

RISEDRONATE: A NEW DRUG FOR OSTEOPOROSIS AND PAGET'S DISEASE

Suvara K. Wattanapitayakul¹, Srichan Phornchirasilp²

¹Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University,

²Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Bangkok 10400, Thailand.

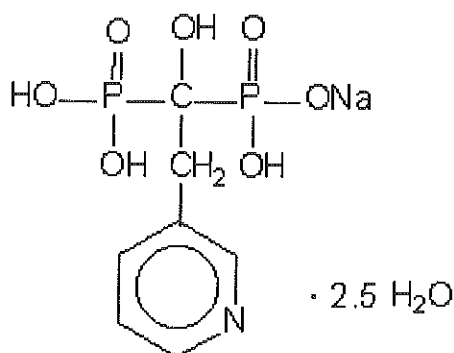
ABSTRACT

Risedronate is a pyridinyl bisphosphonate that has been recently approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis, glucocorticoid-induced osteoporosis, and for the treatment of Paget's disease of the bone. Risedronate inhibits osteoclast-mediated bone resorption and modulates bone metabolism. The osteoporosis therapy clinical trials for risedronate demonstrated significant reductions in vertebral fractures and risk of new vertebral fractures within one year of treatment. Risedronate is generally well tolerated in most patients including patients with gastrointestinal disease. The overall side effects were comparable to placebo. Risedronate should not be administered in patients with hypocalcemia, known allergy to risedronate or any component of this product, or an inability to stand or sit upright for at least 30 minutes. It is not recommended to use in patients with severe kidney disease. Bisphosphonates have been associated with gastrointestinal disorders, such as dysphagia, esophagitis, and esophageal or gastric ulcers. Patients should be advised that taking the drug according to the instructions is important to minimize the risk of these adverse events. Additionally, patients should receive supplemental calcium and vitamin D if dietary intake is inadequate or plasma concentrations are below normal levels. No specific drug-drug interaction studies were performed but calcium/antacids/divalent cations/food may interfere with the absorption of risedronate and should be taken at a different time of the day. In summary, risedronate is an effective bisphosphonate for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis that is now becoming a major public health issue due to an increase in aging population.

Key words: risedronate, bisphosphonates, osteoporosis, glucocorticoid, Paget's disease

บทนำ

Risedronate เป็นยาในกลุ่ม pyridinyl bisphosphonate (รูปที่ 1) ที่มีข้อบ่งใช้ในการป้องกันและรักษาโรคที่เกิดจากความผิดปกติของกระบวนการเมตาบอลิซึมในกระดูก เช่น โรคกระดูกพรุน (osteoporosis) และ Paget's disease¹ โรคกระดูกพรุนมีลักษณะสำคัญคือกระดูกเป็นโพรง เพราะ มีเนื้อกระดูกต่ำกว่าปกติ (low bone mass) มีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของกระดูก และมีอัตราการกระดูกแตกหรือหัก (fractures) เพิ่มขึ้น โรคกระดูกพรุนเกิดได้กับผู้สูงอายุทั้งชายและหญิง แต่จะพบมากในสตรีวัยหลังหมดประจำเดือน เนื่องจากมีระดับเอสโตรเจนต่ำลง นอกจากนี้โรคกระดูกพรุนยังเกิดได้จากความผิดปกติของฮอร์โมนบางชนิด การใช้ยาบางชนิด เช่น สเตียรอยด์ และการขาดวิตามินดี โดยปกติแล้วการสร้างและการสลายตัวของกระดูก มีความเกี่ยวโยงกันอย่างใกล้ชิด คือกระดูกเก่าจะสลายไปและมีกระดูกที่สร้างขึ้นใหม่มาแทนที่ แต่เมื่อมีอัตราการสลายกระดูกเกิดขึ้นมากกว่าการสร้างก็จะเป็นผลให้มีการสูญเสียกระดูกและนำไปสู่การเกิดกระดูกแตกหรือหักได้ ในประเทศสหรัฐอเมริกา มีการประมาณว่าสตรีวัยหมดประจำเดือนที่มีอายุตั้งแต่ 50 ปีขึ้นไปประมาณร้อยละ 54 จะมีประสบการณ์เกี่ยวกับกระดูกแตกหรือหักอันเนื่องมาจากโรคกระดูกพรุน² หลังจากการเกิดกระดูกแตกหรือหักครั้งแรก ความเสี่ยงของการเกิดกระดูกแตกหักจะเพิ่มขึ้นอีก 5 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับประชากรกลุ่มที่ไม่มีอาการโรคกระดูกพรุน³ เนื่องจากโรคกระดูกพรุน เมื่อเกิดขึ้นกับผู้สูงอายุจะมี



รูปที่ 1. โครงสร้างโมเลกุลของ risedronate ($C_7H_{10}NO_7P_2Na \cdot 2.5 H_2O$, MW 350.13)

อาการแทรกซ้อนเกิดขึ้นได้ง่าย ทำให้มีค่ารักษาพยาบาลสูงอันเป็นผลเนื่องมาจากกระดูกแตกหรือหัก ทั้งยังเกี่ยวข้องกับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยอีกด้วย ดังนั้นหลักการรักษาโรคกระดูกพรุนคือการลดความเสี่ยงของการเกิดกระดูกแตกหรือหัก⁴ โดยการลดการสูญเสียความหนาแน่นของกระดูก (bone mineral density, BMD) และการลดปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ

Paget's disease of bone เป็นความผิดปกติของกระบวนการเมตาบอลิซึม ของกระดูกที่พบมากเป็นอันดับสองรองจากโรคกระดูกพรุน มักเกิดกับผู้ชายมากกว่าผู้หญิง และพบมากในประชากรที่มีเชื้อสายเป็นชาวยุโรป⁵ โรคนี้เป็นความผิดปกติที่เรื้อรังและเกิดเฉพาะที่ และมีลักษณะตรงกันข้ามกับโรคกระดูกฝុ คือมีการเพิ่มขึ้นของมวลกระดูกและกระดูกมีขนาดใหญ่ขึ้น (hypertrophy) มีการแทนที่ของกระดูกปกติด้วยกระดูกที่มีลักษณะผิดปกติ ซึ่งไม่แข็งแรง โครงสร้างกระดูกมีการเปลี่ยนแปลง เนื่องจาก osteoclasts (เซลล์ขนาดใหญ่มีหลายนิวเคลียส เกาะติดกับผิวกระดูก มีหน้าที่

เกี่ยวกับการทำลายกระดูก) ทำหน้าที่สลายกระดูกมากผิดปกติ หลังจากนั้นมีการสร้างกระดูกใหม่โดย osteoblasts เป็นผลทำให้โครงสร้างภายในที่เคยเป็นปกติของกระดูกถูกแทนที่ด้วยการเรียงตัวที่ไม่เป็นระเบียบ โครงสร้างใหญ่ขึ้นแต่เป็นโครงสร้างที่ไม่แข็งแรง อาการทางคลินิกอาจน้อย คือ รู้สึกเหมือนไม่มีอาการ จนถึงมีอาการปวดกระดูก กระดูกเสียรูปร่าง มีพยาธิสภาพของกระดูกที่แตกหรือหักและระบบประสาทผิดปกติ ดัชนีที่ใช้กันมากทางชีวภาพที่บ่งบอกถึงสภาวะของโรคและการตอบสนองต่อการรักษา คือ serum alkaline phosphatase เป้าหมายหลักของการรักษาคือ ลดความเจ็บปวด (ถ้ามี) และป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้โดยการให้การรักษา เพื่อให้โรคเข้าสู่ระยะสงบให้เร็วที่สุด ด้วยการวัดดัชนีการสร้างและสลายกระดูก (bone turnover) และ ระดับ serum alkaline phosphatase⁶

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

Risedronate สามารถลดอัตราการสร้างและสลายกระดูก (bone turnover) และลดการสลายกระดูกในบริเวณที่มีการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของกระดูก จากการทดลองในสัตว์ทดลองที่ตัดรังไข่แล้ว พบว่า risedronate มีผลยับยั้ง bone resorption และลด bone turnover rate⁷⁻¹⁰

กลไกการออกฤทธิ์

ยังไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์ในระดับเซลล์ที่แน่นอนของ bisphosphonates ในการยับยั้งการสลายกระดูก ผลการศึกษาที่

ผ่านมา พบว่า bisphosphonates ยับยั้ง bone resorption ได้โดยตรงต่อการเปลี่ยนแปลงที่บริเวณขอบที่ไม่เรียบของ osteoclasts ทำให้การซึมผ่านของแคลเซียมและอออนอื่นๆมีมากขึ้น^{5,11} คาดว่า bisphosphonates มีผลยับยั้งการปลดปล่อยแคลเซียมในกระดูกโดยจับกับผลึก hydroxyapatite (รูปแบบหนึ่งของแคลเซียมฟอสเฟต ที่ทำหน้าที่เป็นโครงสร้างของกระดูก การที่มี bone resorption ลดลงมีส่วนช่วยให้มีการรักษาสมดุลย์ของปริมาณแคลเซียมและแร่ธาตุในกระดูก (bone minerals)^{5,11}

คาดว่ากลไกการยับยั้งหน้าที่ของ osteoclast ในการสลายกระดูก ของยาในกลุ่ม bisphosphonates อาจไม่ได้เหมือนกันเสมอไป พบว่า bisphosphonates ที่ไม่มีไนโตรเจนในโมเลกุลเช่น clodronate อาจเข้าไปจับกับ nonhydrolyzable analogues ของ ATP ทำให้เกิดการยับยั้งการทำงานของเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับกลไกสลายกระดูก สำหรับ bisphosphonates ที่มีไนโตรเจน อยู่ในโมเลกุลเช่น Risedronate จะไม่จับกับส่วนของ ATP แต่คาดว่าน่าจะมีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่จำเป็น ใน mevalonate pathway ซึ่งจำเป็นต่อการเกิด prenylation ของ signalling proteins ที่สำคัญ^{12,13} มีผลลด bone turnover โดยยับยั้งการเกิด resorption ของ osteoclasts การทดลองที่สนับสนุนข้อสมมุติฐานดังกล่าวของ Luckman และคณะ ที่พบว่า ฤทธิ์ของ bisphosphonates ที่มีไนโตรเจนเป็นองค์ประกอบลดลง เมื่อเติม intermediates ของ mevalonate pathway¹³ นอกจากนี้ยังเชื่อว่า Risedronate ยับยั้ง post-translational

prenylation ของโปรตีน เช่น guanosine 5'-triphosphate binding protein Ras ทำให้โครงสร้างและการทำงานของ osteoclasts เสียไป และอาจเป็นผลทำให้เกิด apoptosis ของ osteoclast^{14,15} ผลการศึกษาทั้งภายในและภายนอกร่างกายยังแสดงให้เห็นว่า Risedronate เป็นยาที่มีความแรงสูงในการทำให้เกิด apoptosis ของ osteoclast¹⁴

การศึกษาทางคลินิก

ผลการศึกษาทางคลินิกในระยะที่ 3 จำนวน 11 ครั้ง ถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ Risedronate ในผู้ป่วยจำนวนโดยรวม 16,000 ราย จากสถานพยาบาลกว่า 300 แห่งใน ยุโรป อเมริกาเหนือ และ ออสเตรเลีย โดยที่ศึกษากับผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน¹⁵⁻¹⁷ ในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนเนื่องจากยาสเตียรอยด์¹⁸⁻²⁰ และในผู้ป่วยโรค Paget's disease²¹⁻²² สรุปได้ดังนี้

การรักษาโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน

การใช้ risedronate มีผลช่วยลดอัตราการสร้างและสลายกระดูก (bone turnover) ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญในการเกิดโรคกระดูกพรุน การศึกษาเชิงคลินิกพบว่า การใช้ risedronate ในขนาด 5 มก./วัน ในสตรีวัยหมดประจำเดือน มีผลลดอัตราการสร้างและสลายกระดูก โดยวัดจากดัชนีทางชีวภาพ ได้แก่ urinary deoxypyridinoline/creatinine ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้สำหรับการสลายกระดูก มีค่าลดลง 20-40% ภายใน 1 เดือน และ bone specific alkaline

phosphatase ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้สำหรับการสร้างกระดูก มีค่าลดลง 18-39% ภายในเวลา 3 เดือน ส่วนตัวบ่งชี้ของการสร้างและสลายกระดูก (bone turnover markers) มีค่าลดลงมากที่สุดถึง 28-70% ภายในเวลา 6 เดือนและคงอยู่เป็นเวลา 3 ปี

จากการศึกษาประสิทธิภาพของยา risedronate ขนาดวันละ 5 มก. ในสตรีวัยหมดประจำเดือนจำนวนเกือบ 4,000 คน ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ randomized, placebo controlled, double-blind study ในประชากรสองกลุ่มใหญ่ คือ ในยุโรป-ออสเตรเลีย¹⁵ และในทวีปอเมริกาเหนือ¹⁶ ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษาคั้งนี้ถูกคัดเลือกตามหลักฐานการถ่ายภาพรังสีของกระดูกที่แตกหรือหัก โดยมีจำนวนครั้งเฉลี่ยของการเกิดกระดูกแตกหรือหักเท่ากับ 4 ในกลุ่ม ยุโรป-ออสเตรเลีย และเท่ากับ 2.5 ในกลุ่ม ทวีปอเมริกาเหนือ ผู้ป่วยทุกคนได้รับแคลเซียมเสริมวันละ 1000 มก. ในผู้ป่วยที่มีระดับวิตามินดีต่ำ (เท่ากับหรือต่ำกว่า 40 nmol/mL) จะได้รับวิตามินดีเสริมวันละ 500 IU ผลการศึกษาหลังให้ยาติดต่อกันนาน 3 ปีคือ 1) Risedronate มีผลลดการเกิดกระดูกหักลง 65% ภายในเวลา 1 ปี และลดลง 41% หลังจากได้รับยาภายในเวลา 3 ปี ในกลุ่มเสี่ยงที่มีการเกิดกระดูกหักโดยเฉลี่ยเท่ากับหรือมากกว่า 2 ลดได้ถึง 74% ภายในเวลา 1 ปี เมื่อเปรียบเทียบกับสตรีที่ไม่ได้รับยา และมีอัตราเสี่ยงเฉลี่ยลดลง 39 % สำหรับ nonvertebral fractures 2) Risedronate มีผลยับยั้งการลดลงของความสูงจาก -1.1 มม./ปี เป็น -0.7 มม./ปี (ในกลุ่มยุโรปและออสเตรเลีย) และ

เปลี่ยนแปลงจาก -2.4 มม./ปี เป็น -1.1 มม./ปี (ในกลุ่มทวีปอเมริกาเหนือ) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และ 3) Risedronate มีผลด้านการลดลงของความหนาแน่นของกระดูก (BMD) ซึ่งการลดลงของ BMD จะเป็นปัจจัยสำคัญต่อการกำเริบของโรคกระดูกพรุน จากการศึกษาพบว่ากระดูกบริเวณที่มี BMD สูงขึ้นคือบริเวณ lumbar spine, femoral neck, femoral trochanter และ midshaft radius

การป้องกันโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน^{23,24}

การให้ risedronate 5 มก./วัน สามารถป้องกันการสูญสลายของกระดูกในสตรีที่มีอายุโดยเฉลี่ย 53 ปี ที่หมดประจำเดือนตั้งแต่ 6 เดือน ถึง 3 ปี โดยผู้ป่วยได้รับแคลเซียมเสริมวันละ 1000 มก. จากการศึกษาในระยะเวลา 2 ปี ในสตรี 383 คน พบว่าภายในเวลา 3 เดือนหลังจากที่ผู้ป่วยที่ได้รับ risedronate 5 มก./วัน มีค่า BMD เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญที่ lumbar spine, femoral neck และ femoral trochanter เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และมีดัชนีการสลายกระดูกลดลงโดยเฉลี่ย 22-40%

การให้ risedronate ร่วมกับการรักษาแบบให้ฮอร์โมนทดแทน^{18,21}

การศึกษาเปรียบเทียบการให้ risedronate 5 มก./วัน ร่วมกับเอสโตรเจนขนาด 0.625 มก./วัน เป็นระยะเวลา 1 ปี ในสตรีที่มีอายุเฉลี่ย 59 ปี จำนวน 263 คน โดยเปรียบเทียบกับการให้เอสโตรเจนอย่าง

เดียว ในสตรีจำนวน 261 คน พบว่าการให้ risedronate ร่วมด้วยมีผลเพิ่ม BMD อย่างมีนัยสำคัญในกระดูกส่วน lumbar spine, femoral neck, femoral trochanter, midshaft radius และไม่มีผลต่อ distal radius ผลการทำ bone biopsy ในสตรี 61 คน พบว่า การให้ risedronate ร่วมกับการให้เอสโตรเจนมีผลลด mineralizing surface (ตัวชี้วัด bone turnover) ลง 79% และ ลดลง 50% เมื่อให้เอสโตรเจนเพียงอย่างเดียว

การรักษาโรคกระดูกพรุนที่เกิดจากการเหนี่ยวนำของยาากลุ่มสเตียรอยด์¹⁸⁻²⁰

การใช้ยาากลุ่มสเตียรอยด์ในระยะยาวในหญิงและชาย มักจะทำให้เกิดโรคกระดูกพรุนและมีกระดูกแตกหรือหักเป็นผลตามมา พบว่าการใช้เพรดนิโซโลนในขนาดมากกว่า 7.5 มก./วัน เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดกระดูกหักมากกว่า 2 เท่า (RR=2.27) โดยเฉพาะกระดูกโครงสร้างหลักมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นมากกว่า 5 เท่า (RR=5.18) มีการสูญเสียเนื้อกระดูกอย่างรวดเร็วในช่วงระยะเวลา 6 เดือนแรกของการใช้สเตียรอยด์ เนื่องจากมีการสลายกระดูกมากกว่าการสร้างกระดูก จากการศึกษาเชิงคลินิกในช่วงระยะเวลา 1 ปี พบว่า risedronate (5 มก.ต่อวัน) ลดการสลายกระดูกในผู้ป่วยที่รับประทานยาสเตียรอยด์ลงได้ 55% โดยมีผลโดยตรงต่อการยับยั้งการสร้างกระดูกน้อย (25-30%) ภายใน 3-6 เดือนหลังเริ่มใช้ยาในขนาด 5 มก./วัน

จากการศึกษาในช่วงระยะเวลา 1 ปี ในผู้ป่วย 2 กลุ่ม จำนวน 228 คน และ 290 คนที่ได้รับยาเพรดนิโซโลนหรือยาากลุ่ม

สเตียรอยด์ชนิดอื่นที่เทียบเท่ากับเพรเดนิโซโลนในขนาด วันละ 7.5 มก. พบว่าการให้ risedronate 5 มก./วัน มีผลเพิ่ม BMD อย่างมีนัยสำคัญที่กระดูกบริเวณ lumbar spine (2.9%) และ femoral neck (1.8%) นอกจากนี้ยังมีผลลดอัตราการเกิดกระดูกแตกหรือหักลง 70% เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกภายใน 1 ปี

การรักษา Paget's disease²¹⁻²²

ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย risedronate ในขนาด 30 มก./วัน เป็นเวลา 2 เดือน พบหลักฐานการลดลงอย่างมีนัยสำคัญของการสร้างกระดูก (ใช้ serum alkaline phosphatase เป็นตัวบ่งชี้) และการสลายกระดูก (ใช้ urinary hydroxyproline/creatinine และ deoxypyridinoline/creatinine เป็นตัวบ่งชี้) จากการติดตามผลในระยะ 6 เดือนหลังใช้ยา พบว่าการรักษาด้วย risedronate มีผลทำให้มีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของกระดูกให้เป็นปกติมากขึ้น การสลายกระดูกที่เป็น appendicular และ axial ลดลง แต่ไม่มีผลต่อกระดูกที่ขา พบว่าผู้ป่วย 9 ใน 16 คน มีรอยโรคบริเวณที่กระดูกสลายดีขึ้น และไม่พบว่ามีกระดูกแตกหรือหักเพิ่มขึ้น

การศึกษาในผู้ป่วยชายจำนวน 120 คน และสตรีจำนวน 65 คน ที่มีอาการของ Paget's disease ในขั้นปานกลางถึงรุนแรง โดยมีระดับ serum alkaline phosphatase เป็นสองเท่าหรือมากกว่าระดับปกติ เมื่อผู้ป่วยได้รับ risedronate 30 มก./วัน เป็นเวลา 2 เดือน หรือได้รับ etidronate (Didronel[®], เป็นยาในกลุ่ม bisphos-

phonate เช่นเดียวกัน) ในขนาด 400 มก./วัน เป็นเวลา 6 เดือน จากการประเมินผลที่ระยะเวลา 3 เดือนหลังให้ยา พบว่า 77% ของผู้ป่วยที่ได้รับ risedronate มีระดับ serum alkaline phosphatase เป็นปกติ เมื่อเปรียบเทียบกับ 10.5% ของผู้ป่วยที่ได้รับ etidronate เมื่อประเมินผลการรักษาอีกครั้งในเดือนที่ 16 หลังให้ยา พบว่า 53% ของผู้ป่วยที่ได้รับ risedronate ยังอยู่ในระยะสงบของโรค เมื่อเทียบกับ 14% ของผู้ป่วยที่ได้รับ etidronate

เภสัชจลนศาสตร์

การดูดซึม^{23,25}

ยาที่ให้โดยการรับประทานสามารถดูดซึมได้รวดเร็ว ($T_{max} \sim 1$ ชม.) ตลอดทางเดินอาหารส่วนต้นและไม่ขึ้นกับขนาดของยา เมื่อรับประทานอย่างต่อเนื่องทุกวัน ระดับยาในเลือดจะคงที่ภายใน 57 วัน โดยมีค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) เฉลี่ย 0.63% และเป็นค่าที่ใกล้เคียงกับการให้ยาในรูปสารละลาย นอกจากนี้ อาหารมีผลต่อการดูดซึมยา เมื่อให้ยาในขนาด 30 มก. ก่อนอาหารเช้าครึ่งชั่วโมง การดูดซึมยาลดลงประมาณ 55% (เมื่อเปรียบเทียบกับ การให้ยาในขณะที่อดอาหารเป็นเวลา 10 ชม. ก่อนให้ยา หรือเป็นเวลา 4 ชม. หลังให้ยา) แต่ระดับยาในเลือดยังคงสูงเพียงพอที่จะให้ผลการรักษาทางคลินิก ส่วนการให้ยาก่อนอาหารเช้าหนึ่งชั่วโมง การดูดซึมยาลดลงประมาณ 30% พบว่ายาจะถูกดูดซึมได้เท่ากันไม่ว่าจะให้ยาก่อนอาหารเช้าครึ่งชั่วโมง หรือหลังอาหาร 2 ชม. ดังนั้นการใช้ยาให้

เกิดประสิทธิผลจึงควรให้ยาก่อนอาหารเช้าอย่างน้อยครึ่งชั่วโมงหรือหลังอาหาร 2 ชม.

การกระจายตัว²³

การศึกษาในคนพบว่ามีความเฉลี่ยคงที่ของปริมาตรการกระจายตัว (mean steady-state volume of distribution) เท่ากับ 6.3 ลิตร/กก. และยาจับกับโปรตีนในพลาสมาประมาณ 24% จากการศึกษาในหนูขาวและสุนัขพบว่ายาที่ดูดซึมเข้ากระแสเลือดประมาณ 60% กระจายตัวไปที่กระดูก ยาที่เหลือจะถูกขับออกทางปัสสาวะ ยาสะสมในเนื้อเยื่ออ่อนประมาณ 0.001% ถึง 0.01%.

เมตาบอลิซึม^{23,25}

ยังไม่มีหลักฐานว่ายานี้ผ่าน systemic metabolism ผลจากการศึกษาในหนูขาวสุนัข และตัวมนุษย์ที่แยกออกมาทดสอบทางห้องปฏิบัติการ พบว่ายานี้ไม่ถูกเปลี่ยนแปลงที่ตับ

นอกจากนี้ยังไม่พบว่า risedronate มีผลทำให้เกิดการเหนียวนาหรือยับยั้งสมรรถนะของเอนไซม์ในตับ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในระบบ Cytochrome P450

การกำจัดยาออกจากร่างกาย^{23,27}

ประมาณครึ่งหนึ่งของยาที่ดูดซึมจะถูกขับออกทางปัสสาวะภายใน 24 ชม. และตรวจพบยาในปัสสาวะ 85% ภายใน 28 วัน หลังจากให้ยาในรูปยาเม็ด การขจัดยาทางไต (renal clearance) มีค่า 105 มล./นาที่ (CV = 34%) และมีค่าเฉลี่ยของการขจัดยาโดยรวมคือ 122 มล./นาที่ (CV = 19%) การขจัดยาทางไตไม่เป็นสัดส่วนกับความเข้ม

ชั้นของยาในเลือด แต่จะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับ creatinine clearance ยาส่วนที่ไม่ดูดซึมจะถูกขับออกในรูปแบบเดิมทางอุจจาระ ความสัมพันธ์ของระดับยาในซีรัมกับเวลาจะเป็นแบบ multiphasic โดยมีค่าครึ่งชีวิตในช่วงแรกเป็น 1.5 ชม. และมีค่าครึ่งชีวิตสุดท้ายที่ได้จากการคำนวณเป็น 480 ชม. ซึ่งถือว่าเป็นค่าแสดงการแยกตัวของยาออกจากกระดูก

กลุ่มประชากรเฉพาะ²³

ยังไม่มีการศึกษาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 18 ปี ค่าชีวประสิทธิผลและเภสัชจลนศาสตร์ ไม่แตกต่างกันในหญิงและชาย เมื่อให้ยาในรูปรับประทาน รวมทั้งในผู้มีอายุมากกว่า 60 ปี เมื่อเปรียบเทียบกับผู้อ่อนวัยกว่า ดังนั้นจึงไม่จำเป็นต้องปรับขนาดของยา

รูปแบบยาและวิธีใช้ยา^{23,28}

จากการศึกษาหากรูปแบบยาที่เหมาะสมของ risedronate พบว่ายามีเคลือบด้วยฟิล์มเซลล์ูโลสมี esophageal transit ที่ดีกว่ายาในรูปแคปซูล ทางบริษัทผู้ผลิตจึงผลิตขึ้นในรูปยาเม็ดรับประทานเคลือบฟิล์มขนาด 5 มก. (สีเหลือง) และ 30 มก. (สีขาว) ควรเก็บยาไว้ในอุณหภูมิต่ำกว่า 30 °C

ควรรับประทานยา risedronate วันละครั้งในช่วง 30 นาทีก่อนอาหารเช้าแรกของวัน หรือหลังรับประทานอาหารเช้าได้ 2 ชั่วโมงและเป็นเวลาอย่างน้อย 30 นาที ก่อนเข้านอน ผู้ป่วยควรรับประทานยาพร้อมน้ำดื่ม 1 แก้ว (ประมาณ 120 มล.) ในขณะที่อยู่ในท่านั่งหรือยืน และไม่ควรรนอน

เอนราบบลงภายใน 30 นาทีแรกหลังรับประทานยา ผู้ป่วยควรได้รับแคลเซียมและวิตามินดีเสริมในกรณีที่ขาดสารเหล่านี้ ในกรณีที่ผู้ป่วยจำเป็นต้องรับประทานยาที่มีองค์ประกอบของแคลเซียม อลูมิเนียม และแมกนีเซียม ควรแยกรับประทานยาเหล่านี้ในเวลาอื่นที่ไม่ใช่เวลาเดียวกับ risedronate

ข้อบ่งใช้ และขนาดยา²²

1. ใช้รักษาหรือป้องกันโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือน โดยใช้ยาในขนาด 5 มก./วัน
2. ใช้รักษาหรือป้องกันโรคกระดูกพรุนในหญิงและชายที่เกิดจากการเหนี่ยวนำของการใช้ยากลุ่มสเตียรอยด์ในระยะยาว ใช้ยาในขนาด 5 มก./วัน
3. ใช้รักษา Paget's Disease ขนาดยาที่แนะนำคือ 30 มก./วัน เป็นเวลาติดต่อกันอย่างน้อย 2 เดือน ควรมีการติดตามผลการรักษาและอาจมีการใช้ยาอีกหลังจากพบว่าอาการของโรคกลับมาใหม่โดยใช้ขนาดยาและระยะเวลาการรักษาเช่นเดียวกับการรักษาในระยะเริ่มต้น

ปฏิกิริยาสัมพันธ์กับยาอื่น^{22,23,25}

ยังไม่มีการศึกษาถึงการเกิดปฏิกิริยาสัมพันธ์กับยาตัวใดตัวหนึ่งโดยเฉพาะ แต่ risedronate ไม่ถูก metabolize ภายในร่างกาย และไม่เหนี่ยวนำหรือยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 ในตับ ทำให้คาดการณ์ว่ามีความเสี่ยงน้อยที่จะเกิดปฏิกิริยาสัมพันธ์กับยาอื่น

การใช้ร่วมกับแคลเซียม/ยาลดกรด/ยาที่มี divalent cations จะทำให้การ

ดูดซึม risedronate ลดลง อาจใช้ risedronate ร่วมกับการรักษาด้วยฮอร์โมน (เอสโตรเจน) ได้เมื่อพิจารณาเห็นสมควร

สามารถให้ risedronate ร่วมกับยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs) ได้โดยไม่มีผลทำให้ฤทธิ์ข้างเคียงที่เกิดจากสเตียรอยด์มีมากขึ้น ทั้งนี้เป็นผลจากการศึกษาทางคลินิกในระยะ 3 ที่มีผู้ป่วยเหล่านี้รวมอยู่ด้วย พบว่า การใช้ยานี้ร่วมกับแอสไพรินและยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์อื่น ๆ ไม่ทำให้ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับทางเดินอาหารเพิ่มขึ้น (ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์เกิดขึ้น 24.5% เมื่อใช้ยาร่วมกัน เมื่อเทียบกับ 24.8% เมื่อใช้แอสไพรินหรือ NSAIDs อย่างเดียว) อัตราการเกิดอาการข้างเคียงเกี่ยวกับทางเดินอาหารในผู้ใช้ยา risedronate ไม่แตกต่างไปจากกลุ่มผู้ใช้ H₂ blockers และ/หรือ proton pump inhibitors (21% ของผู้ที่เข้าร่วมในการศึกษาเชิงคลินิกระยะ 3 จำนวนกว่า 5,700 คน)

ผลต่อการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

เป็นที่ทราบโดยทั่วไปว่ายากลุ่ม bisphosphonates มีผลรบกวนการใช้สารสร้างภาพในกระดูก (bone-imaging agents) แต่ยังไม่มีการศึกษาผลของ risedronate โดยเฉพาะ

ผลการศึกษาทางพิษวิทยา²³

ศึกษาในสัตว์ทดลองโดยเปรียบเทียบขนาดของยาเป็นจำนวนเท่าของขนาด 5 มก.ที่ใช้ในมนุษย์ โดยเปรียบเทียบจากพื้น

ที่ผิวในหน่วย มก./ตร.ม. อย่างไรก็ตามยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดถึงความสัมพันธ์ของการเกิดพิษในสัตว์ทดลองกับการเกิดพิษในมนุษย์

ผลต่อตัวอ่อนในครรภ์

พบว่า หนูขาวขณะตั้งครรภ์ที่ได้รับยาโดยการให้ทางปากในขนาด 7.1 และ 16 มก./กก./วัน (~12-30 เท่าของขนาดยา 5 มก.) ให้ลูกที่มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น กลุ่มหนูขาวที่ได้รับยาในขนาดวันละ 80 มก./กก. (~162 เท่า) กลับมีผลทำให้หนูแรกเกิดมีน้ำหนักลดลง พบว่าหนูขาวขณะตั้งครรภ์ที่ได้รับยาในขนาด 7.1 มก./กก. (~12 เท่า) มีการเพิ่มจำนวนอย่างมีนัยสำคัญของตัวอ่อนในครรภ์ที่มีการสร้างกระดูกที่สันอกไม่สมบูรณ์ มีหลักฐานของการเกิดร่องแต่กำเนิดทางแนวกกลางของเพดานปาก (cleft palate) ในตัวอ่อนของหนูเพศเมียเมื่อได้รับยาในขนาดตั้งครรภ์ในขนาด ≥ 3.2 มก./กก./วัน (6 เท่าของขนาด 5 มก. ที่ใช้ในมนุษย์) ไม่พบความผิดปกติของการสร้างกระดูกในตัวอ่อนของกระต่ายขณะตั้งครรภ์ที่ได้รับยาในขนาด 10 มก./กก./วัน (ประมาณ 42 เท่าของขนาดยา 5 มก.) แต่พบว่าในจำนวน 14 ราย มีแท้ง 1 ราย และคลอดก่อนกำหนด 1 ราย

ผลต่อระบบสืบพันธุ์

เมื่อให้ยาในรูปปรับประทานแก่หนูเพศเมีย พบว่ายายาในขนาด 16 มก./กก./วัน (30 เท่าของขนาด 5 มก.) มีผลยับยั้งการตกไข่ พบว่ามีการลดการฝังตัวของตัวอ่อนในครรภ์เมื่อหนูเพศเมียได้รับยาในขนาด $\geq$

7 มก./กก./วัน (12 เท่าของขนาด 5 มก.) ส่วนในหนูเพศผู้พบว่า ยาขนาด 40 มก./กก./วัน มีผลทำให้เกิดการอักเสบและฝ่อของลูกอัณฑะและกลุ่มหลอดนำอสุจิ (testicular and epididymal atrophy and inflammation) การฝ่อของอัณฑะก็พบได้ในหนูเพศผู้ที่ได้รับยาทางปากเป็นเวลา 13 สัปดาห์ ในขนาด 16 มก./กก./วัน จากการศึกษาในสุนัขพบว่า มีการยับยั้งการสร้างอสุจิหลังจากให้ยาเป็นเวลา 13 สัปดาห์ ในขนาด 8 มก./กก./วัน ความรุนแรงของความผิดปกติเหล่านี้จะเพิ่มขึ้นตามขนาดยาที่เพิ่มขึ้น และระยะเวลาการให้ยาที่ยาวนานขึ้น

ผลการเป็นสารก่อมะเร็ง

ไม่พบว่ามีเนื้องอกเกิดขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในหนูขาวเพศเมียที่ได้รับยารisedronate ในขนาด 24 มก./กก./วัน (~71 เท่าของขนาด 5 มก.) เป็นเวลา 104 สัปดาห์ ส่วนในหนูขาวเพศผู้ที่ได้รับยาในขนาดเดียวกันพบความเป็นพิษสูง จึงหยุดการศึกษาในสัปดาห์ที่ 94 และไม่ได้นำผลการศึกษาไปใช้ในทางสถิติ ส่วนการศึกษาในหนูถีบจักร ทั้งเพศผู้และเพศเมียเป็นเวลา 80 สัปดาห์ โดยให้ยาในรูปปรับประทานในขนาด 32 มก./กก./วัน (~6.4 เท่า) ไม่พบว่าการเกิดเนื้องอกที่เกิดจากการเหนี่ยวนำของยาอย่างมีนัยสำคัญ

ผลต่อการกลายพันธุ์

ไม่พบว่ายารisedronate ก่อให้เกิดความเป็นพิษต่อยีนด้วยการทดสอบการก่อกลายพันธุ์ในแบคทีเรีย *Salmonella* และ *E.*

coli การทดสอบในเซลล์สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม ที่เรียกว่า CHO/HGPRT assay และการทดสอบในเซลล์ตับและเซลล์ไขกระดูกของหนู แต่พบความผิดปกติของโครโมโซมในเซลล์ CHO เมื่อให้ risedronate ในขนาดที่เป็นพิษ คือ ความเข้มข้นมากกว่า 675 ไมโครกรัม/มล. (เซลล์รอดชีวิต 6-7%) แต่เมื่อลดขนาดยาลงในช่วงที่มีเซลล์รอดชีวิตประมาณ 29% ไม่พบความเสียหายที่เกิดกับโครโมโซม

ข้อห้ามใช้

ผู้ที่มีระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ (hypocalcemia) ผู้ที่แพ้ส่วนประกอบในยานี้ หรือไม่สามารถที่จะยืนหรือนั่งตรงได้อย่างน้อย 30 นาที

ข้อควรระวัง²³⁻²⁴

โดยทั่วไปแล้ว ควรรักษาผู้ที่มีระดับแคลเซียมในเลือดต่ำ (hypocalcemia) หรือมีความผิดปกติในกระบวนการเมตาบอลิซึมของแร่ธาตุ ก่อนที่จะใช้ยา risedronate การได้รับแคลเซียมและวิตามินดีในปริมาณเพียงพอเป็นปัจจัยสำคัญในการรักษาผู้ป่วย โดยเฉพาะผู้ป่วยกลุ่ม Paget's disease ที่มีการสร้างและสลายกระดูกในอัตราที่สูง นอกจากนี้ไม่ควรใช้ risedronate ในผู้ป่วยโรคไตรุนแรง (มีค่า creatinine clearance น้อยกว่า 30 มล./นาที)

ยาในกลุ่ม bisphosphonates มีความเกี่ยวเนื่องกับการเกิดความผิดปกติทางเดินอาหาร เช่น การกลืนลำบาก หลอดอาหารอักเสบ และ แผลที่หลอดอาหารหรือกระเพาะอาหาร ความเกี่ยวข้องของการใช้ยา

ในกลุ่มนี้และอาการต่างๆ ที่กล่าวมาแล้วนั้น เป็นผลมาจากรายงานการศึกษาในระยะพรีคลินิก ทั้งนี้รวมถึงยาตัวใหม่ risedronate ด้วย² ดังนั้นผู้ป่วยจึงควรใช้ยาตามคำแนะนำในฉลากยาเพื่อลดอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้น โดยผู้ป่วยควรรับประทานยาพร้อมกับน้ำดื่มในปริมาณพอเพียง (ประมาณ 120 มล.) เพื่อที่จะช่วยในการนำส่งยาให้ไปถึงกระเพาะอาหาร และไม่ควรเอนนอนภายใน 30 นาทีหลังจากรับประทานยา

ในสตรีมีครรภ์

ยังไม่มีการศึกษาอย่างพอเพียงสำหรับการใช้ risedronate ในสตรีมีครรภ์ แต่ผลจากการศึกษาในสัตว์ทดลองดังกล่าวข้างต้น ทำให้ต้องพิจารณาอย่างระมัดระวัง โดยถือเอาผลประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วย

ในสตรีให้นมบุตร

ตรวจพบยา risedronate ในน้ำนมหนูภายใน 24 ชม. หลังให้ยา แต่ยังไม่มีการศึกษาว่ามีการขับยานี้ออกทางน้ำนมมนุษย์ เนื่องจากยาหลายชนิดถูกขับออกทางน้ำนม และเนื่องจากยากลุ่มนี้มีความเป็นไปได้อาจสูงที่จะก่อให้เกิดฤทธิ์ข้างเคียงต่อทารก ดังนั้นในการใช้ยานี้ ควรพิจารณาหยุดการให้นมบุตร หรือหยุดการให้ยา ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับประโยชน์สูงสุดที่ผู้ป่วยจะได้รับ

ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง

เนื่องจากยาถูกขับออกทางไตในรูปแบบเดิม จึงไม่ควรให้ยานี้แก่ผู้ป่วยโรคไตรุนแรง ที่มีค่า creatinine clearance น้อยกว่า 30

มล./นาที่ ผู้ป่วยโรคไตที่มีค่า creatinine clearance ประมาณ 30 มล./นาที่ ประสิทธิภาพการกำจัดยาออกทางไตลดลง 70% แต่ไม่มีความจำเป็นต้องปรับขนาดของยา

ผู้ป่วยโรคตับ

ยังไม่มีการศึกษาความปลอดภัยและประสิทธิผลของยาในผู้ป่วยโรคตับ

ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์^{23,29}

จากการศึกษาในผู้ป่วยโรคกระดูกพรุนจำนวนมากกว่า 5,700 คน เป็นระยะเวลาสูงสุด 3 ปี โดยทั่วไปผู้ได้รับยามีอาการไม่พึงประสงค์ไม่รุนแรงในทุกกระบบของร่างกาย และเกิดขึ้นในอัตราที่ใกล้เคียงกับผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก ส่วนอัตราการเกิดฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่ทำให้ผู้ป่วยต้องหยุดยา คือ 14.4% ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอก และ 13.5% ในผู้ป่วยที่ได้รับ risedronate

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ พบว่าผู้ป่วยมีระดับแคลเซียมและฟอสฟอรัสในซีรัมต่ำลงโดยเฉลี่ย 0.8% และ 2.7% ตามลำดับจากการตรวจผู้ป่วยที่มีโรคทางเดินอาหารอยู่ก่อนเข้ารับการรักษาด้วย risedronate (75 คน) หรือยาหลอก (75 คน) พบว่า สัดส่วนของผู้ที่มีหลอดอาหาร กระเพาะอาหาร และ duodenal mucosa เป็นปกตินั้น ไม่แตกต่างกันในผู้ได้รับยา risedronate (21 %) หรือยาหลอก (20%) มีรายงานอาการทางคลินิกที่สำคัญ เช่น กระเพาะทะลุ แผลในกระเพาะ หรือเลือดออกในทางเดินอาหารในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ risedronate ในอัตราร้อยละ 39 และในกลุ่มที่ได้รับยาหลอกในอัตราร้อยละ 51 จึงเชื่อว่าผลต่อทางเดิน

อาหารคงมิได้เกิดจากยา นอกจากนี้ยังมีอีกการศึกษาหนึ่งที่ทำในสตรีวัยหมดประจำเดือนเพื่อเปรียบเทียบ risedronate (ขนาด 5 มก./วัน, n=255) กับยาในกลุ่มเดียวกันคือ alendronate (ขนาด 10 มก./วัน, n=260) โดยการส่องกล้องทางเดินอาหารในวันที่ 8 และ 15 หลังจากให้ยา พบแผลที่หลอดอาหาร 3 ราย และแผลที่ duodenum 1 รายในกลุ่มผู้ที่ให้ยา alendronate ส่วนผู้ป่วยที่ให้ยา risedronate ไม่พบแผลที่หลอดอาหาร แต่พบแผลที่ duodenum 1 ราย

ในผู้ป่วย Paget's disease จำนวน 392 คน ไม่พบความแตกต่างของลักษณะอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับยา risedronate หรือ etidronate มีผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 6.6 ถอนตัวจากการรักษาเนื่องจากอาการข้างเคียงของยา risedronate เมื่อเทียบกับร้อยละ 8.2 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา etidronate นอกจากนี้ยังพบผู้ป่วย 3 รายที่ได้รับ risedronate ในขนาด 30 มก./วัน มีอาการม่านตาอักเสบอย่างเฉียบพลัน หลังจากที่ยาจากอาการอักเสบ พบว่าผู้ป่วยหนึ่งในสามคนมีอาการกลับเป็นอีกหลังได้รับ risedronate และ pamidronate (ยาในกลุ่ม bisphosphonates) อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยทั้งหมดหายจากอาการข้างเคียงนี้ได้เมื่อรักษาด้วยยากลุ่มสเตียรอยด์เฉพาะที่

การได้รับยาเกินขนาด²³

อาจพบภาวะแคลเซียมและฟอสฟอรัสต่ำในผู้ป่วยบางคนที่ได้รับยาในขนาดสูงมาก การล้างท้องอาจเป็นวิธีหนึ่งที่จะกำจัดยาที่ไม่ถูกดูดซึมออกจากร่างกาย วิธีมาตรฐานในการลดภาวะแคลเซียมต่ำ คือ

การให้แคลเซียมทางหลอดเลือดดำ จากการศึกษาในหนูขาว พบว่าขนาดยาที่ให้ครั้งเดียวที่ทำให้หนูขาวเพศเมียเสียชีวิตคือ 903 มก./กก. และ 1,703 มก./กก. ในหนูขาวเพศผู้ ส่วนในหนูถีบจักรและกระต่ายมีขนาด

4,000 มก./กก. และ 1,000 มก./กก. ตามลำดับ (ประมาณ 320 ถึง 620 เท่าของขนาดสูงสุด 30 มก. ที่แนะนำให้ใช้ในมนุษย์)

เอกสารอ้างอิง

1. Licata AA. Risedronate, a novel pyridinyl bisphosphonate for the treatment of osteoporosis and Paget's disease of bone. *Exp Opin Invest Drugs* 1999; 8: 1093-1102.
2. Chrischilles EA, Butler DC, Davis CS, et al. A model of lifetime osteoporosis impact. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2026-2032.
3. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, et al. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 1991; 114: 919-923.
4. Cooper C, Kanis JA, Compston J. How to assess drug efficacy in osteoporosis. *Lancet* 1995; 345: 743-744.
5. Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease: from the laboratory to the patient. 3rd ed. New York: Parthenon, 1997:68.
6. Siris ES. Goals of treatment for Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1999; 14 (Suppl 2):49-52.
7. Gropp KE, Bouchard GF, Phipps RJ, et al. Risedronate dose-dependently decreases bone turnover in ovariectomized minipigs. *J Bone Miner Res* 1997; 12: S471.
8. Erben RG, Phipps RJ. Longterm (12 months) risedronate treatment preserves trabecular bone mass and structure in ovariectomized rats. *Bone* 1998;23:S404.
9. Phipps R, Mackey M, Raimondi K, et al. Risedronate treatment prevents ovariectomy-induced changes in bone mineral density of lumbar vertebrae in minipigs. *Osteoporos Int* 1996; 6: 257.
10. Mosekilde L, Thomsen JS, Mackey MS, et al. Effects of risedronate and alendronate on loss of bone density and strength due to limb immobilization in rats. *Bone* 1998; 23: S402.
11. Sato M, Grasser W, Endo N, et al. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest* 1991; 88:2095-2105.
12. Rogers MJ, Ji X, Russell GG, et al. Incorporation of bisphosphonates into adenine nucleotides by amoebae of the cellular slime mould *Dictyostelium discoideum*. *Biochem J* 1994; 303:303-311.
13. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, et al. Nitrogen containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res* 1998; 13:581-589.
14. Hughes DE, Wright KR, Uy HL, et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 1995;10:1478-1487.
15. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomised trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11: 83-91.
16. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: A randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 1344-1352.
17. Harris ST, Wasnich R, Ettinger M, et al. The effect of risedronate plus estrogen compared with estrogen alone in postmenopausal women. Publish meeting abstract of the 21 st Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research; 1999; Sep 30-Oct 4; St Louis, Missouri: ASBMR, 1999.
18. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: A randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J Bone Miner Res* 2000;15:1006-1013.

19. Wallach S, Cohen S, Reid DM, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000; 67: 277-285.
20. Cohen S, Levy RM, Keller M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss. *Arthritis & Rheumatism* 1999; 42: 2309-2318.
21. Miller PD, Brown JP, Siris ES, et al. A randomized, double-blind comparison of risedronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. Paget's Risedronate/Etidronate Study Group. *Am J Med* 1999; 106: 513-20.
22. ACTONEL: Full Prescribing Information. <http://www.actonel.com/pi.html>
23. ACTONEL (risedronate sodium tablets): Global Product Monograph 02/02/2000.
24. Hooper M, Ebeling P, Roberts A, et al. Risedronate prevents bone loss in early postmenopausal women. Published meeting abstracts of the 26th European symposium; 1999; May 7-11; Maastricht: European Calcified Tissue Society, 1999.
25. Mitchell DY, Heise MA, Pallone KA, et al. The effect of dosing regimen on the pharmacokinetics of risedronate. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 536-542.
26. Smith B, Hu J, Schwecke W. Evaluation of the effects of risedronate on hepatic microsomal drug metabolizing enzyme activities following administration to rats for 14 days: lack of an induction response. *Drug Chem Toxicol* 1998;21:291-303.
27. Mitchell DY, St. Peter JV, Eusebio RA, et al. The effect of renal impairment on risedronate pharmacokinetics. *J Bone Miner Res* 1997;12:S344.
28. Perkins AC, Wilson CG, Frier M, et al. Esophageal transit of risedronate cellulose-coated tablet and gelatin capsule formulations. *Int J Pharm* 1999;186 (2):169-175.
29. Lanza FL, Hunt RH, Thomson ABR, et al. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology* 2000; 119: 631-638.