

## НОВЫЙ ПРЕПАРАТ БОНВИВА ДЛЯ ТЕРАПИИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

Т.О. Чернова

ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий, Москва

*Бонвива является высокоэффективным азотосодержащим бисфосфонатом, который может приниматься реже, чем один раз в неделю. Проведенные клинические исследования подтверждают эффективность и переносимость пероральной терапии Бонвивой в дозе 150 мг один раз в месяц. Такой режим является эффективной, хорошо переносимой и удобной альтернативой ежедневному и еженедельному режиму приема бисфосфонатов. Повышенная эффективность Бонвивы в дозе 150 мг в сочетании с предпочтениями пациентов в пользу приема препарата один раз в месяц может способствовать улучшению приверженности пациентов проводимой терапии и повышению эффективности лечения постменопаузального остеопороза.*

**О**стеопороз является комплексным, многофакторным, хроническим заболеванием костной системы, характеризующимся снижением костной массы и нарушениями микроархитектоники костной ткани, что приводит к снижению прочности костей и повышению риска переломов.

Наиболее распространенная форма остеопороза развивается вследствие снижения продукции эстрогенов после менопаузы [1]. В связи с усилением костной резорбции эстрогенная недостаточность ведет к разбалансированию цикла костного ремоделирования. Таким образом, нарушается процесс поддержания нормального уровня костной массы и снижаются показатели минеральной плотности костей (МПК). По мере снижения костной массы кости становятся более хрупкими и подверженными переломам.

### Распространенность постменопаузального остеопороза

Считается, что у одной из трех женщин в возрасте старше 50 лет имеется остеопороз [2]. В Европе, США и Японии им страдают около 75 млн человек [3]. Из всех пациентов с остеопорозом 80 % составляют женщины [4, 5].

По мере старения населения частота встречаемости остеопороза и риск остеопоротических переломов увеличиваются [6–8, 9]. Моделирование клинических, популяционных исходов показывает, что у одной из трех женщин белой расы в возрасте стар-

ше 50 лет имеется риск развития переломов позвонков и у каждой пятой женщины – риск перелома по крайней мере одной бедренной кости [10]. Распространенность остеопоротических переломов увеличивается по мере увеличения возраста, причем эти пациенты также находятся в группе повышенного риска смертности [11–13], болей [6, 14, 15], инвалидизации [16, 17] и других переломов всех типов, включая переломы бедренных костей [18]. В Исследовании остеопоротических переломов (The Study of Osteoporotic Fractures – SOF) [19] показано, что у женщины с одним переломом в анамнезе уровень смертности с учетом возраста увеличивается на 23 % по сравнению с аналогичным показателем в общей популяции. Наличие в анамнезе пациенток с постменопаузальным остеопорозом перелома позвоночника, по данным Европейского проспективного исследования остеопороза (The European Prospective Osteoporosis Study – EPOS) [20], повышает относительный риск смерти примерно на 60 %. Высокая распространенность фатальных сердечно-сосудистых или легочных заболеваний [19] и снижение показателей общественного здоровья после перелома позвоночника [21–23] могут быть объяснением повышенного риска смертельного исхода при остеопорозе. Боль является одним из основных осложнений переломов позвоночника. У некоторых пациентов отмечается непереносимая, изнуряющая боль в течение нескольких недель или месяцев, иногда хроническая боль может сохраняться

годами [15]. Переломы позвонков и как следствие этого – кифоз (искривление позвоночника, приводящее к снижению роста; абдоминальная протрузия и горб в верхней части позвоночника) в сочетании с болью ограничивают способность больных к повседневной деятельности (одеванию, уборке, приготовлению пищи, мытью посуды). У пациентов появляется постоянное чувство страха падения; по мере усиления кифоза теряется ортостатическая стабильность (постуральная стабильность), и в конечном итоге пациент не может передвигаться без посторонней помощи [17].

Наличие переломов в анамнезе предрасполагает к последующим переломам всех видов. Будучи основной причиной болей и инвалидизации, перелом позвоночника в анамнезе в 2–4 раза увеличивает риск повторного перелома этой локализации [24] и последующих переломов всех типов, включая таковые бедренных костей [18, 25]. В противоположность этому пациенты без переломов в анамнезе одинаково предрасположены к развитию переломов легкой, средней степени тяжести или тяжелых переломов.

С позиций прогноза пациентов и перспектив общественного здоровья переломы бедренных костей являются наиболее тяжелыми. Относительный риск смерти после переломов бедренных костей в 6 раз выше, чем в общей популяции соответствующего возраста [26]. Половина пациентов, выживших после перелома бедра, никогда больше не ходят без посто-

ронной помощи [27], а около 30 % нуждаются в посторонней помощи постоянно [16].

### Реалии терапии остеопороза: вопросы приверженности лечению

Целью терапевтического вмешательства при постменопаузальном остеопорозе является снижение частоты переломов с соответствующим сокращением необходимых затрат со стороны пациентов и служб здравоохранения. Жизненно важным является предотвращение первого перелома позвоночника [18], следовательно, раннее начало терапии имеет определяющее значение. В связи с этим лечение рекомендуется любой пациентке с переломом позвоночника, за исключением тех случаев, когда эти переломы являются результатом тяжелой травмы [18, 24, 28]. Однако, согласно имеющимся данным, лишь около 20 % пациентов с первым переломом позвоночника получают адекватную медицинскую помощь [17].

**Бисфосфонаты являются препаратами первой линии для лечения постменопаузального остеопороза.** Они снижают постменопаузальные костные потери путем ингибирования активности остеокластов и уменьшения костной резорбции, что приводит к сдвигу баланса в сторону костеобразования [29]. В клинических исследованиях терапия бисфосфонатами приводила к увеличению МПК в позвоночнике и бедренных костях. Кроме того, бисфосфонаты – единственные антирезорбтивные препараты, по данным мета-анализа, значительно снижающие риск внепозвоночных переломов [30].

Однако в повседневной клинической практике терапевтические преимущества пероральной терапии бисфосфонатами зачастую нивелируются тем, что больной не выполняет назначения врача и не принимает предписанные медикаментозные препараты. В то же время строгое соблюдение назначений врача – основной определяющий фактор эффективности проводимого лечения.

К сожалению, терапия хронического, обычно бессимптомного, постменопаузального остеопороза характеризуется столь же низким уровнем выполнения назначений врача, как и при других хронических заболеваниях. Согласно имеющимся данным, только 31–58 % пациенток продолжают еженедельный прием бисфосфонатов через год после начала терапии [31]. Пациенты, как правило, недостаточно адекватно выполняют предписанные назначения и принимают заниженные дозы препарата [32–34].

В трех контролируемых рандомизированных исследованиях показано, что подавляющее большинство женщин (84–99,5 %) предпочитают менее частый (например, один раз в неделю) прием бисфосфонатов [35–37]. Еще более редкое дозирование препарата обеспечивает большее удобство при проведении терапии. Таким образом, увеличение интервала времени между дозами может улучшить показатели непрерывности терапии и приверженности лечению. Кроме того, более редкие контакты бисфосфонатов со слизистой оболочкой пищевода способствуют снижению частоты развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [39].

### Фармакологические свойства Бонвивы

Бонвива (ибандронат) является мощным азотосодержащим бисфосфонатом, обладающим высоким сродством к костной ткани [38]. Доклинические исследования показали, что Бонвива в 2, 10 и 50 раз активнее, чем ризендронат, алендронат и памидронат соответственно, и в 500 раз активнее, чем неазотосодержащий бисфосфонат – хлоронат [40]. Препарат может назначаться один раз в месяц, причем увеличение дозы не сопровождается клинически значимыми изменениями его безопасности.

#### Механизм действия

Механизм действия Бонвивы типичен для бисфосфонатов. Препарат тормозит костную резорбцию, опосредованную остеокластами. Благодаря высокому сродству к гидроксипатиту, составляющему минеральную основу костной ткани, Бонвива предотвращает ее разрушение, накапливаясь в участках резорбции, повышает прочность скелета и, таким образом, значительно снижает риск позвоночных и некоторых других переломов.

Фармакокинетика

#### Фармакокинетика

После перорального приема ибандронат быстро всасывается в ЖКТ, пиковая концентрация в плазме ( $C_{max}$ ) достигается через час ( $T_{max}$ ) [41]. Однако, что типично для класса бисфосфонатов [40], биодоступность препарата низкая – около 0,6 %. Пища или напитки (кроме чистой воды) нарушают всасывание: одновременный прием пищи снижает биодоступность на 90 %; при приеме ибандроната за 60 минут до еды значимого снижения биодоступности не наблюдается. Концентрация препарата в крови после перорального введения снижается быстро и достигает 10 %  $C_{max}$  через 8 часов. После первичного попадания в системный кровоток 40–50 % ибандроната быстро накапливается в костной ткани или выводится с мочой в неизменном виде. Объем распределения – 90 литров, связь с белками – 85 %. Ибандронат не метаболизируется. Невсосавшийся препарат выводится в неизменном виде с калом. Общий клиренс составляет 84–160 мл/мин. Почечный клиренс (60 мл/мин у здоровых женщин в менопаузе) – 50–60 % общего клиренса и зависит от величины такового креатинина. Разница между общим и почечным клиренсом отражает захват вещества костной тканью.  $T_{1/2}$  терминальной фазы – 10–60 часов. У больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) элиминация препарата замедляется, общий клиренс снижается до 44 мл/мин.

#### Свойства Бонвивы, способствующие его редкому назначению

Сочетание благоприятных характеристик связывания с костной тканью

и хорошего профиля переносимости позволяет назначать Бонвиву менее часто, чем один раз в неделю. Необходимо отметить, что не все бисфосфонаты подходят для менее редкого, чем один раз в неделю, назначения. Например, тилудронат не способствует снижению риска переломов позвонков или увеличению показателей МПК в поясничных позвонках у женщин в постменопаузе с остеопорозом, если применяется реже одного раза в неделю. При приеме Бонвивы, напротив, отмечалось значительное увеличение показателей МПК и предотвращение переломов при интервалах между дозами более 2 месяцев [38].

Была реализована всесторонняя доклиническая программа тестирования в поддержку концепции о возможном менее частом дозировании Бонвивы [40]. Исследования выполнялись в моделях менопаузального остеопороза (у овариэктомированных крыс, собак и обезьян), а также у интактных растущих и половозрелых крыс; исследования консолидации переломов проводились у собак [41–43].

В целом установлено, что при использовании оптимальной лечебной дозы Бонвивы предотвращались или возмещались костные потери независимо от типа модели, пути введения или частоты назначения препарата (ежедневный или прерывистый прием).

Исследования продемонстрировали также, что пероральная лекарственная форма Бонвивы обладает низким потенциалом токсичности в отношении верхних отделов ЖКТ.

Применение некоторых азотосодержащих пероральных бисфосфонатов, включая памидронат и алендронат, ассоциируется с развитием побочных эффектов со стороны верхних отделов пищеварительного тракта [44]. С этой точки зрения Бонвива выгодно отличается от указанных лекарственных средств [38], причем увеличение интервалов между приемами препарата ассоциировалось с меньшей частотой побочных эффектов, чем при ежедневном или еженедельном режиме его назначения [39].

### **Клинические исследования эффективности Бонвивы при постменопаузальном остеопорозе**

Оценка эффективности и безопасности ежедневного перорального приема Бонвивы, включая режимы с удлинением интервалов между дозами, при постменопаузальном остеопорозе проводилась во многих клинических исследованиях.

#### **Исследование BONE**

Целью рандомизированного исследования BONE (oral iBandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe) была оценка противопереломной эффективности ежедневного приема Бонвивы в дозе 2,5 мг внутрь и прерывистого режима терапии [38]. Сравнение эффективности двух режимов полностью подтвердило возможность более редкого приема Бонвивы.

Через 3 года после начала лечения при ежедневном приеме Бонвивы значительно снижалась частота новых переломов позвонков по сравнению с плацебо (4,7 против 9,6 %;  $p = 0,0003$ ). По сравнению с плацебо риск развития нового перелома позвонков в группе ежедневной терапии уменьшался на 62 % ( $p = 0,0006$ ). На сегодняшний день этот показатель оказался самым высоким среди всех современных режимов терапии бисфосфонатами.

После подтверждения противопереломной эффективности терапии Бонвивой с интервалом приема препарата более 2 месяцев была разработана и протестирована более простая и удобная лекарственная форма Бонвивы с приемом препарата один раз в месяц.

#### **Исследование по определению дозы Бонвивы при приеме один раз в месяц**

Выполнимость перорального режима терапии Бонвивой с приемом препарата один раз в месяц при постменопаузальном остеопорозе впервые изучалась в пилотном исследовании Monthly Oral Pilot Study (MOPS) [45]. MOPS представляло собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование,

при котором оценивался эффект различных доз (50, 100 и 150 мг) Бонвивы на показатели костной резорбции при приеме один раз в месяц у женщин в постменопаузе.

При сопоставлении результатов исследований MOPS и BONE установлено, что дозы препарата 100 и 150 мг один раз в месяц приводят к такому же повышению уровня МПК, как и при ежедневном пероральном приеме 2,5 мг Бонвивы.

Принимая во внимание малое количество участников исследования и отсутствие стандартизированной заместительной терапии препаратами кальция и витамина D, возникла необходимость дальнейшей оценки эффективности приема Бонвивы один раз в месяц. В связи с этим было инициировано исследование MOBILE (the Monthly Oral iBandronate In LadiEs).

#### **Исследование MOBILE**

MOBILE представляло собой многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование III фазы с параллельными группами, целью которого являлось сравнение терапевтической эквивалентности и безопасности пероральной терапии Бонвивой при приеме препарата один раз в месяц и ежедневно:

- 2,5 мг Бонвивы в день внутрь и пероральный прием препарата один раз в месяц;
- 100 мг Бонвивы внутрь один раз в месяц и ежедневный прием плацебо;
- 100 мг Бонвивы ежемесячно перорально по 50 мг/день 2 дня подряд (50/50 мг) и ежедневный прием плацебо;
- 150 мг Бонвивы один раз в месяц перорально при ежедневном приеме плацебо [47].

Всем участникам исследования также назначались препараты кальция (500 мг) и витамина D (400 МЕ/сут).

Первичной конечной точкой при оценке эффективности было среднее изменение показателей МПК в поясничных позвонках через год терапии по сравнению с исходным уровнем. Сравнительная эффективность

ежемесячного перорального режима препарата оценивалась, если увеличение МПК было не меньше такового при ежедневном приеме. Вторичными конечными точками были процентные изменения МПК от исходного уровня в поясничных позвонках и проксимальных отделах бедренных костей (общий показатель для проксимальных отделов бедра, большого вертела и шейки бедра) через 2 года; изменения сывороточного уровня СТХ (С-телопептида коллагена) от исходного уровня; процент больных, отвечавших на проводимую терапию через 1 и 2 года.

Через год лечения средние показатели МПК в поясничных позвонках увеличились на 4,3 % при приеме Бонвивы один раз в месяц по 50/50 мг, на 4,1 % – при ежемесячном приеме 100 мг, на 4,9 % – при ежемесячном приеме 150 мг и на 3,9 % – при ежедневном приеме по 2,5 мг.

Все пероральные режимы терапии с приемом препарата один раз в месяц были по крайней мере не менее эффективны, чем ежедневный прием Бонвивы. При анализе ANOVA выявлена более высокая эффективность режима с назначением дозы 150 мг один раз в месяц по сравнению с ежедневным приемом (снижение риска переломов позвоночника на 62 %;  $p = 0,02$ ).

Значительный рост показателей МПК в поясничных позвонках, отмеченный через год при всех режимах терапии Бонвивой с приемом препарата один раз в месяц, подтвердился на втором году исследования. Через 2 года увеличение показателей МПК в поясничных позвонках на 5,3, 5,6 и 6,6 % наблюдалось при режимах 50/50, 100 и 150 мг соответственно и на 5,0 % – при ежедневном приеме. Наиболее значимым преимуществом по сравнению с ежедневным приемом обладала доза 150 мг один раз в месяц ( $p < 0,001$ ).

Значительное увеличение показателей МПК в проксимальных отделах бедренных костей в целом, шейках бедренных костей и области большого вертела отмечено во всех группах терапии через год и сохранялось в течение второго года лечения.

По сравнению с ежедневным режимом прием 150 мг Бонвивы один раз в месяц приводил к наиболее значительному увеличению показателей МПК во всех исследованных зонах бедренных костей ( $p < 0,05$  через 2 года).

Таким образом, у женщин с постменопаузальным остеопорозом пероральный прием Бонвивы в дозе 150 мг один раз в месяц обеспечивает не только успешное выполнение врачебных назначений, но и максимальную терапевтическую эффективность.

#### **Влияние Бонвивы на качество костной ткани**

В рамках BONE по материалам биопсий участников проводились гистологические и гистоморфометрические исследования с целью оценки влияния различных режимов терапии Бонвивой на качество костной ткани и ее микроархитектонику [49]. Всего обследовано 110 женщин, рандомизированных для проведения биопсии крыла подвздошной кости на 22-м и 34-м месяцах терапии. Как оказалось, прерывистая и ежедневная пероральная терапия Бонвивой ассоциируется с формированием новой трабекулярной костной ткани нормального качества, при этом не отмечается нарушений минерализации костного матрикса и обнаруживаются признаки улучшения показателей микроархитектоники.

#### **Переносимость Бонвивы при постменопаузальном остеопорозе**

По данным исследования BONE, режимы прерывистой и ежедневной пероральной терапии Бонвивой хорошо переносятся женщинами в менопаузе, причем их профили безопасности были аналогичны таковому при применении плацебо [43]. Не выявлено существенных различий между группами обследованных пациенток по средней частоте встречаемости побочных эффектов, количеству серьезных побочных эффектов, а также числу выбываний из исследования, обусловленных развитием побочных эффектов или летальных исходов.

Исследования MOPS и MOBILE продемонстрировали хороший средний профиль безопасности Бонвивы при приеме один раз в месяц у женщин с постменопаузальным остеопорозом. В исследовании MOPS показано, что такой режим приема Бонвивы по профилю безопасности аналогичен терапии плацебо.

Результаты исследования MOBILE, включавшее 1609 женщин в постменопаузе с остеопорозом, подтвердили хорошую переносимость пероральной терапии Бонвивой в режиме приема препарата один раз в месяц. Количество отмен препарата из-за развития побочных эффектов в течение 2 лет исследования было небольшим и сопоставимым в различных группах: 31 (8 %), 42 (11), 36 (9 %) в группах терапии 50/50, 100 и 150 мг при приеме один раз в месяц, 39 (10 %) – при ежедневном приеме по 2,5 мг. Зарегистрировано шесть летальных исходов в течение двух лет исследования: ни один из них не был связан с исследуемым препаратом.

Побочными эффектами, чаще встречавшимися в группах терапии с приемом препарата один раз в месяц, чем при ежедневном назначении, были боли в конечностях (3,3–5,6 против 2,0 %), головокружение (2,5–3,8 против 1,8 %), миалгии (1,8–2,0 против 1,0 %) и гриппоподобный синдром (2,3–4,5 против 0,8 %).

Как уже отмечалось выше, пероральные бисфосфонаты, особенности алендронат ассоциируются с развитием побочных эффектов со стороны верхних отделов ЖКТ. Поэтому они особенно внимательно отслеживались во всех исследованиях переносимости Бонвивы при остеопорозе.

В исследовании BONE частота побочных эффектов со стороны верхних отделов ЖКТ была сопоставима в группе плацебо, группах прерывистой и ежедневной терапии (27, 25 и 25 % соответственно). В этом же исследовании выявлена хорошая переносимость Бонвивы и у лиц, имевших в анамнезе заболевания верхних отделов ЖКТ, одновременно принимавших нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или противоязвенные средства.

Хороший профиль безопасности Бонвивы отмечен и в другом исследовании, включавшем больных из групп высокого риска (принимавших НПВС, H<sub>2</sub>-блокаторы, ингибиторы протонной помпы). Проведенный анализ показал, что средняя частота побочных эффектов со стороны ЖКТ при терапии Бонвивой была сопоставима с таковой при терапии плацебо [48].

В исследовании MOPS количество побочных эффектов со стороны верхних отделов ЖКТ, отмечавшихся в пределах 3 дней с момента приема препарата, которые могли быть обусловлены проведением терапии, оказалось сопоставимым во всех группах: 6, 0, 4, 8 и 9 для плацебо, 50, 50/50, 100 и 150 мг Бонвивы соответственно. В исследовании MOBILE, по данным двухлетнего наблюдения, частота встречаемости побочных эффектов при приеме Бонвивы один раз в месяц была сопоставима с таковой при других режимах терапии. Результаты всех этих исследований свидетельствуют, что изменение режима дозирования Бонвивы не ассоциируется с повышенным риском развития побочных эффектов со стороны верхних отделов ЖКТ.

Специального обсуждения заслуживает вопрос влияния кратности приема бисфосфонатов на частоту побочных эффектов со стороны верхних отделов ЖКТ.

Длительный контакт слизистой оболочки желудка с бисфосфонатами может привести к раздражению верхних отделов ЖКТ [39]. Установлено, что ежедневное воздействие алендроната блокирует регенерацию слизистой оболочки желудка. В то же время известно, что регенерация эпите-

лия слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ занимает около 5 дней.

Из этого следует, что удлинение интервала между дозами бисфосфонатов (до недели и более) обеспечивает более длительный период времени для восстановления слизистой оболочки и способствует снижению риска раздражения слизистой оболочки.

Подтверждения тому, что удлинение интервалов между дозами снижает частоту побочных эффектов со стороны верхних отделов ЖКТ, получены в исследовании по сравнению пероральной терапии алендронатом при приеме один раз в день и один раз в неделю [46], а также по данным исследования, в котором пероральная терапия Бонвивой назначалась ежедневно и еженедельно. Отмечена отчетливая тенденция к уменьшению числа побочных эффектов со стороны верхних отделов ЖКТ по мере снижения частоты приема бисфосфонатов до одного раза в неделю.

#### **Изучение приемлемости различных режимов применения бисфосфонатов для пациентов**

Исследование BALTO было первой работой по сравнению режимов терапии бисфосфонатами (один раз в месяц и один раз в неделю) в плане оценки предпочтений пациентов и удобства применения [50]. Его результаты показали, что большинство женщин, ранее принимавших Бонвиву один раз в месяц или алендронат один раз в неделю, предпочли пероральный ежемесячный прием Бонвивы. По мнению пациентов, дозирование препарата, предусматривающее его прием один раз в месяц,

более удобно: такой режим терапии легче применять в течение длительного времени, и он более приемлем для привычного образа жизни, что в итоге обеспечивает большую приверженность проводимой терапии и, соответственно, лучшие исходы лечения постменопаузального остеопороза.

#### **Выводы**

Приверженность больных терапии влияет на ее клиническую эффективность. При постменопаузальном остеопорозе сегодня существует настоятельная необходимость разработки новых стратегий и режимов лечения, направленных на повышение комплаентности лечения. Менее частое дозирование является одним из существенных подходов к улучшению терапевтического потенциала бисфосфонатов. Бонвива — высокоэффективный азотосодержащий бисфосфонат, который может приниматься реже, чем один раз в неделю. Проведенные клинические исследования подтверждают высокую эффективность и хорошую переносимость пероральной терапии Бонвивой в дозе 150 мг при назначении один раз в месяц. Такой режим является эффективной, хорошо переносимой и удобной альтернативой ежедневному и еженедельному режиму приема бисфосфонатов. Повышенная эффективность Бонвивы в дозе 150 мг в сочетании с предпочтениями пациентов в пользу приема препарата один раз в месяц может способствовать возрастанию приверженности пациентов проводимой терапии и улучшению результатов лечения постменопаузального остеопороза.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 1998;13:763–73.
2. International Osteoporosis Foundation 2000. Annual Report. [http://www.osteofound.org/iof/pdf/report\\_2000.pdf](http://www.osteofound.org/iof/pdf/report_2000.pdf)
3. Madhok R, Kerr H, Capell HA. Recent advances: rheumatology. *BMJ* 2000;321:882–85.
4. Looker A, Orwoll E, Johnston CJ, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997;12:1761–68.
5. National Osteoporosis Foundation 2004. Disease statistics.
6. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002;359:1761–67.
7. Wehren LE. The epidemiology of osteoporosis and fractures in geriatric medicine. *Clin Geriatr Med* 2003;19:245–58.
8. Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 1992;2:285–89.
9. Norman P. Therapy markets and emerging technologies: Outlook for the osteoporosis market to 2005. Decision Resources Inc. 2001.
10. Chrischilles EA, Butler CD, Davis CS, et al. A mo-

- del of lifetime osteoporosis impact. *Arch Intern Med* 1991;151:2026–32.
11. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, et al. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999;353:878–82.
  12. Jalava T, Sarna S, Pylkkanen L, et al. Association between vertebral fracture and increased mortality in osteoporotic patients. *J Bone Miner Res* 2003;18:1254–60.
  13. Naves B, Diaz-Lopez JB, Gomez C, et al. The effects of vertebral fracture as a risk factor for osteoporotic fracture and mortality in a Spanish population. *Osteoporos Int* 2003;14:520–24.
  14. Hodgson SF, Watts NB, Bilezikian JP, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003. *Endocr Pract* 2003;9:544–64.
  15. Ross P. Clinical consequences of vertebral fractures. *Am J Med* 1997;103:305–42S.
  16. Lips P, Cooper C, Agnusdei D, et al. Quality of life in patients with vertebral fractures: validation of the Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO). Working Party for Quality of Life of the European Foundation for Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999;10:150–60.
  17. Lips P. Invest in your bones: Quality of Life. Why prevent the first fracture? *International Osteoporosis Foundation* 2003.
  18. Johnell O, Oden A, Caulin F, et al. Acute and long-term increase in fracture risk after hospitalization for vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2001;12:207–14.
  19. Kado DM, Browner WS, Palermo L, et al. Vertebral fractures and mortality in older women: The Study of Osteoporotic Fractures. *Arch Intern Med* 1999;159:1215–20.
  20. Ismail AA, O'Neill TW, Cooper C, et al. Mortality associated with vertebral deformity in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 1998;8:291–97.
  21. Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2004;15:38–42.
  22. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. Excess mortality after hospitalisation for vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2004;15:108–12.
  23. Melton LJ, III. Who has osteoporosis? A conflict between clinical and public health perspectives. *J Bone Miner Res* 2000;15:2309–14.
  24. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001;285:320–23.
  25. Melton LJ. Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteoporos Int* 1999;10:214–21.
  26. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, et al. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 2000;11:556–61.
  27. Johnell O. The socioeconomic burden of fractures: today and in the 21st century. *Am J Med* 1997;103:205–5S.
  28. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000;15:721–39.
  29. Russell RG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 1999;25:97–106.
  30. Cranney A, Wells G, Willan A, et al. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:570–78.
  31. Cramer J, Amonkar MM, Hebborn A, et al. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1453–60.
  32. Recker RR, Gallagher R, McCosbe PE. Effect of dosing frequency on bisphosphonate medication adherence in a large longitudinal cohort of women. *Mayo Clin Proc* 2005;80:856–61.
  33. Ettinger B, Pressman A, Schein J, et al. Alendronate use among 812 women: Prevalence of gastrointestinal complaints, noncompliance with patient instructions, and discontinuation. *J Manag Care Pharm* 1998;4:488–92.
  34. Hamilton B, McCoy K, Taggart H. Tolerability and compliance with risedronate in clinical practice. *Osteoporos Int* 2003;14:259–62.
  35. Baroutsou B, Babioulakis D, Stamatiadou A, et al. Patient compliance and preference of alendronate once weekly administration in comparison with daily regimens for osteoporotic postmenopausal women. *Ann Rheum Dis* 2004;63(Suppl. 1):455, abstr. SAT0240.
  36. Kendler D, Kung AW, Fuleihan Gel H, et al. Patients with osteoporosis prefer once weekly to once daily dosing with alendronate. *Maturitas* 2004;48:243–51.
  37. Simon JA, Lewiacki EM, Smith ME, et al. Patient preference for once-weekly alendronate 70mg versus once-daily alendronate 10mg: a multicenter, randomized, open-label, cross-over study. *Clin Ther* 2002;24:1871–86.
  38. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241–49.
  39. Peter CP, Handt LK, Smith SM. Esophageal irritation due to alendronate sodium tablets: possible mechanisms. *Dig Dis Sci* 1998;43:1998–2002.
  40. World Health Organization. Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis, 1998.
  41. Monier-Faugere MC, Friedler RM, Bauss F, et al. A new bisphosphonate, BM 21.0955, prevents bone loss associated with cessation of ovarian function in experimental dogs. *J Bone Miner Res* 1993;8:1345–55.
  42. Monier-Faugere MC, Geng Z, Paschalis EP, et al. Intermittent and continuous administration of the bisphosphonate ibandronate in ovariectomized beagle dogs: effects on bone morphometry and mineral properties. *J Bone Miner Res* 1999;14:1768–78.
  43. Bauss F, Wagner M, Hothorn L. Total administered dose of ibandronate determines its effects on bone mass and architecture in ovariectomized aged rats. *J Rheumatol* 2002;29:990–98.
  44. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1437–43.
  45. Reginster J-Y, Wilson KM, Dumont E, et al. Monthly oral ibandronate is well tolerated and efficacious in postmenopausal women: results from the Monthly Oral Pilot Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5018–24.
  46. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group. *Aging (Milano)* 2000;12:1–12.
  47. Miller PD, McClung M, Macovei L, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1315–22.
  48. Delmas PD, Emkey RD, Gilbride J, et al. Oral ibandronate has a similar gastrointestinal (GI) safety profile to placebo in patients with a history of GI disorders or receiving concomitant NSAIDs. *Osteoporos Int* 2003;14(Suppl. 7):S74, abstr. P267.
  49. Recker R, Weinstein R, Chesnut CH, et al. Long-term treatment with oral daily and intermittent ibandronate produces newly formed bone of normal quality in patients with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14(Suppl. 7):S73, abstr. P265.
  50. Emkey R, Koltun W, Beusterien K, et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005;21:1895–903.