej drugiej grupy, jest większa współpraca pacjentów (*compliance*) [9].

Raloksifen wykazuje niestety poważne działania niepożądane. Zwiększa ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (około 3x), występowania uderzeń gorąca i suchości pochwy [23]. Obniża natomiast ryzyko inwazyjnego raka piersi z ekspresją ER (ale nie nowotworów nieinwazyjnych i bez ER) [17; 21]. W przeciwieństwie do pochodnych trifenyloetylenowych, posiada właściwość zmniejszania o połowę ryzyka rozwoju raka *endometrium* (iloraz szans [OR] 0,50 w porównaniu do grupy nie zażywającej żadnego SERM) [19].

Równie istotny jest fakt, że nie powoduje on wzrostu ryzyka zdarzeń wieńcowych oraz wpływa korzystnie na gospodarkę lipidową [17].

Podsumowując, raloksifen wykazuje wiele zalet jako preparat zapobiegający występowaniu osteoporozy. Jednak problemem pozostaje nasilenie objawów wypadowych, suchości pochwy i przede wszystkim, występowanie zakrzepicy i zatorowości. Jest słabszym antyresorbentem niż HTZ i nie chroni przed złamaniami innymi niż kręgow. Jego zastosowanie jest właściwe u kobiet po menopauzie z niewielkim spadkiem BMD, niewielkim ryzykiem złamań (szczególnie pozakręgowych), hiperlipidemią, ryzykiem rozwoju raka piersi lub *endometrium*. Nowe SERM, o innym profilu działania na ER, mają być pozbawione wad charakterystycznych dla raloksifenu.

### Nowe SERM

#### Ospemifen

Lek ten silniej wiąże się z podtypem ER $\alpha$  niż ER $\beta$ , co może wpływać na jego silniejszy związek z metabolizmem kostnym. Charakteryzuje go bardzo korzystny profil działania. W badaniach klinicznych jest testowany jako lek zapobiegający i leczący atrofię pochwy – w przeciwieństwie do obecnych SERM nie nasila objawów urogenitalnych i naczynioruchowych. Niemniej, dane kliniczne i przedkliniczne wykazały, że ma on pozytywny wpływ na kości, profil lipidowy osocza oraz nie zwiększa ryzyka rozwoju raka sutka [24].

Nie wykazano też stymulacji proliferacji *endometrium* (jest 1000x słabszy niż estradiol) [25].

#### Lasofoksifen

Jest to SERM III generacji o wysokim powinowactwie do ER $\alpha$  (10x większym niż raloksifen) i ER $\beta$  [26]. Był badany klinicznie jako lek przeciwko osteoporozie. Wykazuje podobny profil działania do raloksifenu (nasilenie objawów wypadowych, prewencja raka piersi, brak stymulacji *endometrium*). Obniża poziom cholesterolu LDL jeszcze silniej niż raloksifen. Dane z badań klinicznych II fazy sugerują, iż powoduje również większy od niego wzrost BMD, porównywalny z estradiolem. Co istotne, dostępne dane nie wskazują również na jego związek z częstością choroby zakrzepowo-zatorowej [26].

#### Bazedoksifen

Został opracowany jako SERM do leczenia osteoporozy postmenopauzalnej oraz, w kombinacji z końskimi koniugowanymi estrogenami (CEE) do zapobiegania objawom menopauzy. Silniej wiąże się z podtypem  $\alpha$  ER.

Niedawno Silverman i wsp.[27] opublikowali wyniki randomizowanych, trzyletnich badań klinicznych, w których porównywali bazedoksifen, raloksifen i grupę *placebo*.

Badany SERM zmniejszał ryzyko złamań kręgow o około 40% (podobnie jak raloksifen). Redukcja ryzyka złamań pozakręgowych była istotna jedynie w grupie o wysokim ryzyku złamań. Wydaje się być bezpiecznym lekiem, a działania uboczne są podobne do raloksifenu. Jego działanie na kości potencjalizuje połączenie z estrogenami (por. dalej).

## Arzoksifen

Z ER $\alpha$  wiąże się silniej niż raloksifen, wykazuje też silniejsze właściwości antagonizujące estradiol niż inne SERM. Ma działanie antyestrogenne na *endometrium* i gruczoł sutkowy (silniejsze niż tamoksifen) i zachowuje korzystny wpływ na syntezę lipoprotein i metabolizm kostny [28]. Z tego względu badania kliniczne rozpoczęto ze wskazaniem leczenia raka piersi, a potem poszerzono o kolejne: leczenie raka *endometrium* i osteoporozy. Dane z doświadczeń na zwierzętach są bardzo obiecujące, a niedługo należy spodziewać się wyników pierwszych z 11 zarejestrowanych badań klinicznych.

## Terapia kombinowana

Terapia wielolekowa jest dedykowana przede wszystkim pacjentkom z ciężką osteoporozą przy włączaniu terapii oraz grupie pacjentek nieodpowiadających właściwie na monoterapię (*nonresponders*). Tę drugą grupę charakteryzuje utrzymywanie się niskiego *T-score* w badaniu densytometrycznym mimo rozpoczęcia leczenia lub występowanie złamań mimo poprawy w badaniu densytometrycznym, czy poprawy profilu markerów obrotu kostnego. Pacjentki z niewłaściwą odpowiedzią na leczenie to szczególnie ważna grupa. Warto uzmysłowić sobie, że obecnie stosowane leki zapobiegają zaledwie 40-60% złamań [29].

## Parathormon i SERM

Połączenie SERM o działaniu antyresorbcyjnym z parathormonem o działaniu anabolicznym wydaje się być szczególnie atrakcyjne, ze względu na komplementarny i kompleksowy mechanizm działania.

Dodanie do 20 $\mu$ g/dobę teryparatydu (aktywnego fragmentu 1-34 ludzkiego rekombinowanego PTH) 60mg/d raloksifenu oceniał Deal i wsp. [14] w 6-miesięcznym badaniu randomizowanym kobiet po menopauzie. W ramieniu badania SERM+(1-34)PTH, w porównaniu z samym teryparatydem, osiągnięto większy wzrost BMD mierzony w okolicy biodra oraz spadek stężenia w surowicy telopeptydu C-końcowego kolagenu I. Wzrost BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i kości udowej, jak i markery kościotworzenia nie różniły się istotnie między grupami. Nie odnotowano też różnic w częstości efektów niepożądanych.

Niedawno ogłoszono wyniki badania, w którym po rocznym podawaniu raloksifenu (60mg/dobę), randomizowano pacjentki do 2 grup: w jednej kontynuowano monoterapię SERM, w drugiej dodano teryparatyd 20 $\mu$ g/dobę s.c. [12]. Okazało się, że dodanie anaboliku na rok znacząco, w porównaniu do grupy SERM zwiększyło BMD w okolicy kręgosłupa i biodra, obniżyło natomiast w kości promieniowej. Obserwację przedłużono następnie na kolejne 2 lata, podtrzymując jedynie leczenie raloksifenem w obu grupach. Co interesujące, okazało się, że nie był on w stanie utrzymać BMD na poziomie osiągniętym dzięki dodatkowi teryparatydu.

## Bisfosfoniary i SERM

Połączenie to, choć obejmuje 2 preparaty antyresorbcyjne wykorzystuje ich różne mechanizmy działania, daje więc nadzieję na uzyskanie lepszych efektów klinicznych.

W randomizowanym badaniu na 331 chorych po menopauzie, raloksifen (60mg/dobę) i alendronian (10mg/dobę) zarówno osobno, jak i w kombinacji wpływały dodatkowo na BMD kręgosłupa lędźwiowego i szyjki kości udowej. Terapia kombinowana przyniosła znacząco większą poprawę tego ostatniego parametru niż każdy z preparatów osobno. Co więcej, efekt dotyczący kręgosłupa był znamienne większy dla terapii kombinowanej, w porównaniu z samą HTZ [30].

W innym badaniu pacjentki z osteoporozą postmenopauzalną randomizowano do 2 grup: leczonych wyłącznie raloksifenem i leczonych raloksifenem z klodronianem. Po rocznej obserwacji ustalono, że leczenie kombinowane przynosi lepsze efekty: większy wzrost BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, silniejsza supresja stężenia markerów resorpcji kostnej oraz większe stężenie osteokalcyny [31]. Wynik ten sugeruje, że dodatek klodronianu mógł stymulować linie osteoblastów.

## SERM i HTZ?

Wprawdzie obie grupy substancji oddziałują na receptory estrogenowe, niemniej ich właściwości farmakodynamiczne znacznie się różnią. SERM mogą więc potencjalnie niwelować niekorzystny wpływ estrogenów w aspekcie ryzyka nowotworów i zdarzeń sercowo-naczyniowych. Raloksifen nie wywiera z kolei tak silnego wpływu na metabolizm kostny jak estrogeny, a poza tym nasila objawy naczynioruchowe i zwiększa ryzyko wystąpienia atrofii pochwy [13; 16].

Skuteczność niskich dawek (0,312mg/dobę) skoniugowanych końskich estrogenów (CEE) dodanych do raloksifenu (60mg/dobę) w redukcji objawów menopauzalnych oceniał Carranza-Lira i wsp. [32]. Wykazali oni znaczącą poprawę w zakresie uderzeń gorąca, bezsenności, suchości pochwy oraz indeksu Kuppermana. Co niekorzystne, odnotowali wzrost grubości błony śluzowej macicy w porównaniu do grupy samego raloksifenu. Podobne wyniki uzyskał Stovall i wsp. [33] oceniając dodanie do raloksifenu CEE i medroksyprogesteron. Oprócz poprawy w zakresie objawów wypadowych, zaobserwowano wzrost grubości *endometrium* (z 2 przypadkami hiperplazji, w tym 1 atypowej). Połączenie raloksifenu z transdermalnym estrogenem nie wpływa też w żaden sposób na profil lipidowy czy stężenie fibrynogenu [34].

Powyższe dane wykluczają łączne stosowanie estrogenów z raloksifenem, ze względu na niekorzystne zmiany w *endometrium* oraz brak spodziewanych korzyści metabolicznych. Jednak trwają badania z użyciem nowych SERM (bazedoksifen), które mają zdolność antagonizowania proliferacyjnego wpływu estrogenów na *endometrium*. Ponadto dodanie CEE do bazedoksifenu, eliminuje objawy naczynioruchowe [35].

Kolejne odkrycia na polu farmakoterapii mogą więc potwierdzić w praktyce sensowność stosowania łącznie (być może tylko przez czas przejścia z HTZ na SERM) obu grup leków.

## Wnioski

Obecne doświadczenia z użyciem SERM w leczeniu osteoporozy postmenopauzalnej są zachęcające. Jednak leki te wciąż przegrywają konkurencję z lekami pierwszorzutowymi w terapii osteoporozy oraz są dalekie od „idealnego SERM”. Powinien on być co najmniej równie skuteczny jak HTZ w zwalczaniu utraty BMD, objawów naczynioruchowych

## Selektywne modulatory receptora estrogenowego w terapii osteoporozy postmenopauzalnej

i urogenitalnych, przy zachowanym działaniu antyestrogenowym w stosunku do utkania gruczołu sutkowego i błony śluzowej macicy.

Jednak nowe SERM, te omówione powyżej oraz inne (np. HMR-3339 [36], CHF 4227.01 [37]) znajdujące się dopiero w I lub II fazie badań klinicznych, budzą spore nadzieje. Po pierwsze profil działania nowych leków ma być maksymalnie zbliżony do uniwersalnego, „idealnego SERM”. Po drugie, nowe preparaty będą różnić się nieznacznie, jedynie w poszczególnych aspektach działania. Pozwoli to osiągnąć wysoki stopień indywidualizacji terapii, tak pożądany w przypadku osteoporozy. Stałoby się na przykład możliwe dobranie preparatu o silniejszym wpływie na ryzyko raka *endometrium* u kobiet z obciążonym wywiadem, lub dla pacjentki po histerektomii, SERM bez tego efektu, ale posiadającego inne pożądane cechy.

Podkreślić należy również możliwość zastosowania SERM w terapii kombinowanej. Przytoczone badania mają wciąż spore ograniczenia. Przeprowadzono je na małych grupach, nie uwzględniono klinicznie istotnych punktów końcowych (ilość złamań, stopień niepełnosprawności, długość życia), a w przypadku raloksfenu i parathormonu uzyskany efekt był niewielki.

Natomiast połączenie bisfosfonianów z SERM, może być w przypadkach ciężkiej lub odpornej osteoporozy korzystne oraz stosunkowo bezpieczne.

## Piśmiennictwo

- Felsenberg D, Boonen S. The bone quality framework: determinants of bone strength and their interrelationships, and implications for osteoporosis management. *Clin Ther*. 2005, 27, 1-11.
- Pluskiewicz W, Skalba P, Rogala E, [et al.]. Ocena utraty tkanki kostnej u kobiet w ciągu pierwszych 5 lat po menopauzie. *Ginekol Pol*. 1995, 66, 640-645.
- Grady D, Herrington D, Bittner V, [et al.]. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002, 288, 49-57.
- Rossouw J, Anderson G, Prentice R, [et al.]. 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, 321-333.
- Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003, 362, 419-427.
- Chen W, Manson J, Hankinson S, [et al.]. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med*. 2006, 166, 1027-1032.
- Tannen R, Weiner M, Xie D, [et al.]. Perspectives on hormone replacement therapy: the Women's Health Initiative and new observational studies sampling the overall population. *Fertil Steril*. 2008, 90, 258-264.
- Watson J, Wise L, Green J. Prescribing of hormone therapy for menopause, tibolone, and bisphosphonates in women in the UK between 1991 and 2005. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007, 63, 843-849.
- Turbí C, Herrero-Beaumont G, Acebes J, [et al.]. Compliance and satisfaction with raloxifene versus alendronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis in clinical practice: An open-label, prospective, nonrandomized, observational study. *Clin Ther*. 2004, 26, 245-256.
- Weycker D, Macarios D, Edelsberg J, [et al.]. Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2006, 17, 1645-1652.
- Powles T, Hickish T, Kanis J, [et al.]. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol*. 1996, 14, 78-84.
- Cosman F, Nieves J, Zion M, [et al.]. Effect of prior and ongoing raloxifene therapy on response to PTH and maintenance of BMD after PTH therapy. *Osteoporos Int*. 2008, 19, 529-535.
- Dane C, Dane B, Cetin A, [et al.]. Comparison of the effects of raloxifene and low-dose hormone replacement therapy on bone mineral density and bone turnover in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Gynecol Endocrinol*. 2007, 23, 398-403.
- Deal C, Omizo M, Schwartz E, [et al.]. Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2005, 20, 1905-1911.
- Delmas P, Ensrud K, Adachi J, [et al.]. 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, 3609-3617.
- Weinstein R, Parfitt A, Marcus R, [et al.]. Effects of raloxifene, hormone replacement therapy, and placebo on bone turnover in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2003, 14, 814-822.
- Grady D, Cauley J, Geiger M, [et al.]. Reduced incidence of invasive breast cancer with raloxifene among women at increased coronary risk. *J Natl Cancer Inst*. 2008, 100, 854-861.
- Fisher B, Costantino J, Wickerham D, [et al.]. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998, 90, 1371-1388.
- DeMichele A, Troxel A, Berlin J, [et al.]. Impact of raloxifene or tamoxifen use on endometrial cancer risk: a population-based case-control study. *J Clin Oncol*. 2008, 26, 4151-4159.
- Obrebowska A, Sibila-Owczarska A, Sajdak S. Ocena endometrium u pacjentek leczonych Tamoxifenem z powodu raka sutka. *Ginekol Pol*. 2002, 73, 1109-1112.
- Ettinger B, Black D, Mitlak B, [et al.]. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA*. 1999, 282, 637-645.
- Siris E, Harris S, Eastell R, [et al.]. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res*. 2005, 20, 1514-1524.
- Clemett D, Spencer C. Raloxifene: a review of its use in postmenopausal osteoporosis. *Drugs*. 2000, 60, 379-411.
- Komi J, Lankinen K, Härkönen P, [et al.]. Effects of ospemifene and raloxifene on hormonal status, lipids, genital tract, and tolerability in postmenopausal women. *Menopause*. 2005, 12, 202-209.
- Qu Q, Zheng H, Dahllund J, [et al.]. Selective estrogenic effects of a novel triphenylethylene compound, FC1271a, on bone, cholesterol level, and reproductive tissues in intact and ovariectomized rats. *Endocrinology*. 2000, 141, 809-820.
- Gennari L, Merlotti D, Martini G, [et al.]. Lasofoxifene: a third-generation selective estrogen receptor modulator for the prevention and treatment of osteoporosis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006, 15, 1091-1103.
- Silverman S, Christiansen C, Genant H, [et al.]. 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, 1923-1934.
- Munster P. Arzoxifene: the development and clinical outcome of an ideal SERM. *Expert Opin Investig Drugs*. 2006, 15, 317-326.
- Cosman F, Nieves J, Woelfert L, [et al.]. Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Miner Res*. 2001, 16, 925-931.
- Johnell O, Scheele W, Lu Y, [et al.]. Additive effects of raloxifene and alendronate on bone density and biochemical markers of bone remodeling in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002, 87, 985-992.
- D'Amelio P, Muratore M, Tinelli F, [et al.]. Effect of raloxifene and clodronate on bone density in postmenopausal osteoporotic women. *Int J Tissue React*. 2003, 25, 73-78.
- Carranza-Lira S, Gooch A, Saldivar N, [et al.]. Climacteric symptom control after the addition of low-dose esterified conjugated estrogens to raloxifene standard doses. *Int J Fertil Womens Med*. 2007, 52, 93-96.
- Stovall D, Utian W, Gass M, [et al.]. The effects of combined raloxifene and oral estrogen on vasomotor symptoms and endometrial safety. *Menopause*. 2007, 14, 510-517.
- O'Neill S, Eden J, Baber R, [et al.]. Transition to raloxifene with and without low-dose estrogen therapy in postmenopausal women: effects on serum lipids and fibrinogen - a pilot study. *Climacteric*. 2003, 6, 347-353.
- Biskobing D. Update on bazedoxifene: a novel selective estrogen receptor modulator. *Clin Interv Aging*. 2007, 2, 299-303.
- Ammann P, Bourrin S, Brunner F, [et al.]. A new selective estrogen receptor modulator HMR-3339 fully corrects bone alterations induced by ovariectomy in adult rats. *Bone*. 2004, 35, 153-161.
- Armamento-Villareal R, Sheikh S, Nawaz A, [et al.]. A new selective estrogen receptor modulator, CHF 4227.01, preserves bone mass and microarchitecture in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res*. 2005, 20, 2178-2188.