

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОПОРОЗА

Н. В. ТОРОПЦОВА, Л. И. БЕНЕВОЛЕНСКАЯ

ГУ Институт ревматологии РАМН (директор — акад. РАМН Е. Л. Насонов)



Остеопороз (ОП) — хроническое заболевание скелета, требующее длительного лечения. В настоящее время препаратами выбора для терапии данной болезни являются бисфосфонаты (БФ), которые связываются с костным минералом и подавляют резорбцию костной ткани, за счет чего уменьшают костный обмен и снижают риск переломов. Однако серьезной проблемой терапии является низкая приверженность лечению, то есть нежелание пациентов долго и точно выполнять рекомендации врача. Так, около половины пациентов, которым назначаются препараты для перорального приема, перестают придерживаться лечения после первого года терапии [1, 2]. Отмечено, что низкая приверженность лечению снижает его эффективность в отношении профилактики переломов и увеличивает затраты на лечение [3, 4]. Поэтому насущной задачей стало повышение приверженности лечению остеопороза за счет изменения методики введения препарата.

Золедроновая кислота — наиболее активный азотсодержащий БФ, в боковой R_2 цепи которого имеются 2 атома азота в имидазольном кольце, в связи с чем он обладает самой высокой константой сродства к гидроксипатиту кости по сравнению с другими, как простыми, так и азотсодержащими БФ, такими как, например, алендронат, ибандронат и ризедронат. Различия в сродстве к минеральным компонентам кости отражают и выраженные различия среди существующих БФ по силе действия, фармакокинетике и стойкости эффекта, что является результатом различий в захвате препарата, его удержании в костной ткани, диффузии в костную ткань, выделении адсорбированного вещества из кости, степени повторного связывания десорбированного вещества с костной поверхностью, в действии на минеральную поверхность и клеточную функцию остеокластов [5]. Механизм действия золедроновой кислоты связан с ингибированием мевалонатного пути биосинтеза холестерина за счет ингибции фарнезилпирофосфат синтетазы (ФПФ-синтетазы). В результате нарушается синтез холестерина и изопреноидных дифосфатных липидов, таких как изопентилпирофосфат (ИПФ), фарнезил пирофосфат (ФПФ) и геранилгеранилпирофосфат (ГГПФ), необходимых для модификации (пренилирования) G-белков (Ras, Rho и Rab), являющихся сигнальными белками и регулирующих многие клеточные процессы, требующихся для функционирования остеокластов. В результате нарушения пренилирования этих небольших G-белков происходит дезорганизация цитоскелета остеокласта, утрачивается его щеточная каемка, с помощью которой он присоединяется к месту резорбции кости, нарушается внутриклеточное движение везикул и ускоряется апоптоз остеокластов [6, 7]. При изучении влияния различных БФ *in vitro* на рекомбинантную человеческую ФПФ-синтазу было показано, что концентрация ингибиции, приводящая к 50% снижению уровня ФПФ-синтетазы, для золедроновой кислоты составляет всего 0,003 микромоля, в то время как для памидроната она была уже 0,2 микромоля, то есть памидроната требовалось в 70 раз больше, чем золедроновой кис-

лоты, чтобы достичь ее эффекта [8]. Таким образом, была продемонстрирована 70-кратная разница в силе антирезорбтивного действия этих препаратов. Для алендроната эта разница составила 16 раз, для ибандроната — 6,5 раза. Различия в антирезорбтивной активности среди этих соединений были выше *in vivo* (например, 300-кратное различие между памидронатом и золедроновой кислотой). Простые БФ (этидронат и клондронат) не имели ингибирующего эффекта на ФПФ-синтазу, даже в концентрации 100 микромолей. Это исследование показало, что ФПФ-синтаза является молекулярной целью для антирезорбтивного действия азотсодержащих БФ. При этом наибольшей силой снижения активности рекомбинантной человеческой ФПФ-синтетазы обладала золедроновая кислота.

Результаты этого исследования коррелируют с другим исследованием, изучавшим способность БФ ингибировать резорбцию костей свода черепа новорожденных мышей. 50% концентрация ингибиции была определена как концентрация БФ, требующаяся для ингибиции стимулированного выхода кальция на 50%. В результате работа продемонстрировала, что для ингибиции резорбции требовалась наименьшая концентрация золедроновой кислоты — всего 0,002 микромоля, в то время как алендроната — 0,005 микромоля, а ибандроната — 0,02 микромоля; в то же время этидроната (простого БФ) требовалось в 2000 раз больше, чем золедроновой кислоты — 4,0 микромоля. Кроме того, авторы исследования также показали, что сила ингибирующего действия БФ в отношении ФПФ-синтетазы соответствует силе ингибирования костной резорбции [9].

Кроме ингибиции резорбции особый интерес представляет влияние БФ на минерализацию костной ткани, так как прием некоторых БФ в высоких дозах может приводить к нарушению минерализации, а это ведет к увеличению риска переломов. В результате исследования J. R. Green с соав. [10] на костях свода черепа с использованием стимулятора минерализации 1,2-глицерофосфата кальция было показано, что средняя концентрация ингибиции на 50% минерализации (захвата кальция) составляла для золедроновой кислоты 30 микромолей, а для других БФ — от 6 до 100 микромолей. При этом не было обнаружено корреляции между ингибицией резорбции (ИР) и ингибицией минерализации (ИМ). На основании полученных данных был рассчитан терапевтический индекс БФ (ТИ) — отношение ИМ к ИР. Для азотсодержащих БФ он имеет значения от 400 до 15 000. При этом золедроновая кислота имеет самый широкий ТИ, при котором ингибирование костной резорбции происходит без влияния на минерализацию.

Проведенные преклинические исследования на овариоэктомизированных крысах продемонстрировали, что золедроновая кислота препятствует изменениям костной ткани, вызванным снижением секреции эстрогенов, имеет длительный антирезорбтивный эффект и положительно влияет на механические свойства кости [11, 12, 13]. При пересчете наиболее эффективной и безопасной дозы, использовавшейся у крыс, на пациента весом 70 кг она соответствовала дозе 5 мг для

Частота возникновения новых случаев переломов в исследуемых группах

Тип перелома	Группа плацебо абс. число (%)	Группа золедроновой кислоты абс. число (%)	Относительный риск или отношение рисков (HR) (95% ДИ) †	p
Первичные конечные точки				
Переломы тел позвонков по данным рентгеноморфометрии (подгруппа 1)	310 (10,9)	92 (3,3)	0,30 (0,24—0,38)	<0,001
Переломы проксимального отдела бедренной кости	88 (2,5)	52 (1,4)	0,59 (0,42—0,83)	0,002
Вторичные конечные точки				
Периферические переломы	388 (10,7)	292 (8,0)	0,75 (0,64—0,87)	<0,001
Все клинические переломы	456 (12,8)	308 (8,4)	0,67 (0,58—0,77)	<0,001
Клинические переломы тел позвонков	84 (2,6)	19 (0,5)	0,23 (0,14—0,37)	<0,001
Множественные (≥2) переломы тел позвонков в подгруппе 1	66 (2,3)	7 (0,2)	0,11 (0,05—0,23)	<0,001

† — для переломов тел позвонков по данным рентгеноморфометрии оценивали относительный риск, для всех других конечных точек — скорректированное отношение рисков (HR). (Адаптировано из Black DM, et al. N Engl J Med. 2007 May 3;356 (18):1809—22)

человека, которая в последующем стала использоваться в исследовании для лечения постменопаузального ОП.

В одном из первых исследований — рандомизированном, двойном-слепом плацебо-контролируемом у 351 женщины в постменопаузе исследовали эффективность внутривенного введения золедроновой кислоты в дозах 0,25, 0,5, 1 мг каждые три месяца, а также 4 мг 1 раз в год и 2 мг каждые 6 месяцев по сравнению с плацебо. Через год во всех группах лечения увеличение МПК по сравнению с группой плацебо составило по поясничному отделу позвоночника от 4,3 до 5,1% ($p<0,001$), а по шейке бедра — от 3,1 до 3,5% ($p<0,001$), в дистальном отделе предплечья — от 0,8 до 1,6% ($p<0,05$, кроме дозы 0,25 мг 4 раза в год), всего тела — от 0,9 до 1,3% ($p<0,03$, кроме дозы 0,5 мг 4 раза в год). У больных, принимавших золедроновую кислоту в любых дозах, наблюдалось значимое снижение костных биомаркёров. У 43 женщин проведена биопсия подвздошной кости. Ни в одном из случаев не наблюдалось остеомалиции. Проведенное исследование не обладало достаточной статистической мощностью для определения различий в частоте переломов между группами лечения и плацебо. За период наблюдения не выявлено переломов позвонков. Пять случаев периферических переломов зафиксировано, но при этом значимой ассоциации между переломами и режимом лечения по сравнению с плацебо не выявлено. Нежелательные явления (НЯ) в виде миалгии и повышения температуры встречались чаще в группах лечения, в то же время процент больных, прекративших лечение, не отличался от группы плацебо [14]. В ходе исследования продемонстрировано, что однократное внутривенное введение золедроновой кислоты снижает интенсивность ремоделирования костной ткани и повышает ее плотность в течение как минимум 12 месяцев после инфузии, что указывает, возможно, на ее стойкий эффект.

В другом исследовании оценивали влияние внутривенного введения золедроновой кислоты в дозе 5 мг 1 раз в год в течение 3 лет на риск переломов тел позвонков и проксимального отдела бедренной кости. Кроме того, вторичные конечные точки эффективности включали любые периферические переломы, клинически выраженные переломы и клинически выраженные переломы тел позвонков, а также оценивались изменения минеральной плотности костной ткани (МПК) проксимального отдела бедренной кости и поясничного отдела позвоночника, изменения уровней маркёров резорбции (С-телопептид коллагена I типа в сыворотке крови) и костеобразования (костно-специфическая щелочная фосфатаза и N-концевой пропептид коллагена I типа) костной ткани.

Это было трехлетнее двойное-слепое, плацебо-контролируемое исследование HORIZON [15], в котором 7765 женщин в постменопаузе были рандомизированы в группу лечения золедроновой кислотой (5 мг 1 раз в год) или группу плацебо. Кроме того, на момент начала исследования и в течение периода наблюдения разрешалось дополнительное использование следующих препаратов для лечения остеопороза: средств заместительной гормональной терапии, ралоксифена, кальцитонина, тиболона, тамоксифена, дегидроэпиандростерона, иприфлафона и медроксипрогестерона. На основании приема препаратов для лечения остеопороза на момент начала исследования пациентки были разделены на 2 подгруппы. Женщинам в подгруппе 1 во время рандомизации медикаментозная терапия остеопороза не проводилась, в то время как в подгруппе 2 все пациентки принимали какие-либо препараты из числа перечисленных. Средний возраст женщин составил 73 года. Приблизительно половина участниц проживала в Европе, половина — в Северной и Южной Америке и Азии. Все больные дополнительно принимали 1000—1500 мг кальция и 400—1200 МЕ витамина D. В течение 3-летнего периода наблюдения в исследовании продолжали участвовать 6517 женщин (84%). Все 3 запланированные инфузии были проведены 6260 пациенткам (81%).

Лечение золедроновой кислотой в подгруппе 1 привело к снижению риска переломов позвонков по данным рентгеноморфометрии за три года наблюдения на 70% в сравнении с плацебо (3,3% в группе лечения, 10,9% для плацебо; относительный риск 0,30; 95% ДИ 0,24—0,38) и было сопоставимо с таковым после 1 и 2 года исследования (60% и 71% соответственно, $p<0,001$). Частота новых переломов проксимального отдела бедренной кости составляла 2,5% в группе плацебо и 1,4% в группе получавших терапию исследуемым препаратом. Снижение показателя достигло 41% (отношение рисков (HR) 0,59, 95% ДИ 0,2—0,83). Наблюдалось снижение периферических переломов, всех клинических переломов и клинических переломов позвонков на 25%, 33% и 77% соответственно ($p<0,001$ для всех сравнений) (см. таблицу). Отмечено также, что рост пациенток, получавших препарат, снизился достоверно меньше, чем в группе плацебо (на 4,2 мм и 7 мм соответственно, $p<0,001$).

Через 3 года лечения в группе женщин, получавших золедроновую кислоту, отмечено достоверное повышение МПК бедра в целом (6,02%, 95% ДИ 5,77—6,28), шейки бедра (5,06%, 95% ДИ 4,76—5,36) и поясничного отдела позвоночника (6,71%, 95% ДИ 5,69—7,74) по сравнению с группой плацебо ($p<0,001$ для всех сравнений).

Уровни всех биохимических маркёров костного обмена в группе лечения достоверно снижались по сравнению с группой плацебо ($p < 0,001$ для всех сравнений). На 12 месяце исследования снижение уровней С-телопептида коллагена I типа, костно-специфической щелочной фосфатазы и N-концевого пропептида коллагена I типа в сыворотке крови, по сравнению с показателями в группе плацебо, составило 59% (95% ДИ 55—63), 30% (95% ДИ 24—32) и 58% (95% ДИ 55—60%) ($p < 0,001$ для всех сравнений). Через 6 и 12 месяцев после каждой из 3 инфузий средние уровни маркёров были сопоставимы, прогрессивного снижения их концентраций отмечено не было.

Число летальных исходов, больных с серьезными НЯ или прекративших участие в исследовании в связи с НЯ в исследуемых группах достоверно не различалось. Однако число женщин с НЯ среди получавших золедроновую кислоту было выше (95,5%, по сравнению с 93,9%) главным образом в связи с большим числом постинфузионных симптомов. Через 9—11 дней после введения золедроновой кислоты отмечалось небольшое преходящее повышение концентрации креатинина в сыворотке крови, однако в течение последующих 30 дней уровни креатинина более чем у 85% женщин возвращались к значениям до проведения инфузии $\pm 0,5$ мг/дл, а у остальных пациенток определялись в пределах этих границ при следующем ежегодном осмотре. Концентрация креатинина в сыворотке крови и клиренс креатинина на 3 году исследования по группам достоверно не различались. Число женщин, у которых отмечали любой из пяти чаще других встречающихся постинфузионных симптомов в течение 3 дней после проведения инфузии (повышение температуры тела, миалгии, гриппоподобный синдром, головная боль, артралгии), в группе получавших золедроновую кислоту было значительно выше, чем в группе плацебо ($p < 0,001$). Степень выраженности симптомов варьировала от слабой до средней, но в течение 3 дней эти проявления исчезали. Частота этих симптомов в значительной степени снижалась при проведении последующих инфузий ($p < 0,001$).

Среди других НЯ следует отметить возникновение аритмий. Так, мерцательную аритмию чаще выявляли у лиц, получавших золедроновую кислоту, чем в группе плацебо (у 50 и 20 больных соответственно, $p < 0,001$). Пароксизмы мерцательной аритмии у 47 из 50 женщин были отмечены более чем через 30 дней после проведения инфузии. Частота инсульта как серьезного нежелательного явления по группам не различалась, а частота смерти от инсульта у больных на фоне лечения золедроновой кислотой составила 0,5%, в группе плацебо — 0,3% ($p = 0,15$). [15].

Отчётов о развитии остеонекроза нижней челюсти представлено не было. В ходе поиска в базе данных нежелательных явлений и последующего рассмотрения их результатов экспертами было выявлено два клинических случая возможного развития остеонекроза нижней челюсти: у одного человека в группе плацебо и у одного в группе получавших золедроновую кислоту. У обеих пациенток после проведения хирургического вмешательства в ротовой полости отмечалась замедленная консолидация, завершившаяся после санации и курса антибактериальной терапии. Это указывает на крайне низкий риск некроза нижней челюсти у женщин с постменопаузальным остеопорозом и возможность развития заболевания и без применения бисфосфонатов. Схема лечения золедроновой кислотой, требующая лишь одного введения препарата в год, не оказывает влияния на частоту этого нежелательного явления [15, 16].

В рамках исследования HORIZON у 152 пациентов, получавших лечение или плацебо, через 3 года была проведена биопсия подвздошной кости. У 5 из них проведена только качественная оценка, а у 147 — также микрокомпьютерная томография и гистоморфометрия. Лечение золедроновой кислотой на 63% снижало костный обмен, приводило к значительному уменьшению поверхностей с процессом активного ремоделирования и сохраняло костную архитектуру. Процесс минерализации был одинаков в обеих группах [17].

Влияние терапии золедроновой кислотой один раз в год на частоту новых клинических переломов и показатели смертности после перелома проксимального отдела бедра были изучены в рандомизированном двойном-слепом плацебо-контролируемом исследовании HORIZON-RFT у мужчин и женщин в возрасте 50 лет и старше [18]. Известно, что переломы проксимального отдела бедра у пожилых лиц приводят к повышению заболеваемости, утрате способности к повседневной функциональной деятельности и летальным исходам. Данный вид переломов приводит к 9 дополнительным случаям смертей на 100 больных у женщин в возрасте 70 лет и старше. Одной из причин повышения заболеваемости и затрат на здравоохранение у больных с переломами проксимального отдела бедра являются новые переломы, обусловленные остеопорозом. Так, частота этих переломов достигает 10,4 на 100 больных в год, что в 2,5 раза превосходит значение показателя у сопоставимых по возрасту пациентов без переломов бедренной кости в анамнезе [19]. Однако медикаментозную терапию по поводу остеопороза получает лишь небольшое число больных с переломами проксимального отдела бедра [20, 21].

Введение препарата проводилось в первые 90 дней после оперативного лечения перелома проксимального отдела бедренной кости, а затем через каждые 12 месяцев. Средняя продолжительность участия в исследовании — 1,9 года. Больным, у которых отмечалось снижение концентрации 25-гидроксиколекальциферола в сыворотке крови до 15 нг/мл и менее или при невозможности ее определения, за 14 дней до проведения инфузии вводили витамин D_3 или D_2 в дозе от 50 000 до 125 000 МЕ перорально или внутримышечно. После первой инфузии все участники исследования ежедневно принимали внутрь препараты кальция в дозе 1000—1500 мг и 800—1200 МЕ витамина D. Дополнительная терапия кальцитонином в форме назального спрея, селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов, препаратами заместительной гормональной терапии, тиболоном и ношение специальной защиты тазобедренного сустава разрешались по усмотрению исследователей. В связи с тем что в проведенных исследованиях было продемонстрировано периодическое возникновение на фоне введения золедроновой кислоты гриппоподобного синдрома [15], у всех больных во время инфузии и, по необходимости, в течение последующих 72 часов применяли ацетаминофен.

2127 больных были случайным образом распределены на группы: 1065 пациентов получали золедроновую кислоту, 1062 больных — плацебо; исследование завершили 71,3% включенных пациентов.

Частота новых случаев клинических переломов составила 8,6% в группе получавших золедроновую кислоту и 13,9% в группе плацебо, что соответствовало снижению риска на 35% ($p = 0,001$), а абсолютного риска на 5,3%. Средняя продолжительность периода до возникновения клинически выраженного перелома в группе лиц, получавших золедроновую кислоту, достигала 39,8 месяца; в группе плацебо — 36,4 ме-

сяца. Снижение риска при анализе данных в зависимости от назначенного лечения и в соответствии с протоколом практически не различалось. Частота новых клинических переломов позвонков была 1,7 и 3,8% ($p=0,02$), а периферических переломов — 7,6 и 10,7% ($p=0,03$) по группам соответственно. Новые переломы проксимального отдела бедра зарегистрированы у 2,0% больных в группе получавших золедроновую кислоту и 3,5% — в группе плацебо, снижение относительно риска составляло 30% и не являлось значимым.

В группе больных, получавших золедроновую кислоту, МПК бедра в целом увеличилась на 2,6% к 12 месяцу, 4,7% — к 24 месяцу и 5,5% — к 36 месяцу исследования, а у пациентов, получавших плацебо, она снизилась на 1,0, 0,7 и 0,9% соответственно. МПК шейки бедра на фоне применения золедроновой кислоты увеличилась на 0,8% к 12 месяцу, 2,2% — к 24 месяцу и 3,6% — к 36 месяцу исследования, а в группе плацебо она уменьшилась на 1,0, 0,7 и 0,9% соответственно. Изменения МПК проксимального отдела, включая шейку бедренной кости у больных, получавших золедроновую кислоту, и у пациентов группы плацебо различались достоверно ($p<0,001$ для всех сравнений).

Летальные исходы зарегистрированы в 9,6% случаев в группе лечения и 13,3% — в группе плацебо, что соответствовало снижению риска летальных исходов независимо от их причины на фоне терапии золедроновой кислотой на 28% ($p=0,01$).

Нежелательные явления были отмечены у 82,3% в группе, где применяли золедроновую кислоту, и у 80,6% пациентов в группе плацебо, при этом частота серьезных нежелательных явлений по группам достоверно не различалась и составила 38,3% в группе золедроновой кислоты и 41,2% в группе плацебо. Случаев остеонекроза нижней челюсти или неблагоприятного влияния препарата на процесс консолидации переломов отмечено не было. Частота нежелательных явлений со стороны почек и сердечно-сосудистой системы, включая мерцательную аритмию и инсульты, не различалась между группами [18].

Таким образом, внутривенное введение золедроновой кислоты 1 раз в год в течение 3 лет у женщин с постменопаузальным ОП приводит к достоверному и стойкому снижению риска переломов тел позвонков, проксимального отдела бедренной кости и переломов других локализаций, а у лиц, перенесших переломы проксимального отдела бедренной кости, снижает частоту новых клинически выраженных переломов и число летальных исходов. Кроме того, терапия отличается безопасностью и обычно легко переносится. Принимая во внимание относительно низкую приверженность больных лечению пероральными препаратами, терапия золедроновой кислотой внутривенно 1 раз в год создает перед клиницистами перспективы в лечении остеопороза с целью снижения риска переломов.

Золедроновая кислота зарегистрирована в России для лечения постменопаузального остеопороза и болезни Педжета в 2007 г.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005;21: 1453—60.
2. Lo JC, Pressman AR, Omar MA, Ettinger B. Persistence with weekly alendronate therapy among postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2006;17:922—8.
3. Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic

women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1013—22.

4. Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone* 2006;38: 922—8.

5. Nancollas GH, Tang R, Gulde S, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 38 (2006) 617—627

6. Rogers MJ, Frith JC, Luckman P, et al. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone*. 1999;24(suppl):73S-79S.

7. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev*. 1998;19:80—100.

8. Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;296:235—242.

9. Green JR, Müller K, Jaeggi KA. Preclinical pharmacology of CGP 42'446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res*. 1994;9:745—751.

10. Green JR, Rogers MJ. Pharmacologic profile of zoledronic acid: a highly potent inhibitor of bone resorption. *Drug Dev Res*. 2002;55:210—224.

11. Gasser JA, Green JR. Long-term protective effect of a single IV injection of zoledronic acid on cancellous bone structure and cortical bone in ovariectomized rats [abstract B16]. *Bone*. 2002;30 (3):41S.

12. Gasser JA, Shen V, Leininger R, et al. Zoledronic acid administered as a single intravenous dose preserves mechanical properties and maintains cortical and cancellous bone structures in ovariectomized rats. *Bone*. 2003;32 (5 suppl 1):S79.

13. Glatt M, Pataki A, Evans GP, et al. Loss of vertebral bone and mechanical strength in estrogen-deficient rats is prevented by long-term administration of zoledronic acid. *Osteoporos Int*. 2004;15:707—715.

14. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002;346:653—61.

15. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007 May 3;356 (18):1809—22

16. Grbic JT, Landesberg R, Lin SQ, et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial. *J Am Dent Assoc*. 2008 Jan;139 (1):32—40.

17. Recker RR, Delmas PD, Halse J, et al. Effects of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodeling and bone structure. *J Bone Miner Res*. 2008 Jan;23 (1):6—16.

18. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic Acid in Reducing Clinical Fracture and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med*. 2007;357.

19. Colón-Emeric C, Kuchibhatla M, Pieper C, et al. The contribution of hip fracture to risk of subsequent fracture: data from two longitudinal studies. *Osteoporos Int* 2003;14:879—83.

20. Gardner MJ, Brophy RH, Demetrakopoulos D, et al. Interventions to improve osteoporosis treatment following hip fracture: a prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:3—7.

21. Solomon DH, Finkelstein JS, Katz JH, Mogun H, Avorn J. Underuse of osteoporosis medications in elderly patients with fractures. *Am J Med* 2003;115:398—400.