

# **Bisfosfoniary: Postępy w mechanizmie działania i zastosowaniu klinicznym w osteoporozie**

**XI Zjazd Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Polskiej Fundacji Osteoporozy  
V Krakowskie Sympozjum Osteoporozy  
Kraków 27-29.09.2001**

Streszczenia:

wersja polska

Materiały kongresowe: STRESZCZENIA, s48-49.

Druk: Drukarnia Skinder, ISBN – 83-904008-5-5

wersja angielska

Osteoporosis International 2001; vol. 12 (Suppl 1), s9.

**L24**

**Bisfosfoniary: Postępy w mechanizmie działania i zastosowaniu klinicznym w osteoporozie**

H. Fleisch

*Av. Desertes 5, CH-1009 Pully, Szwajcaria*

Wprowadzenie Bisfosfoniary są dzisiaj główną grupą leków stosowanych w chorobach metabolicznych kości. Osiem z nich jest powszechnie dostępnych w leczeniu chorób kości. Głównie choroby Pageta, nowotworów kości i osteoporozy.

Mechanizm działania Dokonano ostatnio dużego postępu w zrozumieniu mechanizmu działania bisfosfonianów. Mianowicie, odkryto, że działają one prawdopodobnie na resorpcję kości w

dwóch różnych mechanizmach. Połączenia nie zawierające w składzie azotu takie jak etydronian, klodronian, tiludronian są wbudowane w łańcuch fosforanowy składników zawierających ATP, co uniemożliwia ich hydrolizę. Nowe wiązania P-C-P zawierające analogi ATP hamują funkcję osteoklastów jak również prowadzą do apoptozy i śmierci osteoklastycznej. Z drugiej strony wykazano, że bisfosfoniary zawierające azot, które są obecnie najszerszej stosowaną grupą, hamują szlak mawelonianowy przez zahamowanie syntetazy pirofosforanu faren sylu. Prowadzi to do zmniejszonego tworzenia się lipidów isoprenoidowych takich jak faren sylu i geranylogeranylopirofosforanu.. Wymagane są one do posttranslacyjnej prenylacji białek (przenoszenia łańcuchów kwasów tłuszczowych), łącznie z białkami wiążącymi GTP Ras, Rho, Rac i Rab, które są ważne dla wielu funkcji komórki. Zaburzenia ich aktywności będą powodowały serię zmian prowadzących do zmniejszenia aktywności, prawdopodobnie główny efekt, i wcześniejszej apoptozy kilku typów komórek, włączając osteoklasty. Brak geranylogeranylopirofosforanu w osteoklastach wydaje się być odpowiedzialny za ten efekt. Godnym rozważenia jest fakt, że gdy badano różne bisfosfoniary o różnej sile hamowania resorpcji kości, efekt na szlak mawelonianowy korespondował całkiem dobrze z efektem na resorpcję kości. Nie mówiono o tym przy wcześniej postulowanym mechanizmie.

Zastosowanie kliniczne w osteoporozie Bisfosfoniary są coraz powszechniej stosowane do leczenia i prewencji osteoporozy. Poprzez swoje działanie hamujące resorpcję kości zmniejszają one obrót kostny i zmniejszają lub całkowicie zapobiegają utracie masy kostnej w tej chorobie. Obrazowane jest to przez pomiar zmian BMD. Czasami BMD jest nawet podniesione, co nie jest spowodowane przyrostem tkanki kostnej, ale jak ostatnio wykazano zwiększeniem mineralizacji w następstwie zmniejszenia obrotu kostnego. Działanie na BMD, jak wykazano w ostatnich latach, obecne jest w różnych typach osteoporozy, u starszych pacjentów w tym mężczyzn. Zmniejszenie częstości złamań o koło połowę zostało wykazane dla alendronianu i risedronianu u

dorosłych. Interesujące jest, że dzieci z osteogenesis imperfecta również dobrze odpowiadają na te leki w odniesieniu do częstości złamań.

Działania uboczne Bisfosfoniany są bardzo dobrze tolerowane. Dolegliwości z górnego odcinka przewodu pokarmowego są najczęstszą skargą i pojawiają się najczęściej przy bisfosfonianach zawierających azot. Wykazano, że dolegliwości są rzadsze, jeśli alendronian podawany jest doustnie raz w tygodniu w dawce 70 mg, zamiast 10 mg raz dziennie. Ponieważ ten sposób dawkowania jest również wygodny dla pacjenta, wkrótce stanie się najchętniej stosowanym sposobem przyjmowania bisfosfonianów w osteoporozie.

## L24

### **BISPHOSPHONATES: NEW DEVELOPMENTS IN THE MECHANISMS OF ACTION AND THE CLINICAL USE IN OSTEOPOROSIS**

H. Fleisch,

*Av. Desertes 5, CH-1009 Pully, Switzerland*

Introduction: Bisphosphonates are today the main class of drugs used in metabolic bone disease. Eight are commercially available for various bone diseases, especially Paget's disease, tumor bone disease, and osteoporosis.

Mechanisms of action: Great progress has been made recently in the understanding of the mechanism of action of the bisphosphonates. Thus, it was found that they probably act on bone resorption through two main mechanisms.

The compounds without a nitrogen such as etidronate, clodronate and tiludronate are incorporated into the phosphate chain of ATP-containing compounds, so that they become nonhydrolyzable. The new P-C-P containing ATP analogs inhibit osteoclast function and may also lead to apoptosis and osteoclastic death.

On the other hand nitrogen containing bisphosphonates, which make the largest number of those used clinically today, were found to inhibit the mevalonate pathway by inhibiting farnesyl pyrophosphate synthase. This leads to a decreased formation of

isoprenoid lipids such as farnesyl- and geranylgeranylpyrophosphates. These are required for the post-translational prenylation (transfer of fatty acid chains) of proteins, including the GTP-binding proteins Ras, Rho, Rac, and Rab, which are important for many cell functions. Disruption of their activity will induce a series of changes leading to decreased activity, probably the main effect, and to earlier apoptosis in several cell types, including osteoclasts. In osteoclasts the lack of geranylgeranylpyrophosphate appears to be responsible for the effects. Of considerable interest is the fact that when various bisphosphonates of various potency to inhibit bone resorption were investigated, their effect on the mevalonate pathway corresponded now quite well to that of their inhibitory effect on bone resorption. This was not the case with previous postulated mechanisms.

Clinical use in osteoporosis: Bisphosphonates are today increasingly used for the treatment and prevention of osteoporosis. Due to their inhibitory effect on bone resorption they decrease bone turnover and decrease or prevent completely the loss of bone in this disease. This is visualized by measuring the evolution of BMD. Sometimes BMD is even increased, which is not necessarily due to more bone, but as recently shown, to an increase in mineralization following the decrease in bone turnover.

The effect on BMD, as demonstrated in recent years, is present in various types of osteoporosis, in elderly patients, as well as in males. An decrease in fracture rate by about one half has now been demonstrated both with alendronate and risedronate in adults. Of great interest is that children with osteogenesis imperfecta also respond positively to these compounds with respect to fracture rate.

Adverse events: Bisphosphonates are very well tolerated. Upper gastrointestinal disturbances are the most common complaint and occur especially with the bisphosphonates containing a nitrogen. It has recently been shown that these disturbances are less frequent when alendronate is given orally once weekly at a dose of 70 mg, instead of 10 mg daily. Since this regimen

is also more convenient for the patient, it will become soon the preferred mode of administration of bisphosphonates in osteoporosis.