

# POTENCJAŁ TERAPEUTYCZNY BISFOSFONIANÓW

I Środkowo Europejski Kongres Osteoporozy i Osteoartrozy oraz  
XIII Zjazd Polskiego Towarzystwa Osteoartrologii i Polskiej  
Fundacji Osteoporozy, Kraków 6-8.10.2005

Streszczenia:

Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja 2005, vol 7 (Suppl. 1),  
s103-104.

**L40**

## POTENCJAŁ TERAPEUTYCZNY BISFOSFONIANÓW

Roman S. Lorenc, Marcin Kruk

Zakład Biochemii i Medycyny Doświadczalnej, Instytut „Pomnik-  
Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa

Bisfosfoniany są analogami pirofosforanu, w których atom tlenu w mostku P-O-P został zastąpiony atomem węgla wraz z podstawionymi dwoma łańcuchami bocznymi. Właściwości bisfosfonianów wynikają z ich budowy chemicznej. Wiązanie P-C-P nie jest hydrolizowane *in vivo*, co czyni te związki stabilnymi metabolicznie, obecność dwóch grup fosforanowych tłumaczy ograniczoną wchłaniałość z przewodu pokarmowego (około 1%). Natomiast wysokie powinowactwo do hydroksyapatytu umożliwia jego akumulację w tkance kostnej. Potencjał terapeutyczny poszczególnych bisfosfonianów jest zróżnicowany, a różnica w mocy oddziaływania sięga nawet do 10 000 razy. Najsilniej działające bisfosfoniany zawierają w łańcuchu bocznym grupę aminową lub atom azotu.

Oddziaływanie bisfosfonianów na kość wykracza poza ich zdolności wiązania się do hydroksyapatytu, odznaczają się bowiem także bezpośrednim wpływem na komórki kostne. Autoradiografia kości wskazuje, że w 24 godz. po podaniu znakowanego radiologicznie związku jest on preferencyjnie

lokowany na powierzchni resorpcyjnej kości, tuż pod warstwą osteoklastów. Z kolei mikroskopia elektronowa udokumentowała, że błony rąbka szczoteczkowego osteoklastów rozwarstwiają się po 24 godz. przy całkowitym ich zaniku w okresie 48 godz. od chwili podania leku. Selektywność oddziaływania bisfosfonianów na kość zasadniczo związana jest z lokalizacją leku w kości jak również z jego powinowactwem do hydroksyapatytu. Odkrycia histomorfometryczne na poziomie tkankowym potwierdziły obniżoną aktywację remodelacji połączonej z redukcją resorpcji kostnej. Najaktywniejsze aminobisfosfoniany, posiadają pełną aktywność farmakologiczną bez wywierania negatywnego wpływu na mineralizację.

Wchłanianie z przewodu pokarmowego ulega wydatnemu obniżeniu w sytuacji, gdy bisfosfoniany są przyjmowane razem z pożywieniem, które w istotny zakłóca ich wchłanianie. Dlatego zalecenia terapeutyczne podnoszą konieczność przyjmowania leku 1 godzinę przed posiłkiem. Po podaniu doustnym czy też parenteralnym, bisfosfoniany są szybko wychwytywane przez tkankę kostną a reszta wydalana wraz z moczem. Efektywność wiązania ich przez kość jest wyższa w miejscach aktywnego obrotu kostnego i spada wraz z wiekiem. Okres półtrwania bisfosfonianów w kości jest podobny do okresu półtrwania samej kości i jest szacowany na 200-300 dni, dla szczurów i 10 lat dla człowieka.

## **L40**

### **THERAPEUTIC POTENTIAL OF BISPHOSPHONATES**

Roman S. Lorenc, Marcin Kruk

Department of Biochemistry and Experimental Medicine, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

Bisphosphonates are analogs of pyrophosphate in which the oxygen bridge in POP has been replaced by a carbon, with has two additional side-chains. The chemistry of bisphosphonates predicts their properties. The P-C-P bond is not hydrolysed in vivo, which makes these compounds metabolically stable. The two highly charged phosphate groups vastly reduce the membrane

permeability, which accounts for the limited absorption in the gastrointestinal tract (around 1%). Due to the bigeminal phosphate structure, these compounds bind avidly to hydroxyapatite and concentrate in bone. On the same the other side-chain of the carbon is responsible for its pharmacological activity, with various potency even in 10.000-fold limits. The most potent compounds contain an amino group or nitrogen atom in the side-chain.

The effect of bisphosphonates on bone is not related to their ability to bind to hydroxyapatite, but is due to direct action on bone cells. The more potent compounds, such as the amino bisphosphonates, have full pharmacological activity without producing any detectable effects on mineralization. Autoradiography of bone sections shows that, 24 hours after the administration of radioactively labelled compound is preferentially localized on bone resorption surfaces underneath osteoclasts. Electron micrographs show disruption of the osteoclast ruffled border membrane. 24 hours and total its absence after 48 hours from administration of the drug. The selective action on bone is probably due to the localization of the drug in bone as a result of its binding to hydroxyapatite. At the tissue level, histomorphometric findings are consistent with decreased activation of bone remodeling and reduction of bone resorption. The pharmacokinetics properties of these compounds are determined by their chemical structure.

Absorption from alimentary tract is significantly reduced when bisphosphonates are taken with food with calcium substantially interfering with absorption. It is recommended that the drug is taken in the morning with a full glass of water, about 1 hour before breakfast. Following either i.v. or oral administration, bisphosphonates are very rapidly taken up by the skeleton and the balance is excreted in the urine. The uptake in bone is higher at sites of active bone turnover and decreases with skeletal age. Within 24 hours, less than 1% of

the alendronate administered is found in all other tissues. The half-life in bone is similar to the half-life of bone itself, and was estimated at 200-300 days for rats, and 10 years for humans.