

Bisfosfoniany: mechanizm działania i ich znaczenie w praktyce klinicznej

Matthew T. Drake, MD

Bart L. Clarke, MD

Sundeep Khosla, MD

Division of Endocrinology,
Diabetes, Metabolism,
and Nutrition, Mayo Clinic,
Rochester, MN.

Bisphosphonates: Mechanism
of Action and Role in Clinical
Practice

Mayo Clin Proc. 2008; 83(9):
1032-1045

Tłum. lek. Katarzyna
Pazdur-Zięcina

W SKRÓCIE

Spośród leków przeciwdziałających osteoklastycznej utracie tkanki kostnej, stosowanych w osteoporozie, chorobie Pageta, przerzutach nowotworowych do kości, szpiczaku mnogim i w hiperkalcemii towarzyszącej nowotworom złośliwym, największe znaczenie mają obecnie bisfosfoniany. Poza przyjętymi wskazaniami często stosuje się je w zapobieganiu wielu innym chorobom układu kostnego, takim jak obniżona gęstość mineralna kości i wrodzona łamliwość kości, oraz w leczeniu tych chorób. Stwierdzony ostatnio związek między stosowaniem bisfosfonianów a stanami patologicznymi, w tym martwicą żuchwy, doprowadził do zaostrzenia nadzoru nad powszechnym obecnie stosowaniem tych leków. Posługując się słowami kluczowymi: *bisphosphonate* i *clinical practice*, przeszukaliśmy bazę piśmiennictwa PubMed za okres od 1 stycznia 1998 r. do 1 maja 2008 r. Dokonałmy przeglądu aktualnej wiedzy na temat mechanizmów, w jakich bisfosfoniany oddziałują na osteoklasty, omówiliśmy rolę bisfosfonianów w praktyce klinicznej i zwróciliśmy uwagę na niektóre niepokojące kwestie związane ze stosowaniem bisfosfonianów.

Od chwili ich wprowadzenia ponad 30 lat temu do praktyki klinicznej bisfosfoniany są coraz częściej stosowane w wielu różnych chorobach układu ruchu. Leki te wykorzystuje się obecnie w leczeniu tak różnorodnych chorób, jak wrodzone wady układu kostnego u dzieci, osteoporoza pomenopauzalna i indukowana glikokortykosteroidami (*glucocorticoid-induced osteoporosis*) oraz przerzuty nowotworowe do kości. Bisfosfoniany mogą przynieść istotną poprawę kliniczną w chorobach, u podstaw których leży zaburzenie równowagi między zależnym od osteoblastów kościotworzeniem a osteoklastyczną resorpcją kości. Wykryty ostatnio związek między leczeniem bisfosfonianami a stanami patologicznymi, w tym niskim obrotem kostnym z towarzyszącymi złamaniami patologicznymi, martwicą żuchwy (*osteonecrosis of the jaw*), a zwiększoną częstością migotania przedsionków doprowadził do ściślejszej kontroli nad szeroko obecnie stosowanymi bisfosfonianami.

Posługując się słowami kluczowymi *bisphosphonate* i *clinical practice*, dokonałmy przeglądu piśmiennictwa w PubMed za okres od 1 stycznia 1998 r. do 1 maja 2008 r. Artykuły nieodnalezio-

ne podczas pierwszego przeszukiwania zgromadziliśmy na podstawie piśmiennictwa podanego w przeglądanych pracach. Poniżej przedstawiamy dane dotyczące rozwoju wiedzy na temat bisfosfonianów jako leków i mechanizmów ich działania oraz omawiamy znaczenie bisfosfonianów we współczesnej praktyce klinicznej. Ponadto poruszamy niektóre niepokojące klinicystów kwestie i zwracamy uwagę na pewne nadal aktualne problemy związane ze stosowaniem bisfosfonianów.

Budowa chemiczna jako podstawa aktywności klinicznej

Strukturalnie bisfosfoniany są stabilnymi chemicznie pochodnymi nieorganicznych pirofosforanów, związków występujących w warunkach naturalnych, w których dwie grupy fosforanowe połączone są wiązaniem estrowym (ryc. 1A). W organizmie człowieka nieorganiczne pirofosforany są uwalniane jako półprodukty licznych reakcji syntetycznych, dlatego łatwo je wykryć w wielu tkankach, np. we krwi; występują też w moczu.¹ Pionierskie badania przeprowadzone w latach 60. ubiegłego wieku wykazały, że pirofosforany mają zdolność hamowania wapnienia przez wiązanie się

z kryształami hydroksyapatytów, co doprowadziło do hipotezy, że regulacja stężenia pirofosforanów może stanowić mechanizm regulacji mineralizacji kości.²

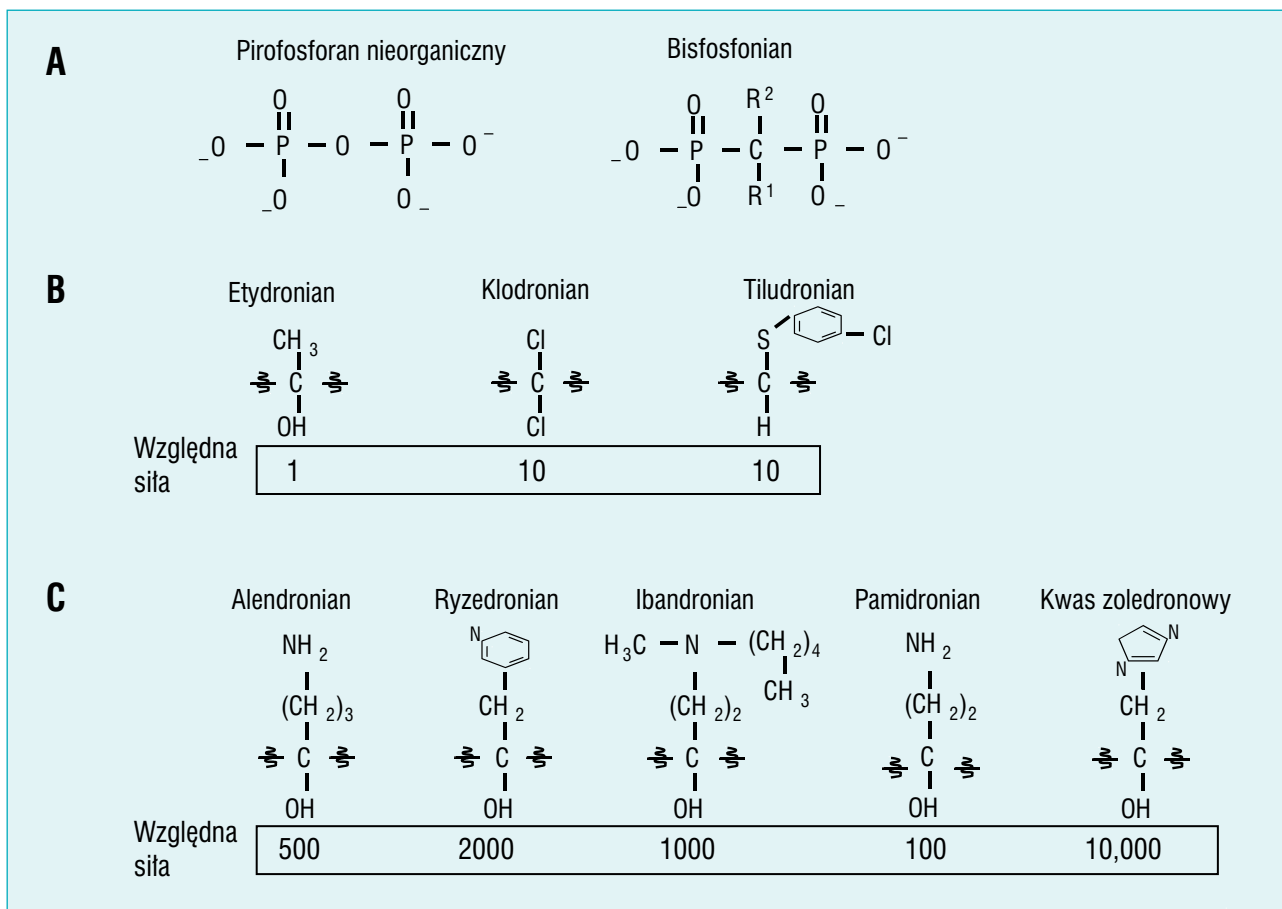
Bisfosfoniany, podobnie jak ich naturalne analogi pirofosforany, mają bardzo duże powinowactwo do składników mineralnych kości, ponieważ wiążą się z kryształami hydroksyapatytów. W związku z tym retencja bisfosfonianów w układzie kostnym zależy od dostępności miejsc wiązania na hydroksyapatytach. Bisfosfoniany są preferencyjnie wbudowywane w miejsca aktywnej przebudowy kostnej, które w stanach wzmożonego obrotu kostnego pojawiają się powszechnie. Bisfosfoniany, które nie uległy retencji w układzie kostnym, są szybko usuwane z krążenia przez nerki. Oprócz hamowania uwapnienia bisfosfoniany hamują też rozpad hydroksyapatytów, przez co skutecznie powstrzymują resorpcję tkanki kostnej.³ Ta podstawowa właściwość bisfosfonianów doprowadziła do ich wykorzystania klinicznego. Ostatnio pojawiły się sugestie, że bisfosfoniany ograniczają również apoptozę osteoblastów i osteocytów.^{4,5} Znaczenie tego działania dla aktywności bisfosfonianów nie zostało jeszcze wyjaśnione.

Modyfikacja budowy chemicznej bisfosfonianów zwiększyła różnice między stężeniami koniecznymi do uzyskania działania antyresorpcyjnego a stężeniami hamującymi mineralizację macierzy kostnej, sprawiając, że stężenia stosowanych obecnie bisfosfonianów w krążeniu hamują jedynie resorpcję tkanki kostnej.¹ Jak pokazano na rycinie 1A, struktura rdzenia bisfosfonianów różni się w niewielkim tylko stopniu od pirofosforanów. Różnica polega na tym, że bisfosfoniany zawierają położony centralnie atom węgla niepodlegający hydrolizie. Grupy fosforanowe otaczające central-

ny atom węgla są zachowane. Jak to przedstawiono szczegółowo na rycinie 1B, inaczej niż w cząsteczce pirofosforanu, niemal wszystkie ze stosowanych obecnie w praktyce klinicznej bisfosfonianów mają również grupę hydroksylową związaną z centralnym atomem węgla (w pozycji określanej jako R1). Leżące po obu stronach grupy fosforanowe zapewniają bisfosfonianom silne powinowactwo do kryształów hydroksyapatytu w tkance kostnej (i występują również w pirofosforanie), podczas gdy grupa hydroksylowa dodatkowo zwiększa zdolność bisfosfonianów do wiązania jonów wapnia. Wspólnie grupy fosforanowe i hydroksylowa pozwalają na trzeciorzędowe, a nie tylko binarne oddziaływania między cząsteczką bisfosfonianu a macierzą kostną, gwarantując bisfosfonianom ich wyjątkową swoistość wobec tkanki kostnej.¹

Grupy fosforanowe i hydroksylowa mają zasadnicze znaczenie dla powinowactwa bisfosfonianów do macierzy kostnej, ale głównym czynnikiem determinującym zdolność bisfosfonianów do hamowania resorpcji kostnej jest ugrupowanie w pozycji R2 związane z centralnym atomem węgla. Obecność azotu lub grup aminowych powoduje, że właściwości antyresorpcyjne nowszych bisfosfonianów są od 10 do 10 tys. razy większe niż wcześniejszych leków z tej grupy niezawierających azotu, jak etydronian.^{1,6} Ostatnie badania (opisane poniżej) przybliżają mechanizmy molekularne, w jakich bisfosfoniany azotowe hamują aktywność osteoklastów.

Najważniejszą właściwością farmakologiczną wszystkich bisfosfonianów jest ich wyjątkowe w porównaniu z innymi tkankami powinowactwo do tkanki kostnej i w konsekwencji odkładanie się w tej tkance. Tak silne powinowactwo do substancji



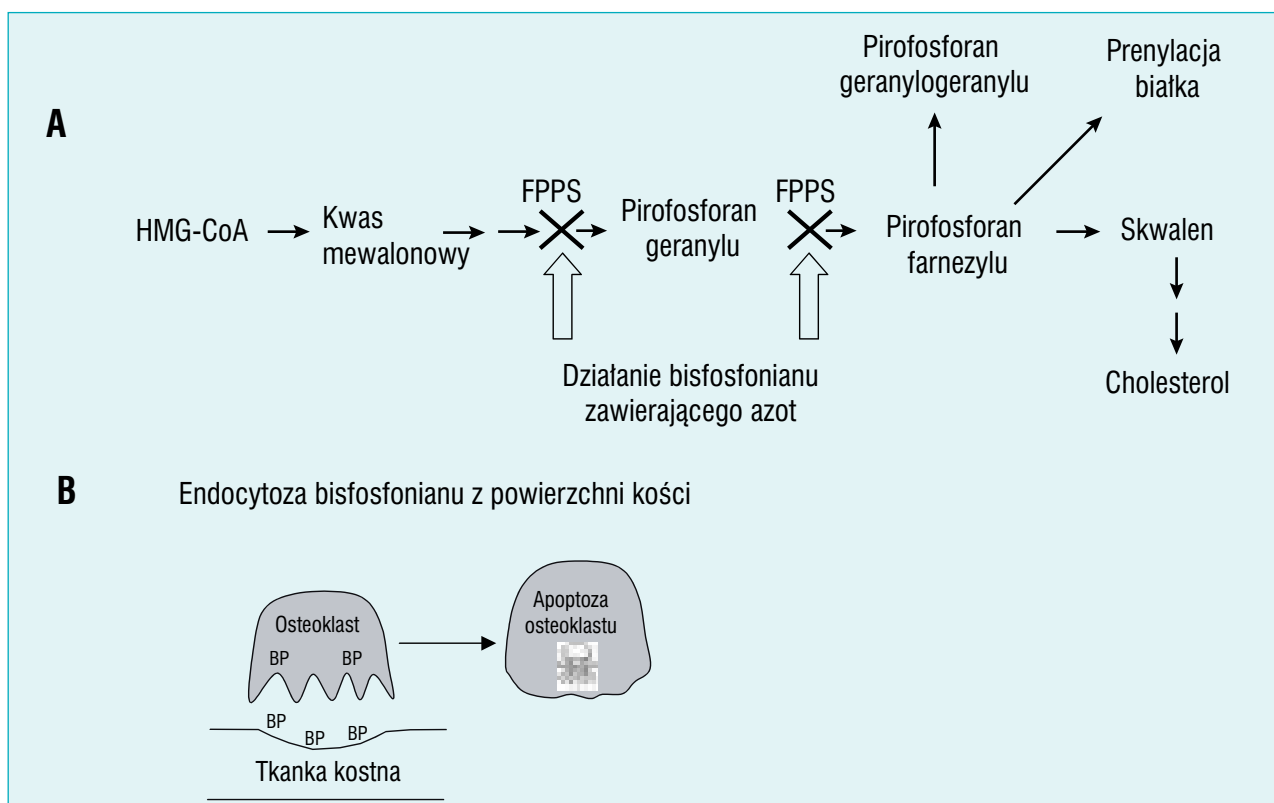
Rycina 1. Budowa strukturalna bisfosfonianów i przybliżone wartości siły hamowania osteoklastów⁶

mineralnej kości pozwala na uzyskanie wysokiego miejscowego stężenia bisfosfonianów w całym układzie kostnym. Z tego powodu terapia bisfosfonianami stała się główną metodą leczenia chorób układu kostnego charakteryzujących się nadmierną lub niezbalansowaną przebudową kostną, podczas której aktywność osteoklastów i osteoblastów nie jest ściśle sprzężona, prowadząc do nadmiernej resorpcji tkanki kostnej przez osteoklasty.

Wczesne, niezawierające azotu bisfosfoniany (etydronian, kludronian i tiludronian) (ryc. 1B), są uważane za pierwszą generację tych leków. W związku z ich dużym strukturalnym podobieństwem do pirofosforanu bisfosfoniany niezawierające azotu były włączane do nowo powstających cząsteczek trójfosforanu adenyliny (ATP) przez aminoacylowe syntetazy przenośnikowego RNA (tRNA) klasy II, po ich wychwycie przez osteoklasty z powierzchni mineralnej kości.¹ Uważa się, że nagromadzenie w komórkach analogów ATP niepodlegających hydrolizie ma cytotoksyczne działanie na osteoklasty, ponieważ hamuje liczne procesy komórkowe zależne od ATP, prowadząc do apoptozy osteoklastu.

W odróżnieniu od wczesnych bisfosfonianów ich druga i trzecia generacja (alendronian, ryzedronian, ibandronian, pamidronian i kwas zoledronowy) zawierają azot w łańcuchach bocznych w pozycji R2 (ryc. 1C). Bisfosfoniany azotowe pobudzają apoptozę osteoklastów w innym mechanizmie niż bisfosfoniany niema-

jące azotu. W ostatnich badaniach wykazano niezbicie, że bisfosfoniany zawierające azot wiążą się z syntazą pirofosforanu farnesyli i hamują jej aktywność, a jest ona najważniejszym enzymem regulującym szlak kwasu miewalonowego o decydującym znaczeniu w produkcji cholesterolu i innych steroli oraz lipidów izoprenoidowych^{6,7} (ryc. 2A). W związku z tym posttranslacyjna modyfikacja (izoprenylacja) białek (w tym małych białek wiążących trójfosforan guanozyny Rab, Rac i Rho, które odgrywają decydującą rolę w regulacji podstawowej aktywności komórkowej osteoklastów, m.in. gromadzeniu włókien stresowych, marszczeniu błony i przeżyciu) jest zahamowana,⁸ co prowadzi do apoptozy osteoklastu.⁹ Co ciekawe, podczas gdy syntaza pirofosforanu farnesyli występuje powszechnie w komórkach ssaków i odgrywa decydującą rolę w produkcji lipidów, apoptoza komórek indukowana bisfosfonianami azotowymi wydaje się zachodzić jedynie w osteoklastach. Prawdopodobnie jest to bezpośrednio funkcją zdolności bisfosfonianów do selektywnej adhezji i retencji w tkance kostnej, zanim dojdzie do ich endocytozy przez osteoklasty podczas osteoklastycznego mineralnego rozpuszczania i trawienia macierzy (ryc. 2B). Biorąc pod uwagę to, że obecnie stosuje się niemal wyłącznie azotowe bisfosfoniany o silniejszym działaniu, a nie pozabawione azotu wczesne preparaty, dalsza część tego artykułu dotyczy nowszej klasy bisfosfonianów.



Rycina 2. A. Bisfosfoniany azotowe wybiórczo hamują syntezę pirofosforanu farnesyli (FPPS) w osteoklastach. B. Endocytoza bisfosfonianu przez osteoklast z powierzchni kości prowadzi do zahamowania FPPS i apoptozy osteoklastu. BP – bisfosfonian zawierający azot; HMG-CoA – 3 hydrokso-3 metyloglutarylo koenzym A

Inne cechy kliniczne

Choć w warunkach klinicznych nie można bezpośrednio zmierzyć indukowanej bisfosfonianami apoptozy osteoklastów, czasowe zmniejszenie stężenia biochemicznych wskaźników resorpcji kostnej (mianowicie stężenie amino- i karboksykońcowych produktów rozpadu kolagenu typu 1 w surowicy i moczu) po rozpoczęciu leczenia bisfosfonianami uważa się zasadniczo za wiarygodny surogat skuteczności i siły działania bisfosfonianów. Maksymalne zahamowanie resorpcji kostnej występuje po ok. 3 miesiącach od rozpoczęcia doustnego leczenia bisfosfonianami podawanymi codziennie, co tydzień lub co miesiąc i pozostaje względnie stałe w trakcie leczenia.¹⁰⁻¹² Do zahamowania resorpcji dochodzi szybciej po dożylnym podaniu bisfosfonianów niż po podaniu doustnym.

Oczekuje się, że czas supresji jest przede wszystkim funkcją siły wiązania bisfosfonianów z macierzą kostną, a najsilniej działający bisfosfonian, kwas zoledronowy w dawce 4 mg¹³ lub 5 mg (dawka zatwierdzona przez amerykańską Food and Drug Administration [FDA] do leczenia osteoporozy),¹⁴ skutecznie zmniejsza stężenie biochemicznych wskaźników resorpcji kostnej u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną w okresie do roku. Mimo że dokładna długość biologicznego okresu półtrwania stosowanych obecnie bisfosfonianów zawierających azot pozostaje przedmiotem dyskusji, głównie z powodu problemów technicznych związa-

nych z oznaczeniem stężenia bisfosfonianów w moczu i w surowicy, szacunkowe dane dla silnego bisfosfonianu, jakim jest alendronian, wskazują, że jego biologiczny okres półtrwania wynosi ponad 10 lat po podaniu pojedynczej dawki dożylniej.¹⁵

Cechą decydującą o farmakoklinicznych własnościach bisfosfonianów jest ich biodostępność. Bisfosfoniany cechują się dużą hydrofilnością. Po podaniu doustnym są więc w niewielkim stopniu wchłaniane z przewodu pokarmowego (na ogół ich biodostępność nie przekracza 1%), natomiast poddają się transportowi okołokomórkowemu, ponieważ nie mają własności lipofilnych.¹⁶ Zaledwie 50% wchłoniętego leku ulega selektywnej retencji w układzie kostnym, podczas gdy reszta zostaje usunięta przez nerki w postaci niezmienionej. Wychwył i retencja w układzie kostnym są zależne głównie od czynników indywidualnych (czynności nerek, obrotu kostnego i dostępności miejsc wiązania) oraz siły oddziaływania bisfosfonianów na macierz kostną.¹² Ilość bisfosfonianów ulegających retencji po podaniu doustnym lub dożylnym różni się znacznie między pacjentami oraz w przebiegu różnych chorób i uważana jest na ogół za odzwierciedlenie zmienności nasilenia obrotu kostnego.¹²

Codziennie doustne przyjmowanie bisfosfonianów było dla pacjentów kłopotliwe (wymagało zachowania pozycji pionowej przez 30 minut i powstrzymania się od jedzenia przez 2 godziny przed przyjęciem tabletki i przynajmniej 30 minut po przyjęciu) i często powodowało objawy niepożądane ze strony przewodu pokar-

mowego. Ostatnio opracowano równoważne farmakologicznie preparaty, umożliwiające podawanie doustne leku raz na tydzień (alendronian lub ryzedronian) lub nawet raz na miesiąc (ibandronian lub ryzedronian). Zwiększyło to przestrzeganie zaleceń przez pacjentów, dla których niewygodą (a co za tym idzie, kontynuacja leczenia) stanowiła problem, i pozwoliło zwiększyć odsetek pacjentów leczonych tą metodą.^{17,18} Z kolei dostępność preparatów dożylnych (pamidronian, ibandronian i kwas zoledronowy), które w większości chorób podaje się jeszcze rzadziej, sprawiła, że można wyeliminować działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, pojawiające się u niektórych pacjentów leczonych bisfosfonianami, choć częstość występowania reakcji ostrej fazy, charakteryzujących się objawami grypopodobnymi (niewielki wzrost temperatury, bóle mięśni i stawów lub bóle głowy), jest wyższa u chorych leczonych preparatami dożylnymi niż u leczonych doustnie.

Rola w praktyce klinicznej

Jak już wspomniano, bisfosfoniany sprzyjają apoptozie osteoklastów, które aktywnie uczestniczą w degradacji substancji mineralnej na powierzchni kości. Co za tym idzie, stały się główną metodą leczenia chorób układu kostnego charakteryzujących się wzmożoną resorpcją tkanki kostnej zachodzącą za pośrednictwem osteoklastów. Tego typu nadmierna resorpcja leży u podstaw wielu stanów patologicznych, w leczeniu których stosuje się obecnie bisfosfoniany, w tym licznych postaci osteoporozy (młodzieńcza, pomenopauzalna lub zanikowa [starcza], indukowana glikokortykosteroidami, związana z przeszczepieniami, spowodowana unieruchomieniem i wynikająca z niedoboru androgenów), choroby Pageta, wrodzonej łamliwości kości (*osteogenesis imperfecta* – OI), hiperkalcemii i przerzutów nowotworowych do kości.

Choć działanie bisfosfonianów azotowych jest silniejsze niż bisfosfonianów niezawierających azotu, różnią się one między sobą stopniem hamowania aktywności osteoklastów (mierzoną za pośrednictwem biochemicznych wskaźników obrotu kostnego). Nie ustalono dotychczas, czy stopień zahamowania obrotu kostnego ma znaczenie w zapobieganiu złamaniom. Dane sugerują, że to długi czas leczenia bisfosfonianami, a nie wybór konkretnego preparatu jest najważniejszym czynnikiem decydującym o skuteczności terapii, której celem jest zmniejszenie ryzyka złamań.^{19,20} Pozostaje to w zgodzie z wynikami badań dotyczących przestrzegania zaleceń przez pacjentów; sugerują one, że przestrzeganie zaleceń można zwiększyć, zwracając uwagę pacjenta na kwestie związane z bezpieczeństwem i czasem leczenia.²¹ Obecnie nie wiadomo, czy dawkowanie doustnych bisfosfonianów raz na tydzień lub raz na miesiąc prowadzi do wyższego wskaźnika kontynuacji leczenia.

Osteoporoza

Bisfosfoniany stosuje się najczęściej w leczeniu osteoporozy, która jest chorobą układu kostnego charakteryzującą się upośledzeniem wytrzymałości tkanki kostnej, prowadzącym do zwiększone-

go ryzyka złamań. Jak już powiedziano, osteoporoza jest chorobą klinicznie heterogenną o wielu przyczynach, do których należą niedobory hormonów (pomenopauzalna i z niedoboru androgenów), przyczyny jatrogenne (indukowana glikokortykosteroidami i związana z przeszczepieniami), fizyczne (wywołana unieruchomieniem) i genetyczne (np. młodzieńcza i związana z łamliwością). Często choroby te nakładają się na siebie u jednego pacjenta.

Osteoporoza pomenopauzalna charakteryzuje się zaburzeniem równowagi między osteoklastyczną resorpcją tkanki kostnej a osteoblastycznym procesem kościotworzenia, czego skutkiem jest przewaga resorpcji. Takie zaburzenie równowagi względnej prowadzi do zmniejszenia masy kostnej, upośledzenia mikroarchitektury tkanki kostnej i zwiększenia ryzyka złamań. W ciągu ostatnich 20 lat leczenie bisfosfonianami stało się wiodącą metodą terapeutyczną w osteoporozie pomenopauzalnej, dzięki ich własności wybiórczego hamowania aktywności osteoklastów i, co za tym idzie, spowolnienia procesu resorpcji tkanki kostnej. Zmniejszenie liczby złamań i równoczesne zwiększenie gęstości tkanki kostnej, powszechnie obserwowane podczas leczenia bisfosfonianami, uważa się za skutek zmniejszenia częstości aktywacji nowych jednostek przebudowy tworzonych przez osteoklasty, przy względnie zachowanej (przynajmniej początkowo) aktywności osteoblastów. W tej sytuacji wstępna stabilizacja i utrzymanie łączności między beleczkami pozwala na przedłużone odkładanie wtórnych złogów mineralnych na rusztowaniu strukturalnym, zwiększając w ten sposób odsetek kostnych jednostek strukturalnych osiągających maksymalny stopień mineralizacji.²² Ten wzrost średniego stopnia mineralizacji kostnej leży u podstaw zarówno zwiększonej gęstości tkanki kostnej, jak i zmniejszenia ryzyka złamań po leczeniu bisfosfonianami.

Na wzrost znaczenia bisfosfonianów w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej wpłynęło wcześniejsze zakończenie udziału w badaniu Women's Health Initiative (WHI) przez grupę kobiet leczonych estrogenem i progesteronem. Spowodowane to było zwiększeniem częstości choroby wieńcowej i raka sutka wśród kobiet otrzymujących hormonalną terapię zastępczą. Wyniki te znacząco ograniczyły stosowanie hormonalnej terapii zastępczej w osteoporozie pomenopauzalnej, mimo przekonujących dowodów pochodzących z WHI i wcześniejszych badań, świadczących o tym, że estrogeny są wysoce skuteczne w zapobieganiu złamaniom.²³

Wykazano, że spośród doustnych bisfosfonianów zarówno alendronian, jak i ryzedronian zmniejszają liczbę kompresyjnych złamań kręgow²⁴⁻²⁶ oraz złamań bliższego odcinka kości udowej,^{24,27} ograniczając postęp deformacji kręgow i utraty wzrostu u kobiet po menopauzie cierpiących na osteoporozę.²⁸ Ibandronian, opracowany później i dostępny zarówno w postaci do stosowania doustnego, jak i dożylnego, okazał się zmniejszać tylko ryzyko złamań kompresyjnych kręgow,^{29,30} choć liczebność próby spowodowała, że badanie nie ma wystarczającej mocy, żeby stwierdzić wpływ ibandronianu na złamania pozakręgowe lub złamania bliższego odcinka kości udowej. Względną redukcję ryzyka złamań kompresyjnych kręgow, złamań bliższego odcinka kości udowej i złamań pozakręgowych u kobiet po menopauzie z rozpoznaną osteoporozą po 3 latach leczenia bisfosfonianami porównano w tabeli.

Tabela 1. Redukcja ryzyka względnego złamań kompresyjnych kręgow, bliższego końca kości udowej i złamań pozakręgowych u kobiet po menopauzie z rozpozną osteoporozą po 3 latach leczenia bisfosfonianami dawkowanymi codziennie^a

Typ złamania	Bisfosfoniany		
	Ryzedronian ^{26,27}	Alendronian ²⁴	Ibandronian ³⁰
Kompresyjne kręgow	41	47	62
Bliższego końca kości udowej	40	51	NI
Pozakręgowy	39	20	NI

^a NI – nieistotne

Zmniejszenie częstości złamań poprzedza wykrywalne (mierzone metodą absorpcjometrii podwójnej energii promieniowania rentgenowskiego [DXA]) zmiany gęstości mineralnej kości (BMD), co sugeruje, że stabilizacja istniejącej mikroarchitektury tkanki kostnej lub zmniejszenie obrotu kostnego wystarcza, żeby zmniejszyć ryzyko złamań.³¹ Alendronian w dawce 10 mg stosowany codziennie przez okres do 10 lat był dobrze tolerowany i nie powodował żadnych działań niepożądanych ze strony układu kostnego.³² Większość badań klinicznych dotyczących leczenia osteoporozy bisfosfonianami przeprowadzono wśród kobiet po menopauzie, natomiast ogólne badania z udziałem mężczyzn, u których stwierdzono zmniejszenie masy kostnej lub osteoporozę, wykazały podobną odpowiedź na leczenie bisfosfonianami.³³⁻³⁵

W badaniu Fracture Intervention Trial Long-term Extension kobiety w wieku pomenopauzalnym, u których stwierdzono niską gęstość mineralną kości w obrębie szyjki kości udowej (ale niekoniecznie z rozpozną DXA osteoporozą), leczono alendronianem stosowanym codziennie przez 5 lat, a następnie randomizowano do grupy otrzymującej alendronian lub placebo przez kolejne 5 lat. U kobiet, które przerwały leczenie alendronianem, wystąpiło statystycznie istotne, choć o niewielkim znaczeniu klinicznym zmniejszenie BMD, któremu towarzyszył wzrost wartości wskaźników biochemicznych obrotu kostnego w porównaniu z kobietami kontynuującymi leczenie.³⁶ Co istotne, nie stwierdzono znaczących różnic w zakresie liczby złamań pozakręgowych ani liczby złamań ogólnie, jednak w grupie placebo stwierdzono niewielki statystycznie istotny wzrost liczby klinicznych złamań kompresyjnych kręgow (ryzyko bezwzględne 2,9%), ale ten parametr nie stanowił ani głównego, ani drugorzędowego parametru oceny końcowej w tym badaniu. Jak dotąd formalne badania nad odstawieniem alendronianu lub innych bisfosfonianów, mające większą wartość statystyczną, w których liczba złamań po przerwaniu leczenia stanowiła główny parametr oceny końcowej, nie odpowiadały na pytanie, czy w przypadku niektórych pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną przerwa w leczeniu może być uzasadniona.

W badaniach wstępnych stosowano bisfosfoniany podawane raz dziennie. W nowszych badaniach skupiono się na bisfosfonianach podawanych raz w tygodniu (alendronian i ryzedronian) lub raz w miesiącu (ibandronian i ostatnio ryzedronian¹⁷); taki sposób dawkowania oceniono jako farmakodynamicznie równoważny

metodzie codziennego podawania każdego z leków. We wszystkich przeprowadzonych dotąd badaniach nad skutecznością cotygodniowych lub comiesięcznych doustnych dawek bisfosfonianów polegano jednak na wskaźnikach zastępczych, takich jak biochemiczne wskaźniki resorpcji tkanki kostnej lub zmiany BMD mierzone za pośrednictwem DXA, a nie na liczbie złamań jako pierwszorzędnym parametrze oceny końcowej. Natomiast w badaniu BONE, w którym ibandronian podawano doustnie, co drugi dzień, z trzymiesięczną przerwą po podaniu 12 dawek, stwierdzono, że dawkowanie przerywane zmniejsza liczbę złamań kompresyjnych kręgow,³⁰ choć taka metoda nie została zaaprobowana przez FDA do leczenia osteoporozy pomenopauzalnej. Uważa się jednak, że przerywane cotygodniowe lub comiesięczne dawkowanie jest biologicznie równoważne w zapobieganiu złamaniom i stało się postępowaniem standardowym.

Ibandronian i kwas zoledronowy zatwierdzono niedawno do podawania dożylnego w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. Ibandronian zatwierdzono jako lek podawany raz na kwartał, a kwas zoledronowy raz w roku. Podczas trwającego 3 lata badania Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly (HORIZON) stwierdzono, że dożylnie podawanie kwasu zoledronowego raz w roku prowadzi do istotnego zmniejszenia liczby złamań kompresyjnych kręgow (redukcja o 70%), bliższego odcinka kości udowej (redukcja o 41%) i złamań pozakręgowych (redukcja o 25%) wraz z istotnym wzrostem BMD w lędźwiowym odcinku kręgosłupa, bliższym odcinku kości udowej i szyjce kości udowej.¹⁴ Ostatnio wykazano również, że dożylnie podanie kwasu zoledronowego w ciągu 90 dni od chirurgicznego zespolenia złamania bliższego odcinka kości udowej, a następnie podawanie go co rok zmniejsza częstość występowania wszystkich nowych złamań klinicznych o 35% i wiąże się z 28% zmniejszeniem umieralności.³⁸ Poza tym u pacjentów leczonych alendronianem w dawkach cotygodniowych przez przynajmniej rok zmiana leku na podawany raz w roku kwas zoledronowy nie dawała gorszych wyników niż kontynuacja alendronianu, a dawkowanie raz do roku było preferowane przez pacjentów.³⁹ Nie wiadomo, czy dożylnie bisfosfoniany staną się preparatami z wyboru w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej lub stanów po złamaniu bliższego odcinka kości udowej. Wiadomo natomiast, że dożylnie podawanie bisfosfonianów jest szczególnie użyteczne w przypadkach, gdy stosowanie się do zaleceń lub objawy ze stro-

ny przewodu pokarmowego stanowią barierę dla leczenia doustnego, lub też gdy pacjent preferuje leczenie dożylnymi bisfosfonianami ze względu na wygodę tej metody.

Na zakończenie należy powiedzieć o kilku badaniach dotyczących optymalnego czasu leczenia osteoporozy bisfosfonianami w połączeniu z innymi lekami oddziałującymi na układ kostny. Choć połączenie bisfosfonianu zarówno z estrogenem, jak i selektywnym modulatorem receptora dla estrogeny – raloksyfenem, prowadzi do nieco większego wzrostu BMD niż leczenie samymi bisfosfonianami, brakuje wiarygodnych danych z badań klinicznych dotyczących wskaźnika złamań, które przemawiałyby za rutynowym stosowaniem takiego połączenia.^{40,41} W innych badaniach oceniano pacjentów leczonych rekombinowanym ludzkim parathormonem (PTH) o pełnej długości 1-84 lub fragmentami PTH 1-34 (teryparatyd).⁴²⁻⁴⁴ Na ogół uprzednie leczenie bisfosfonianami wydaje się osłabiać wpływ anaboliczny PTH na układ kostny, podobnie jak równoczesne leczenie bisfosfonianami i PTH lub teryparatydem.^{45,46} Najsilniejszy wpływ anaboliczny na tkankę kostną obserwuje się u pacjentów leczonych wstępnie PTH, a następnie podtrzymująco bisfosfonianami.^{35,47,48}

Osteoporoza indukowana glikokortykosteroidami i skojarzona z przeszczepieniami

Podczas gdy bisfosfoniany stały się lekami z wyboru w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej, niewiele osób zdaje sobie sprawę z tego, że leczenie glikokortykosteroidami prowadzi do utraty masy kostnej. Przeprowadzone niedawno badanie wykazało, że u większości pacjentów leczonych przewlekłe glikokortykosteroidami nie wykonuje się regularnej oceny BMD ani nie zaleca się im żadnych leków przeciw osteoporozie.⁴⁹ W licznych badaniach klinicznych ustalono, że bisfosfoniany bardzo skutecznie ograniczają utratę masy kostnej u pacjentów leczonych glikokortykosteroidami lub chorych po przeszczepieniach. Ostatnie prace wykazały, że u pacjentów otrzymujących prednizon w dobowej dawce przynajmniej 7,5 mg alendronian zapobiega utracie masy kostnej skuteczniej niż analog witaminy D₃, alfacalcydol.⁵⁰ U pacjentów leczonych glikokortykosteroidami i obciążonych wysokim ryzykiem złamań, w tym tych ze złamaniami w wywiadach, chorych na reumatoidalne zapalenie stawów lub przyjmujących wysokie dawki glikokortykosteroidów leczenie bisfosfonianami jest ponadto zasadne ekonomicznie.⁵¹

W Stanach Zjednoczonych ryzedronian został zatwierdzony zarówno do zapobiegania, jak i leczenia osteoporozy indukowanej glikokortykosteroidami, a alendronian do jej leczenia. Obydwa leki są skuteczniejsze przy adekwatnej podaży wapnia i witaminy D. Wykazano również, że dożylnie leczenie pamidronianem lub ibandronianem zmniejsza utratę masy kostnej związaną z leczeniem glikokortykosteroidami,^{52,53} choć żaden z tych leków nie jest obecnie zatwierdzony do stosowania z tych wskazań. W licznych badaniach udokumentowano, że zarówno doustne, jak i dożylnie bisfosfoniany ograniczają utratę masy kostnej, do której często dochodzi po przeszczepieniu narządów unaczynionych⁵⁴⁻⁵⁸ lub przeszczepieniu szpiku kostnego.⁵⁹⁻⁶²

Na zakończenie należy wspomnieć o ostatnich badaniach, które wykazały, że u chorych na osteoporozę indukowaną glikokortykosteroidami leczonych teryparatydem nastąpił większy wzrost BMD w lędźwiowym odcinku kręgosłupa i doszło do mniejszej liczby nowych kompresyjnych złamań kręgow niż u pacjentów leczonych dobowymi dawkami alendronianu przez 18 miesięcy.⁶³ Nie wiadomo, czy teryparatyd powinien zająć miejsce bisfosfonianów jako lek z wyboru u pacjentów z jawną osteoporozą leczonych przewlekłe glikokortykosteroidami.

Osteoporoza indukowana unieruchomieniem i gwałtowna utrata masy kostnej wywołana innymi przyczynami

U pacjentów unieruchomionych, np. u osób po świeżym uszkodzeniu rdzenia kręgowego lub przeżytym epizodzie naczyniowo-mózgowym, dochodzi do szybkiej utraty masy kostnej, co prowadzi do istotnego wzrostu ryzyka złamań, hiperkalcemii, a często także kamicy nerkowej. Wykazano, że zarówno bisfosfoniany doustne (alendronian),⁶⁴ jak i dożylnie (pamidronian)⁶⁵ zmniejszają utratę masy kostnej i obniżają wartości biochemicznych wskaźników resorpcji tkanki kostnej. Liczba przeprowadzonych badań klinicznych z zastosowaniem obu tych leków jest jednak nadal mała, dlatego częstość występowania złamań i kamicy nerkowej oraz odległe bezpieczeństwo stosowania wymagają dopiero ustalenia.

W przeciwieństwie do uogólnionej utraty masy kostnej występującej na skutek unieruchomienia częstym powikłaniem u chorych po zabiegu pełnej artroplastiki stawu biodrowego z protezą bezcementową jest ostra, miejscowa okołoprotezowa utrata masy kostnej z towarzyszącym obłuzowaniem protezy. Zarówno alendronian,⁶⁶ jak i ryzedronian⁶⁷ łagodzą ostrą okołoprotezową utratę masy kostnej w bliższym odcinku kości udowej, choć nie opisano dotychczas długofalowego wpływu leczenia bisfosfonianami na podtrzymywanie integralności przeszczepu.

Choroba Pageta

Podczas gdy osteoporoza pomenopauzalna charakteryzuje się uogólnioną utratą masy kostnej wynikającą ze wzmożonej aktywności osteoklastów, w chorobie Pageta występuje jeden lub więcej obszarów o zaburzonej przebudowie kostnej, w której po przyspieszonej osteoklastycznej resorpcji kości następuje nieprawidłowe odkładanie tkanki kostnej przez osteoblasty.⁶⁸ Na skutek tych procesów powstaje mieszanina nieprawidłowo uformowanej kości splotowatej i drobnowłóknistej, która często jest przyczyną bólu, złamań i poważnych zniekształceń, w tym wygięcia kości długich dźwigających ciężar ciała, powiększenia czaszki i wielu innych deformacji układu kostnego. Bisfosfoniany, będące podstawą leczenia choroby Pageta, silnie hamują zwiększoną resorpcję kostną leżącą u podłoża tej choroby, z reguły prowadząc do normalizacji aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy, badania wykorzystywanego do monitorowania aktywności choroby. Bisfosfoniany doustne (alendronian⁶⁹ i ryzedronian⁷⁰) i dożylnie (pamidronian⁷¹ i ostatnio zatwierdzony do leczenia kwas zoledronowy⁷²) zostały zaaprobowane przez FDA do leczenia choroby Pageta i w dużym stopniu zastąpiły wcześniejsze, zatwierdzone przez FDA metody

leczenia (bisfosfoniany bezazotowe i kalcytoninę), ponieważ silnie hamują aktywność osteoklastów.

Bisfosfoniany w nowotworach złośliwych

Wiele nowotworów złośliwych cechuje się osteotropizmem i daje przerzuty do układu kostnego (w tym m.in.: pierwotne raki sutka, gruczołu krokowego, płuca, nerki), inne rozwijają się pierwotnie w szpiku kostnym (szpiczak mnogi), gdzie taki rozrost prowadzi często do hiperkalcemii, silnych bólów kostnych, niszczenia tkanki kostnej oraz złamań patologicznych. W istocie układ kostny jest najczęstszym miejscem występowania przerzutów i u przynajmniej 90% chorych z zaawansowanym rakiem dochodzi do rozwoju zmian w układzie kostnym.⁷³

Rak sutka. Wykazano, że u chorych na raka sutka z przerzutami do układu kostnego leczenie dożylnymi preparatami pamidronianu,⁷⁴⁻⁷⁶ kwasu zoledronowego^{77,78} i ibandronianu⁷⁹ istotnie łagodzi bóle kostne i ogranicza powikłania ze strony układu kostnego. Spośród doustnych bisfosfonianów azotowych jedynie ibandronian (podawany w dawce dobowej 50 mg) skutecznie zmniejsza ból i liczbę powikłań ze strony układu kostnego w przebiegu raka sutka.^{80,81}

Nie wiadomo, czy stosowanie bisfosfonianów jako leków uzupełniających w leczeniu raka sutka bez udowodnionych przerzutów do układu kostnego ma znaczenie wspomagające, ale zastanawiające jest odkrycie, że u kobiet z klinicznie ograniczonym, operacyjnym rakiem sutka leczonych kłodronianem przez 2 lata nastąpiło statystycznie istotne zmniejszenie częstości występowania przerzutów do kości w trakcie leczenia bisfosfonianami, jak również zmniejszenie ogólnej śmiertelności w okresie późniejszej 6-letniej obserwacji.⁸² Terapii bisfosfonianami u kobiet z rakiem sutka leczonych hormonalnie poświęcono wprawdzie mniej uwagi, ale ostatnio doceniono rolę zmniejszenia obrotu kostnego w podtrzymywaniu integralności układu kostnego (zwłaszcza u kobiet po menopauzie, u których farmakologicznie wywołano niedobór estrogenów).⁸³ Optymalne strategie leczenia bisfosfonianami, wdrażane w trakcie prowadzenia licznych dostępnych obecnie metod farmakologicznej ablacji jajników, wymagają dopiero opracowania, choć wykazano ostatnio, że kwas zoledronowy (podawany dożylnie w dawce 4 mg co 6 miesięcy)⁸⁴ zapobiega utracie masy kostnej u kobiet po menopauzie z hormonowrażliwym rakiem sutka, leczonych hormonalnie. Wykazano również, że u kobiet przed menopauzą we wczesnym stadium hormonozależnego raka sutka, leczonych inhibitorami aromatazy, cotygodniowe doustne podawanie ryzedronianu zapobiega utracie masy kostnej.⁸⁵

Rak gruczołu krokowego. Rak sutka charakteryzują zmiany osteolityczne, natomiast przerzuty raka gruczołu krokowego do kości opisuje się jako osteoblastyczne. Ostatnio potwierdzono rolę wzmożonej resorpcji kostnej w raku gruczołu krokowego z przerzutami.⁸⁶ Spośród wszystkich bisfosfonianów tylko kwas zoledronowy okazał się zmniejszać liczbę powikłań ze strony układu kostnego u mężczyzn chorujących na raka gruczołu krokowego opornego na leczenie hormonalne,^{87,88} przy czym całkowita redukcja ryzyka w porównaniu z placebo wynosiła 11% po 2 latach.

Podobnie jak kobiety po chemicznej ablacji hormonalnej mężczyźni z hormonalnie wrażliwym rakiem gruczołu krokowego poddani leczeniu antyandrogenowemu mogą odnieść korzyści z rozsądnego stosowania bisfosfonianów. U mężczyzn chorujących na raka gruczołu krokowego bez przerzutów, leczonych agonistą gonadoliberyny,⁸⁹ dożylnie podawany pamidronian zapobiega utracie masy kostnej zarówno w bliższym odcinku kości udowej, jak i w kręgosłupie, a ostatnio wykazano, że pojedyncza, podawana raz do roku dożylna dawka kwasu zoledronowego powoduje zwiększenie BMD w kręgosłupie oraz w bliższym odcinku kości udowej (w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, u których nastąpiło zmniejszenie BMD). Wyniki te wykazują, że leczenie bisfosfonianami podawanymi dożylnie raz w roku może pomóc w podtrzymywaniu integralności układu kostnego u mężczyzn pozbawionych androgenów,⁹⁰ i są zbliżone do wyników uzyskanych przy częstszym dawkowaniu.⁹¹ Ostatnio wykazano, że doustny ryzedronian w dawce dobowej 2,5 mg również zapobiega utracie BMD w bliższym odcinku kości udowej i wiąże się ze wzrostem BMD o 4,9% w lędźwiowym odcinku kręgosłupa.⁹²

Szpiczak mnogi. W przebiegu szpiczaka mnogiego klonalna proliferacja zmienionych nowotworowo komórek plazmatycznych w szpiku kostnym prowadzi do osteolizy i niszczenia tkanki kostnej, odpowiadając w większej części za chorobowość związaną z tą jednostką kliniczną. Liczne badania wykazały, że zarówno pamidronian, jak i kwas zoledronowy odgrywają istotną rolę w leczeniu paliatywnym, ograniczając częstość występowania hiperkalcemii i powikłań kostnych szpiczaka,^{93,95} co czyni dożylnie bisfosfoniany jedną z głównych stosowanych obecnie metod zapobiegania i leczenia powikłań kostnych związanych ze szpiczakiem. W chwili obecnej nie ma danych uzasadniających stosowanie bisfosfonianów w przypadkach szpiczaka tłącego się, szpiczaka bez towarzyszących powikłań kostnych lub gammapatii monoklonalnej o nieustalonym znaczeniu. Leczenie doustnymi bisfosfonianami nie jest również zalecane w skojarzonych ze szpiczakiem chorobach układu kostnego.

Chorzy na szpiczaka mnogiego cechują się największą częstością występowania martwicy kości szczęk spośród wszystkich pacjentów onkologicznych leczonych bisfosfonianami. Z tego względu wybór bisfosfonianu, dawkowanie i czas leczenia stanowią przedmiot większej dyskusji, której skutkiem są praktyczne zalecenia kliniczne American Society of Clinical Oncology⁹⁶ i sformułowane ostatnio stanowisko Mayo Clinic Myeloma Group,⁹⁷ uzgodnione na podstawie wyczerpującego przeglądu publikowanego piśmiennictwa. W uzgodnionym stanowisku Mayo Clinic opowiedziano się za comiesięcznymi wlewami pamidronianu (w związku z zaobserwowanym podwyższonym ryzykiem martwicy kości szczęk u pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy), których zaprzestaje się po 2 latach, jeśli nastąpi remisja i pacjent nie wymaga dalszego leczenia z powodu szpiczaka. Jeśli leczenie jest nadal konieczne, można kontynuować podawanie pamidronianu przy częstości dawkowania zmniejszonej do jednej dawki na 3 miesiące. Choć International Myeloma Working Group zgadza się ogólnie ze stanowiskiem Mayo, sugeruje, żeby przerwać leczenie pamidronianem po upływie

roku od uzyskania klinicznej remisji oraz że zmniejszenie częstości dawkowania nie jest wskazane.⁹⁸ Bisfosfoniany pozostają więc ważnym aspektem postępowania farmakologicznego w zmianach kostnych w przebiegu szpiczaka mnogiego, ale pytanie o optymalne ich stosowanie pozostaje aktualne.

Inne nowotwory złośliwe. Wykazano, że stosowanie bisfosfonianów w innych nowotworach złośliwych, rzadziej dających przerzuty do kości, jak rak nerkowokomórkowy, opóźnia wystąpienie i postęp choroby układu kostnego,⁹⁹ sugerując, że pacjenci cierpiący na choroby uważane za rzadziej uszkadzające układ kostny mogą również odnieść korzyść z leczenia bisfosfonianami. Liczba danych przemawiających za rutynowym stosowaniem bisfosfonianów w innych nowotworach złośliwych jest obecnie ograniczona.

Leczenie bisfosfonianami u dzieci

Bisfosfoniany są powszechnie stosowane u dorosłych, a w ostatnim dziesięcioleciu stały się także podstawą leczenia wrodzonej łamliwości kości (*osteogenesis imperfecta* – OI). Jest to wrodzona choroba układu kostnego charakteryzująca się istotnym zmniejszeniem masy kostnej i wyjątkową kruchością kości, co zazwyczaj spowodowane jest mutacją genów dla kolagenu typu I. Opracowana przez Glorieux metoda postępowania,¹⁰⁰ polegająca na cyklicznym podawaniu dożylnego pamidronianu (stosowanego w 3-dniowych cyklach, co 2-4 miesiące w dawce rocznej 9 mg/kg), jest stosowana z powodzeniem i prowadzi do 88% wzrostu grubości warstwy korowej, 46% wzrostu objętości kości beleczkowatej¹⁰¹ oraz istotnej poprawy stanu czynnościowego. Niedawno w kilku badaniach wykazano, że doustny alendronian może również powodować istotny wzrost BMD i zmniejszać liczbę złamań u dzieci chorych na OI.¹⁰²⁻¹⁰⁴ Szczegółowy mechanizm, w jakim bisfosfoniany zmniejszają liczbę złamań, nie jest znany; analizy histomorfometryczne próbek pobranych drogą biopsji od chorych na OI wykazały zwiększony obrót kostny będący wynikiem wzmożonej aktywności osteoklastów względem osteoblastów, co ogółem prowadzi do utraty masy kostnej w każdym cyklu przebudowy.¹⁰⁵ Przypuszcza się, że hamując swoiście osteoklastyczną resorpcję kostną, bisfosfoniany dają osteoblastom więcej czasu na proces kościotworzenia, choć w otoczeniu nieprawidłowej macierzy kolagenowej. Analizy histomorfometryczne próbek pobranych podczas biopsji grzebienia kości biodrowej od chorych na OI leczonych pamidronianem wykazały zwiększenie grubości warstwy korowej i liczby beleczek, ale nie wykazały zwiększenia grubości kości beleczkowatej.^{101,106}

Bisfosfoniany stosuje się u dzieci powszechnie w leczeniu OI, ale liczba danych dotyczących ich skuteczności i bezpieczeństwa u dzieci z osteoporozą wtórną do choroby przewlekłej (jak mukowiscydoza, młodzieńcze zapalenie stawów lub anoreksja) lub po ciężkich poparzeniach jest ograniczona. Z opublikowanego niedawno systematycznego przeglądu prac na temat leczenia bisfosfonianami dzieci i młodzieży z wtórną osteoporozą wynika, że mamy zbyt mało danych, aby uznać bisfosfoniany za leczenie standardowe, choć wydaje się, że terapia trwająca do 3 lat jest dobrze tolerowana.¹⁰⁷ Konieczne są dobrze zaprojektowane badania

w celu stworzenia przejrzystych wytycznych do diagnozowania i leczenia wszystkich postaci osteoporozy u dzieci.¹⁰⁸

Na zakończenie należy stwierdzić, że uwzględniając długi okres półtrwania bisfosfonianów w układzie kostnym i dowody na obecność pamidronianu w próbkach moczu do 8 lat od podania leku,¹⁰⁹ konieczna jest rozważa przy podejmowaniu decyzji o leczeniu bisfosfonianami nastolatek i młodszych dziewcząt, które osiągną dojrzałość płciową w ciągu 10 lat od zakończenia leczenia. W chwili obecnej dysponujemy jedynie ograniczonymi, sporadycznymi danymi pozwalającymi ocenić bezpieczeństwo przewlekłego leczenia pamidronianem¹¹⁰ lub innym bisfosfonianem w okresie rozwoju płodowego.

Obawy kliniczne związane z leczeniem bisfosfonianami Martwica żuchwy

Spośród potencjalnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem bisfosfonianów największą uwagę poświęcono martwicy żuchwy (*osteonecrosis of the jaw*). Zgodnie z pracą przeglądową Woo i wsp.¹¹¹ niemal wszystkie przypadki tego powikłania (94%) opisano u pacjentów leczonych bisfosfonianami w dużych dawkach podawanych dożylnie (głównie kwasem zoledronowym i pamidronianem) w chorobach onkologicznych. Zapadalność wśród chorych na szpiczaka mięsista się w granicach 7-10%, a wśród chorych na raka sutka sięgała 4%.^{111,112} Ostatnio wykazano jednak, że u chorych na szpiczaka leczonych bisfosfonianami podawanymi dożylnie co miesiąc przez rok zmiana polegająca na podawaniu leku co 3 miesiące doprowadziła do zmniejszenia częstości występowania martwicy żuchwy w porównaniu z infuzjami comiesięcznymi.¹¹³

Podczas gdy częstość występowania martwicy żuchwy szacuje się na 1-10/100 pacjentów onkologicznych, ryzyko wydaje się istotnie niższe u pacjentów leczonych bisfosfonianami z powodu osteoporozy, wśród których zapadalność wynosi około 1 na 10 tys. do 1 na 100 tys., choć szacunki te są oparte na niekompletnych danych.¹¹⁴ Do skojarzonych czynników ryzyka wydaje się należeć zła higiena jamy ustnej, procedury stomatologiczne w wywiadach lub używanie protez oraz przedłużona ekspozycja na bisfosfoniany w dużych dożylnych dawkach.^{115,116} Nie wiadomo, czy równoczesna chemioterapia lub leczenie glikokortykosteroidami prowadzi do zwiększenia ryzyka martwicy żuchwy.¹¹⁷ W przypadku rozpoznania martwicy żuchwy leczenie jest głównie zachowawcze i polega na stosowaniu antyseptycznych płukanek jamy ustnej, leków przeciwbakteryjnych i w razie potrzeby ograniczonego chirurgicznego opracowania (*debridement*), co w większości przypadków prowadzi do wyleczenia.¹¹⁸ Nie opracowano dotąd opartych na dowodach wytycznych w odniesieniu do żadnego z nowotworów złośliwych ani żadnego z bisfosfonianów, ale prawdopodobnie największe znaczenie ma zachowanie higieny jamy ustnej, w tym badanie stomatologiczne zarówno przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami, jak i w jego trakcie.

Stosowanie bisfosfonianów i rozwój martwicy żuchwy pozostają wprawdzie w związku czasowym, ale nie wykryto między nimi związku przyczynowo-skutkowego. Dlatego mimo rosnącej licz-

by publikacji z tej dziedziny pojawiających się od czasu, gdy w 2003 r. po raz pierwszy opisano związek między leczeniem bisfosfonianami a martwicą żuchwy,¹¹⁹ wiele podstawowych pytań pozostaje bez odpowiedzi. Grupa robocza działająca przy American Society for Bone and Mineral Research przedstawiła ostatnio standaryzowaną definicję martwicy żuchwy jako obecność w okolicy szczękowo-twarzowej odsłoniętej kości, niepoddającej się gojeniu w ciągu 8 tygodni od rozpoznania przez lekarza.¹¹⁴ Biorąc pod uwagę skąpe obecnie informacje na temat rzeczywistej częstości występowania martwicy żuchwy, czynników ryzyka i metod postępowania klinicznego w zapobieganiu tej chorobie i jej leczeniu, konieczne jest poznanie podstaw przedklinicznych, przeprowadzenie badań na zwierzętach oraz dobrze zaprojektowanych badań klinicznych, aby identyfikować pacjentów narażonych na zwiększone ryzyko rozwoju martwicy żuchwy i lepiej zrozumieć związek między leczeniem bisfosfonianami a tą chorobą.

Migotanie przedsionków

Poza obawami związanymi z ONJ pojawiły się ostatnio nowe, dotyczące związku migotania przedsionków z leczeniem bisfosfonianami. W badaniu HORIZON Pivotal Fracture Trial, w którym pacjentów leczono kwasem zoledronowym podawanym dożylnie raz w roku, odnotowano statystycznie istotny wzrost częstości występowania ciężkich napadów migotania przedsionków (definiowanych jako epizod kończący się hospitalizacją lub niezdolnością do pracy lub oceniany jako zagrażający życiu).¹⁴ Etiologia tego elektrofizjologicznego zaburzenia nie jest znana. Nie wiadomo również, czy stosowanie innych bisfosfonianów ma związek ze zwiększoną częstością występowania migotania przedsionków, ale ostatnie analizy *post hoc* danych pochodzących z decydującego badania Fracture Intervention Trials¹²⁰ i z dużych populacyjnych badań porównawczych¹²¹ sugerują korelację między podawaniem alendronianu a niewielkim wzrostem częstości występowania migotania przedsionków, choć większe populacyjne badanie porównawcze nie wykazało zwiększonego ryzyka migotania ani trzepotania przedsionków podczas leczenia alendronianem.¹²² Jak dotąd zagrożenie migotaniem przedsionków wydaje się nie dotyczyć pacjentów leczonych ryzedronianem.¹²³ Zwiększenia liczby epizodów migotania przedsionków nie obserwowano również w badaniu HORIZON Recurrent Fracture Trial, w którym pacjenci po złamaniu bliższego odcinka kości udowej otrzymywali dożylnie kwas zoledronowy.³⁸ Niewątpliwie konieczne jest przeprowadzenie większej liczby badań nad potencjalnym związkiem między leczeniem bisfosfonianami a migotaniem przedsionków, jak również dobra komunikacja między klinicystami a pacjentami leczonymi obecnie bisfosfonianami lub rozważającymi taką metodę leczenia.

Nadmierne zahamowanie obrotu kostnego

Ponieważ bisfosfoniany hamują aktywność osteoklastów, istnieją pewne obawy, że przedłużone leczenie bisfosfonianami może prowadzić do „zamrożenia kości” charakteryzującego się nadmiernym zahamowaniem przebudowy kostnej, upośledzeniem zdolno-

ści do naprawy mikrozłamań i zwiększeniem kruchości tkanki kostnej. Wzrost częstości mikrozłamań stwierdzono u psów leczonych bisfosfonianami w dużych dawkach,¹²⁴ ale wydaje się, że u kobiet po menopauzie leczonych z powodu osteoporozy bisfosfonianami zarówno w postaci doustnej, jak i dożylniej zjawisko to nie jest częste,^{22,125} chociaż opisywano pojedyncze przypadki ciężkiego zahamowania obrotu kostnego i skojarzone z tym złamania.^{126,127} Optymalny czas trwania terapii bisfosfonianami osteoporozy postmenopauzalnej i niemal wszystkich chorób, w których stosowane są bisfosfoniany, jest wciąż nieznany.

Hipokalcemia

Hipokalcemia po podaniu bisfosfonianów najczęściej następuje po ich podaniu dożylnym i może się pojawić u chorych z wysokim wskaźnikiem osteoklastycznej resorpcji tkanki kostnej (jak u pacjentów z chorobą Pageta¹²⁸ lub istotnym klinicznie rozrostem nowotworowym w układzie kostnym¹²⁹), uprzednio nierozpoznaną niedoczynnością przytarczyc,¹³⁰ upośledzeniem czynności nerek lub niedoborem witaminy D przed leczeniem.¹³¹ Leczenie jest głównie podtrzymujące i polega na podawaniu preparatów wapnia i witaminy D.

Ostra reakcja zapalna

Ostrej reakcji zapalnej doświadcza 10-30% pacjentów otrzymujących pierwszy wlew bisfosfonianów azotowych. Reakcja ta charakteryzuje się najczęściej przemijającą gorączką z towarzyszącymi bólami mięśni, stawów, głowy i objawami grypopodobnymi. Częstość takiej reakcji zmniejsza się o ponad połowę po każdym kolejnym wlewie; w badaniu HORIZON stwierdzono, że po 3. infuzji wynosi 2,8%.¹⁴ Uważa się, że ta odpowiedź ostrej fazy jest wynikiem produkcji cytokin prozapalnych przez obwodowe limfocyty Tγβ.¹³² Podanie leków przeciwhistaminowych lub leków przeciwgorączkowych przed leczeniem może zmniejszyć częstość występowania i nasilenie objawów u podatnych pacjentów. Czasami korzystne jest zastosowanie glikokortykosteroidów.

Warto mieć świadomość, że względnie rzadkim powikłaniem leczenia bisfosfonianami jest stan zapalny w obrębie oka (zapalenie spojówek, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie nadtwardówki i zapalenie twardówki). Powikłanie to występuje zarówno przy leczeniu doustnym, jak i dożylnym. W największym przeprowadzonym dotychczas badaniu retrospektywnym stwierdzono, że częstość jego występowania u pacjentów leczonych doustnie ryzedronianem wynosi 0,1%. Objawy te ustępują zazwyczaj w ciągu kilku tygodni od odstawienia bisfosfonianów.

Silne bóle mięśniowo-kostne

Choć ulotki informacyjne dołączone do wszystkich doustnych i dożylnych preparatów bisfosfonianowych wymieniają bóle mięśniowo-kostne jako potencjalne działanie niepożądane, amerykańska agencja FDA wydała ostatnio ostrzeżenie zwracające uwagę na możliwość wystąpienia ciężkich, obezwładniających bólów mięśniowo-kostnych w dowolnym czasie od rozpoczęcia leczenia bisfosfonianami.¹³⁴ Taki silny ból mięśniowo-kostny różni się od opi-

sanej powyżej ostrej reakcji zapalnej. Ogółem do końca 2002 r. dla alendronianu i do połowy 2003 r. dla ryzedronianu opisano niespełna 120 takich przypadków.¹³⁵ Obecnie zarówno czynniki ryzyka, jak i zapadalność są nieznane.

Inne potencjalne powikłania leczenia bisfosfonianami

Inne powikłania związane ze stosowaniem doustnych i dożylnych bisfosfonianów zostały dobrze poznane. Podrażnienie błony śluzowej przełyku i nadżerki mogą wystąpić podczas leczenia bisfosfonianami doustnymi, zwłaszcza u pacjentów z chorobą refluksową przełyku lub zwężeniem przełyku. Wystąpienie tych działań niepożądanych można ograniczyć, ściśle przestrzegając zaleceń, zachowując pozycję pionową przez 30 do 60 minut (zależnie od rodzaju preparatu) od zażycia leku, który należy popić pełną szklanką wody, oraz stosując preparaty podawane raz w tygodniu. U pacjentów nietolerujących doustnych preparatów bisfosfonianowych można stosować preparaty dożylne (jak wspomniano powyżej) zatwierdzone przez FDA i niepowodujące podrażnienia błony śluzowej żołądka i przełyku.

Dawkowanie bisfosfonianów i tempo wlewu u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek powinny być dobrane indywidualnie. U pacjentów z klirensiem kreatyniny < 30 ml/min bisfosfoniany należy stosować z dużą ostrożnością; zwłaszcza u chorych leczonych preparatami dożylnymi bisfosfoniany mogą doprowadzić do szybkiego pogorszenia czynności nerek,^{136,137} prawdopodobnie w związku z ich miejscowym nagromadzeniem w nerkach. W przypadku pacjentów z niewydolnością nerek leczonych dożylnie bisfosfonianami należy ocenić czynność nerek przed podaniem leku i po nim. U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek doustne bisfosfoniany rzadko prowadzą do dalszego pogarszania czynności nerek, przypuszczalnie z powodu słabej absorpcji w przewodzie pokarmowym i przez to ograniczonej biodostępności.

Pytania nadal pozostające bez odpowiedzi

Bisfosfoniany były i są stosowane w innych chorobach bez zatwierdzonych przez FDA wskazań do leczenia. Jak już powiedziano, dotyczy to np. dzieci o niskiej masie kostnej, po przebytych złamaniach i przedłużającym się unieruchomieniu. Bisfosfoniany przyjmuje wiele zdrowych kobiet przed menopauzą, z radiograficznymi cechami osteopenii lub osteoporozy bez złamań oraz kobiet po menopauzie jedynie z osteopenią bez złamań. Do czasu, gdy dalsze badania kliniczne nie przyniosą odpowiedzi na ważne pytania kliniczne dotyczące terapii z wymienionych wskazań, należy informować pacjentów, że obecnie brakuje nam danych z kontrolowanych badań klinicznych pozwalających określić korzyści i ryzyko związane z tego typu interwencją farmakologiczną.

Rola wapnia i witaminy D

Mimo starań wielu lekarzy, mających na celu ograniczenie liczby złamań u pacjentów dzięki terapii bisfosfonianami, rola odpowiedniej dawki witaminy D i wapnia zarówno przed rozpoczęciem lecze-

nia bisfosfonianami, jak i po nim jest często niedoceniana. Niedobór witaminy D występuje powszechnie u wielu pacjentów, również tych, którym zaleca się leczenie bisfosfonianami, zwłaszcza wśród osób w podeszłym wieku, których ekspozycja na światło słoneczne jest często ograniczona, dieta uboga, a czynność nerek w pewnym stopniu upośledzona. Zmniejszona ilość witaminy D lub jej niedobór ograniczają wchłanianie z przewodu pokarmowego dostarczającego wapnia, co prowadzi do wtórnej nadczynności przytarczyc i utraty wapnia z tkanki kostnej w celu utrzymania prawidłowego stężenia wapnia we krwi. Zgodnie z tym wśród kobiet w podeszłym wieku cierpiących na osteoporozę utrzymywanie się wtórnej nadczynności przytarczyc osłabia przyrost BMD w lędźwiowym odcinku kręgosłupa w odpowiedzi na podawany cotygodniowo alendronian.¹³⁸ Choć dostępne obecnie dane nie przynoszą konsensusu w kwestii optymalnego stężenia w surowicy 25-hydroksy witaminy D, stężenie ≥ 30 ng/ml (75 nmol/l) jest powszechnie uważane za odpowiednie. Do zatrucia witaminą D dochodzi tylko wówczas, gdy jej stężenie przekracza 150 ng/ml (374 nmol/l).¹³⁹ Pełniejszy przegląd informacji na temat roli witaminy D w utrzymywaniu układu kostnego w stanie zdrowia oraz zalecenia dotyczące uzupełniania niedoborów witaminy D można znaleźć w niedawno opublikowanej znakomitej książce Holicka.¹³⁹

Mimo że wytyczne dotyczące optymalnego stężenia witaminy D zmieniły się zasadniczo i niedostateczna ilość witaminy D lub jej jawny niedobór występują w populacji dużo częściej, niż wcześniej uważano, od czasu ustaleń dokonanych przez panel ekspertów zwołany przez National Institutes of Health w 1994 r. zalecenia co do optymalnej podaży wapnia zmieniono w niewielkim stopniu.¹⁴⁰ Panel ekspertów ustalił, że optymalna podaż wapnia wynosi 1000 mg/24h dla kobiet przed menopauzą i po menopauzie otrzymujących estrogenową terapię zastępczą oraz 1500 mg/24h dla kobiet po menopauzie nieotrzymujących estrogeny. Oszacowano, że mężczyźni < 65 r.ż. wymagają 1000 mg/24h wapnia, a mężczyźni > 65 r.ż. wymagają dawki 1500 mg/24h.¹⁴⁰ Nowsze zalecenia National Osteoporosis Foundation sugerują podaż 1000 mg/24h zarówno dla mężczyzn, jak i kobiet < 50. r.ż. i zwiększenie dawki do 1200 mg po przekroczeniu 50. r.ż.¹⁴¹ Rekomendacje te są zgodne z wydanymi przez Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine.¹⁴² Dalsze rekomendacje dotyczące podaży wapnia u dzieci są wyszczególnione zarówno w wytycznych National Institutes of Health, jak i Institute of Medicine.^{140,142}

Wnioski

Od wprowadzenia bisfosfonianów do praktyki klinicznej leki te zmieniły postępowanie terapeutyczne w wielu chorobach układu kostnego charakteryzujących się nadmierną resorpcją tkanki kostnej. Co za tym idzie, kompetentne i rozsądne stosowanie bisfosfonianów u starannie wybranych pacjentów przynosi niewątpliwy pożytek kliniczny przewyższający ryzyko. Utrzymanie adekwatnej podaży wapnia i witaminy D ma decydujące znaczenie dla wszystkich pacjentów leczonych bisfosfonianami.

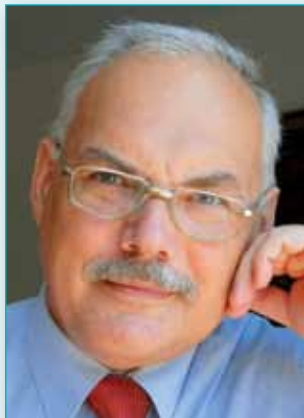
Translated and reproduced with permission from Mayo Clinic Proceedings.

Piśmiennictwo:

- Russell RG. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1068:367-401.
- Fleisch H, Russell RG, Straumann F. Effect of pyrophosphate on hydroxyapatite and its implications in calcium homeostasis. *Nature.* 1966;212(5065):901-903.
- Russell RG, Muhlbauer RC, Bisaz S, et al. The influence of pyrophosphate, condensed phosphates, phosphonates and other phosphate compounds on the dissolution of hydroxyapatite in vitro and on bone resorption induced by parathyroid hormone in tissue culture and in thyroparathyroidectomised rats. *Calcif Tissue Res.* 1970;6(3):183-196.
- Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, et al. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest.* 1999;104(10):1363-1374.
- Plotkin LI, Aguirre JJ, Kousteni S, et al. Bisphosphonates and estrogens inhibit osteocyte apoptosis via distinct molecular mechanisms downstream of extracellular signal-regulated kinase activation. *J Biol Chem.* 2005 Feb 25;280:7317-7325. Epub 2004 Dec 6.
- 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(2):235-242.
- Kavanagh KL, Guo K, Dunford JE, et al. Nitrogen-containing bisphosphonates as antiosteoporosis drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 May 16;103(20):7829-7834. Epub 2006 May 9.
- Hall A. Rho GTPases and the actin cytoskeleton. *Science.* 1998;279(5350):509-514.
- 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(4):581-589.
- Rizzoli R, Greenspan SL, Bone GIII, et al, Alendronate Once-Weekly Study Group. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2002;17(11):1988-1996.
- Brown JP, Kendler DL, McClung MR, et al. The efficacy and tolerability of risenedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2002 Aug;71(2):103-111. Epub 2002 Jun 27.
- Cremer SC, Pillai G, Papapoulos SE. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of bisphosphonates: use for optimisation of intermittent therapy for osteoporosis. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(6):551-570.
- 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(9):653-661.
- Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al, HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356(18):1809-1822.
- Khan SA, Kanis JA, Vasikaran S, et al. Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1997;12(10):1700-1707.
- Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone.* 1996;18(2):75-85.
- Penning-van Beest FJ, Goettsch WG, Erkens JA, et al. Determinants of persistence with bisphosphonates: a study in women with postmenopausal osteoporosis. *Clin Ther.* 2006;28(2):236-242.
- Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, et al. Osteoporosis in Clinical Practice (TOP) Study Group. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2006;17(6):914-921. Epub 2006 Mar 15.
- Yood RA, Emani S, Reed JI, et al. Compliance with pharmacologic therapy for osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2003 Dec;14(12):965-968. Epub 2003 Sep 19.
- 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(8):1013-1022.
- Carr AJ, Thompson PW, Cooper C. Factors associated with adherence and persistence to bisphosphonate therapy in osteoporosis: a cross-sectional survey. *Osteoporos Int.* 2006;17(11):1638-1644. Epub 2006 Aug 1.
- Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, et al. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone.* 2000;27(5):687-694.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al, Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288(3):321-333.
- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al, Fracture Intervention Trial Research Group. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet.* 1996;348(9041):1535-1541.
- Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA.* 1998;280(24):2077-2082.
- Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999;282(14):1344-1352.
- McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med.* 2001;344(5):333-340.
- Liberman UA, Weiss SR, Broll J, et al. Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 1995;333(22):1437-1443.
- Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH III, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int.* 2004 Oct;15(10):792-798. Epub 2004 Apr 8.
- Chesnut IC III, Skag A, Christiansen C, et al. Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2004 Aug;19(8):1241-1249. Epub 2004 Mar 29.
- Riggs BL, Melton LJ III. Bone turnover matters: the raloxifene treatment paradox of dramatic decreases in vertebral fractures without commensurate increases in bone density [editorial]. *J Bone Miner Res.* 2002;17(1):11-14.
- Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al, Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2004;350(12):1189-1199.
- Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med.* 2000;343(9):604-610.
- Finkelstein JS, Leder BZ, Burnett SM, et al. Effects of teriparatide, alendronate, or both on bone turnover in osteoporotic men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Aug;91(8):2882-2887. Epub 2006 May 9.
- Kurland ES, Heller SL, Diamond B, McMahon DJ, Cosman F, Bilezikian JP. The importance of bisphosphonate therapy in maintaining bone mass in men after therapy with teriparatide [human parathyroid hormone(1-34)]. *Osteoporos Int.* 2004 Dec;15(12):992-997. Epub 2004 Jun 3.
- Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al, FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA.* 2006;296(24):2927-2938.
- Delmas PD, McClung MR, Zanchetta JR, et al. Efficacy and safety of risedronate 150 mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone.* 2008 Jan;42(1):36-42. Epub 2004 Jun 3.
- Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al, HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007 Nov 1;357(18):1799-1809. Epub 2007 Sep 17.
- McClung M, Recker R, Miller P, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. *Bone.* 2007 Jul;41(1):122-128. Epub 2007 Mar 24.
- Greenspan SL, Emkey RD, Bone HG, et al. Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2002;137(11):875-883.
- Compston JE, Watts NB. Combination therapy for postmenopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(5):565-569.
- Finkelstein JS, Klibanski A, Schaefer EH, et al. Parathyroid hormone for the prevention of bone loss induced by estrogen deficiency. *N Engl J Med.* 1994;331(24):1618-1623.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;344(19):1434-1441.
- Cosman F, Nieves J, Zion M, et al. Daily and cyclic parathyroid hormone in women receiving alendronate. *N Engl J Med.* 2005;353(6):566-575.
- Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al, PaTH Study Investigators. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2003 Sep 25;349(13):1207-1215. Epub 2003 Sep 20.
- Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2003 Sep 25;349(13):1216-1226. Epub 2003 Sep 20.
- Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP, et al. Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(6):2129-2134.
- Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, et al. PaTH Study Investigators. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med.* 2005;353(6):555-565.
- Curtis JR, Westfall AO, Allison J, et al. Challenges in improving the quality of osteoporosis care for long-term glucocorticoid users: a prospective randomized trial. *Arch Intern Med.* 2007;167(6):591-596.
- de Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, et al, STOP Investigators. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2006;355(7):675-684.
- van Staa TP, Geusens P, Zhang B, et al. Individual fracture risk and the cost-effectiveness of bisphosphonates in patients using oral glucocorticoids. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Mar;46 (3):460-466. Epub 2006 Aug 9.
- Boutsen Y, Jamart J, Esselinckx Wet al. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intermittent intravenous pamidronate: a randomized trial. *Calcif Tissue Int.* 1997;61(4):266-271.

53. Ringe JD, Dorst A, Faber H, et al. Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study. *Osteoporos Int.* 2003 Oct;14(10):801-807. Epub 2003 Aug 28.
54. Krieg MA, Seydoux C, Sandini L, et al. Intravenous pamidronate as treatment for osteoporosis after heart transplantation: a prospective study. *Osteoporos Int.* 2001;12(2):112-116.
55. Coco M, Glicklich D, Faugere MC, et al. Prevention of bone loss in renal transplant recipients: a prospective, randomized trial of intravenous pamidronate. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(10):2669-2676.
56. Aris RM, Lester GE, Renner JB, et al. Efficacy of pamidronate for osteoporosis in patients with cystic fibrosis following lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(3)(pt 1):941-946.
57. Grotz W, Nagel C, Poeschel D, et al. Effect of ibandronate on bone loss and renal function after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12 (7):1530-1537.
58. Giannini S, D'Angelo A, Carraro G, et al. Alendronate prevents further bone loss in renal transplant recipients. *J Bone Miner Res.* 2001;16(11):2111-2117.
59. Tauchmanova L, Ricci P, Serio B, et al. Short-term zoledronic acid treatment increases bone mineral density and marrow clonogenic fibroblast progenitors after allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Feb;90(2):627-634. Epub 2004 Nov 16.
60. Grigg AP, Shuttleworth P, Reynolds J, et al. Pamidronate reduces bone loss after allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Oct;91(10):3835-3843. Epub 2006 Jul 11.
61. D'Souza AB, Grigg AP, Szer J, et al. Zoledronic acid prevents bone loss after allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. *Intern Med J.* 2006;36(9):600-603.
62. Yao S, McCarthy PL, Dunford LM, et al. High prevalence of early-onset osteopenia/osteoporosis after allogeneic stem cell transplantation and improvement after bisphosphonate therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2008 Feb;41(4):393-398. Epub 2007 Nov 12.
63. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2028-2039.
64. Gilchrist NL, Frampton CM, Acland RH, et al. Alendronate prevents bone loss in patients with acute spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Apr;92(4):1385-1390. Epub 2007 Jan 16.
65. Nance PW, Schryvers O, Leslie W, et al. Uebelhart D. Intravenous pamidronate attenuates bone density loss after acute spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999;80(3):243-251.
66. Venesmaa PK, Kroger HP, Miettinen HJ, et al. Alendronate reduces periprosthetic bone loss after uncemented primary total hip arthroplasty: a prospective randomized study. *J Bone Miner Res.* 2001;16(11):2126-2131.
67. Yamasaki S, Masuhara K, Yamaguchi K, et al. Risedronate reduces postoperative bone resorption after cementless total hip arthroplasty. *Osteoporos Int.* 2007 Jul;18(7):1009-1015. Epub 2007 Feb 15.
68. Whyte MP. Paget's disease of bone. *N Engl J Med.* 2006;355(6):593-600.
69. Siris E, Weinstein RS, Altman R, et al. Comparative study of alendronate versus etidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(3):961-967.
70. Siris ES, Chines AA, Altman RD, et al. Risedronate in the treatment of Paget's disease of bone: an open label, multicenter study. *J Bone Miner Res.* 1998;13(6):1032-1038.
71. Siris ES. Perspectives: a practical guide to the use of pamidronate in the treatment of Paget's disease. *J Bone Miner Res.* 1994;9(3):303-304.
72. Reid IR, Miller P, Lyles K, et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med.* 2005; 353(9):898-908.
73. Body JJ. Treatment and prevention of bone metastases and myeloma in bone disease. In: Favus MJ, ed. *Primer on the Metabolic Diseases and Disorders of Mineral Metabolism.* 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2006:383-390.
74. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, et al. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. Efficacy of pamidronate in reducing complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. *N Engl J Med.* 1996;335(24):1785-1791.
75. Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, et al. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. *J Clin Oncol.* 1998;16(6):2038-2044.
76. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo-controlled trials. *Cancer.* 2000;88(5):1082-1090.
77. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer.* 2004;100(12):2613-2621.
78. Clemons MJ, Dranitsaris G, Ooi WS, et al. Phase II trial evaluating the palliative benefit of second-line zoledronic acid in breast cancer patients with either a skeletal-related event or progressive bone metastases despite first-line bisphosphonate therapy. *J Clin Oncol.* 2006 Oct 20;24(30):4895-4900. Epub 2006 Sep 25.
79. Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer MR, et al, MF 4265 Study Group. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol.* 2003;14(9):1399-1405.
80. Body JJ, Diel IJ, Bell R, et al. Oral ibandronate improves bone pain and preserves quality of life in patients with skeletal metastases due to breast cancer. *Pain.* 2004;111(3):306-312.
81. Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomized, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer.* 2004;90(6):1133-1137.
82. Powles T, Paterson S, Kanis JA, et al. Randomized, placebo-controlled trial of clodronate in patients with primary operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2002;20(15):3219-3224.
83. Khan MN, Khan AA. Cancer treatment-related bone loss: a review and synthesis of the literature. *Curr Oncol.* 2008;15(suppl 1):S30-S40.
84. Gnant MF, Mlineritsch B, Luschin-Ebengreuth G, et al. Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2007 Mar 1;25(7):820-828. Epub 2006 Dec 11.
85. Confavreux CB, Fontana A, Guastalla JP, et al. Estrogen-dependent increase in bone turnover and bone loss in postmenopausal women with breast cancer treated with anastrozole: prevention with bisphosphonates. *Bone.* 2007 Sep;41(3):346-352. Epub 2007 Jun 16.
86. Garnero P, Buchs N, Zekri J, et al. Markers of bone turnover for the management of patients with bone metastases from prostate cancer. *Br J Cancer.* 2000;82(4):858-864.
87. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al, Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(19):1458-1468.
88. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al, Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(11):879-882.
89. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2001;345(13):948-955.
90. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(9):1038-1042.
91. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol.* 2003;169(6):2008-2012.
92. Ishizaka K, Machida T, Kobayashi S, et al. Preventive effect of risedronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Int J Urol.* 2007;14(12):1071-1075.
93. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al, Myeloma Aredia Study Group. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. *N Engl J Med.* 1996;334:488-493.
94. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, et al. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases [published correction appears in *Cancer.* 2001;91(10):1956]. *Cancer.* 2001;91(7):1191-1200.
95. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J.* 2001;7(5):377-387.
96. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, et al, American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2002;20(17):3719-3736.
97. Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, et al. Mayo Clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(8):1047-1053.
98. Durie BGM. Use of bisphosphonates in multiple myeloma: IMWG response to Mayo Clinic consensus statement [letter]. *Mayo Clin Proc.* 2007; 82(4):516-517.
99. Lipton A, Zheng M, Seaman J. Zoledronic acid delays the onset of skeletal-related events and progression of skeletal disease in patients with advanced renal cell carcinoma. *Cancer.* 2003;98(5):962-969.
100. Glorieux FH. Experience with bisphosphonates in osteogenesis imperfecta. *Pediatrics.* 2007;119(suppl 2):S163-S165.
101. Rauch F, Travers R, Plotkin H, Glorieux FH. The effects of intravenous pamidronate on the bone tissue of children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *J Clin Invest.* 2002;110(9):1293-1299.
102. Cho TJ, Choi IH, Chung CY, Yoo WJ, Park MS, Park YK. Efficacy of oral alendronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop.* 2005;25(5):607-612.
103. DiMeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res.* 2006 Jan;21(1):132-140. Epub 2005 Oct 17.
104. Akcay T, Turan S, Guran T, Bereket A. Alendronate treatment in children with osteogenesis imperfecta. *Indian Pediatr.* 2008;45(2):105-109.
105. Zeitlin L, Fassier F, Glorieux FH. Modern approach to children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Orthop B.* 2003;12(2):77-87.
106. Munns CF, Rauch F, Travers R, Glorieux FH. Effects of intravenous pamidronate treatment in infants with osteogenesis imperfecta: clinical and histomorphometric outcome. *J Bone Miner Res.* 2005 Jul;20(7):1235-1243. Epub 2005 Feb 21.
107. Ward L, Tricco AC, Phuong P, et al. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(4):CD005324.
108. Bachrach LK. Consensus and controversy regarding osteoporosis in the pediatric population. *Endocr Pract.* 2007;13(5):513-520.

109. Papapoulos SE, Cremers SC. Prolonged bisphosphonate release after treatment in children [letter]. *N Engl J Med.* 2007;356(10):1075-1076.
110. Munns CF, Rauch F, Ward L, Glorieux FH. Maternal and fetal outcome after long-term pamidronate treatment before conception: a report of two cases. *J Bone Miner Res.* 2004 Oct;19(10):1742-1745. Epub 2004 Jul 21.
111. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws [published correction appears in *Ann Intern Med.* 2006; 145(3):235]. *Ann Intern Med.* 2006;144(10):753-761.
112. Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica.* 2006 Jul;91(7):968-971. Epub 2006 Jun 1.
113. Corso A, Varettoni M, Zappasodi P, et al. A different schedule of zoledronic acid can reduce the risk of the osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Leukemia.* 2007 Jul;21(7):1545-1548. Epub 2007 Apr 5.
114. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research [editorial]. *J Bone Miner Res.* 2007;22(10):1479-1491.
115. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(11):1567-1575.
116. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8580-8587.
117. Tosi P, Zamagni E, Cangini D, et al. Osteonecrosis of the jaws in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with zoledronic acid and thalidomide-dexamethasone [letter]. *Blood.* 2006;108(12):3951-3952.
118. Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw—do bisphosphonates pose a risk? *N Engl J Med.* 2006;355(22):2278-2281.
119. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic [letter]. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(9):1115-1117.
120. Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. Alendronate and atrial fibrillation [letter]. *N Engl J Med.* 2007;356(18):1895-1896.
121. Heckbert SR, Li G, Cummings SR, et al. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Intern Med.* 2008;168(8):826-831.
122. Sorensen HT, Christensen S, Mehnert F, et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ.* 2008 Apr 12;336(7648):813-816. Epub 2008 Mar 11.
123. Karam R, Camm J, McClung M. Yearly zoledronic acid in postmenopausal osteoporosis [letter]. *N Engl J Med.* 2007;357(7):712-713.
124. Burr DB, Miller L, Grynpas M, et al. Tissue mineralization is increased following 1-year treatment with high doses of bisphosphonates in dogs. *Bone.* 2003;33(6):960-969.
125. Chapurlat RD, Arlot M, Burc-Pichat B, et al. Microcrack frequency and bone remodeling in postmenopausal osteoporotic women on long-term bisphosphonates: a bone biopsy study. *J Bone Miner Res.* 2007;22(10):1502-1509.
126. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Mar;90(3):1294-1301. Epub 2004 Dec 14.
127. Armamento-Villareal R, Napoli N, Panwar V, et al. Suppressed bone turnover during alendronate therapy for high-turnover osteoporosis [letter]. *N Engl J Med.* 2006;355(19):2048-2050.
128. Whitson HE, Lobaugh B, Lyles KW. Severe hypocalcemia following bisphosphonate treatment in a patient with Paget's disease of bone. *Bone.* 2006 Oct;39(4):954-958. Epub 2006 Jun 12.
129. Jones SG, Dolan G, Lengyel K, et al. Severe increase in creatinine with hypocalcaemia in thalidomide-treated myeloma patients receiving zoledronic acid infusions [letter]. *Br J Haematol.* 2002;119(2):576-577.
130. Mishra A, Wong L, Jonklaas J. Prolonged, symptomatic hypocalcemia with pamidronate administration and subclinical hypoparathyroidism. *Endocrine.* 2001;14(2):159-164.
131. Maalouf NM, Heller HJ, Odvina CV, et al. Bisphosphonate-induced hypocalcemia: report of 3 cases and review of literature. *Endocr Pract.* 2006;12(1):48-53.
132. Hewitt RE, Lissina A, Green AE, et al. The bisphosphonate acute phase response: rapid and copious production of proinflammatory cytokines by peripheral blood gd T cells in response to aminobisphosphonates is inhibited by statins. *Clin Exp Immunol.* 2005; 139(1):101-111.
133. Barrera BA, Wilton L, Harris S, et al. Prescription-event monitoring study on 13,164 patients prescribed risedronate in primary care in England. *Osteoporos Int.* 2005 Dec;16(12):1989-1998. Epub 2005 Aug 31.
134. US Food and Drug Administration. Information on bisphosphonates (marketed as Actonel, Actonel+Ca, Aredia, Boniva, Didronel, Fosamax, Fosamax+D, Reclast, Skelid, and Zometa). January 7, 2008. http://ovha.vermont.gov/forproviders/f3a_fda_gov_cder_drug_info_page_bisphosphonates_default.pdf. Accessed July 18, 2008.
135. Wysowski DK, Chang JT. Alendronate and risedronate: reports of severe bone, joint, and muscle pain [letter]. *Arch Intern Med.* 2005;165(3):346-347.
136. Smetana S, Michlin A, Rosenman E, et al. Pamidronate-induced nephrotoxic tubular necrosis—a case report. *Clin Nephrol.* 2004;61(1):63-67.
137. Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid [letter]. *N Engl J Med.* 2003(17);349:1676-1679.
138. Barone A, Giusti A, Pioli G, et al. Secondary hyperparathyroidism due to hypovitaminosis D affects bone mineral density response to alendronate in elderly women with osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(5):752-757.
139. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-281.
140. National Institutes of Health. Optimal calcium intake. NIH Consens Statement. 1994;12(4):1-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat4.chapter.13595>. Accessed July 18, 2008.
141. National Osteoporosis Foundation's Updated Recommendations for Calcium and Vitamin D Intake; July 26, 2007. http://216.247.61.108/prevention/calcium_and_vitaminD.htm. Accessed July 18, 2008.
142. Dietary Reference Intakes (DRIs): Summary Tables; 2004.



Komentarz:
dr med. Waldemar Misiorowski
Klinika Endokrynologii CMKP,
Warszawa

Od czasu pierwszej publikacji Herberta Fleisha (1968), poświęconej ocenie wpływu etydronianu na metabolizm wapniowy, bisfosfoniany stały się podstawowymi lekami w terapii metabolicznych chorób kości przebiegających z nasiloną resorpcją, takich jak osteoporoza, choroba Page'ta, hiperkalcemia nowotworowa czy przerzuty nowotworowe. W większości tych wskazań skuteczność bisfosfonianów

została dobrze udokumentowana na podstawie wyników badań klinicznych.

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z randomizacją wykazano, że wszystkie bisfosfoniany zawierające azot powodują zbliżoną redukcję ryzyka względnego złamań kręgow. Nie wielkie różnice dotyczące redukcji względnego ryzyka złamań biodra lub złamań pozakręgowych są trudne do porównania, głównie ze względu na istotne różnice w wyjściowej charakterystyce pacjentek oraz w liczbie kobiet, które zakończyły przed czasem udział w badaniu i wydają się mieć znikome znaczenie kliniczne. Co więcej, wyniki najnowszych długoterminowych badań obserwacyjnych, prowadzonych na podstawie dokumentacji pochodzącej z dużych instytucji ubezpieczeniowych, wykazują zbliżoną bezwzględną częstość złamań kręgow i złamań pozakręgowych u kobiet przyjmujących raz w tygodniu alendronian v. raz w tygodniu ryzedronian; oraz pomiędzy leczonymi raz na tydzień alendronianem lub ryzedronianem v. raz na miesiąc ibandronianem. Wydaje się więc, że zasadnicze różnice pomiędzy poszczególnymi bisfosfonianami polegają głównie na sposobach ich stosowania, z czym łączy się: wygoda leczenia, przestrzeganie zaleceń prawidłowo-

wego przyjmowania leku (*compliance*) i wytrwałość w leczeniu (*persistance*). Leczenie doustne raz w miesiącu wydaje się więc znacznie lepiej akceptowane niż stosowanie leku raz w tygodniu, które z kolei jest lepsze niż konieczność codziennego przyjmowania leku. Dzięki możliwości dożylnego stosowania bisfosfonianów (ibandronian 3 mg co 3 miesiące, kwas zoledronowy 5 mg raz w roku) leki te można obecnie podawać pacjentom, u których bisfosfoniany doustne są przeciwwskazane ze względu na objawy nietolerancji ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego, patologię przewodu pokarmowego, przewlekłe unieruchomienie (w wyniku złamań kręgosłupa czy biodra, ale także np. po udarach mózgu) lub zespoły otępienne, uniemożliwiające systematyczne przyjmowanie leków doustnych. Leczenie bisfosfonianami podawanymi dożylnie zapewnia pełną dostępność biologiczną podawanej dawki leku i 100% utrzymywanie się chorego w leczeniu (*adherence-to-therapy*). Kwas zoledronowy jest ponadto pierwszym (i jedynym) lekiem stosowanym w osteoporozie, w przypadku którego wykazano znamienne zmniejszenie śmiertelności w grupie chorych po osteoporotycznym złamaniu biodra.

Bisfosfoniany są uznawane za leczenie z wyboru w zapobieganiu złamaniom osteoporotycznym u kobiet po menopauzie i starszych mężczyzn po przebytych wcześniej złamaniach kręgosłupów lub biodra oraz u chorych z wysokim, 10-letnim prawdopodobieństwem złamania, zwłaszcza z zaawansowaną utratą masy kostnej lub wysoką aktywnością markerów obrotu kostnego. Należy podkreślić, że dotychczas nie potwierdzono skuteczności bisfosfonianów u pacjentów z osteopenią.

Do praktyki onkologicznej bisfosfoniany wkroczyły pierwotnie ze względu na swoje właściwości antyresorpcyjne, znajdując zastosowanie w zwalczaniu hiperkalcemii nowotworowej, oraz w zapobieganiu i leczeniu powikłań kostnych w konsekwencji przerzutów nowotworowych. Obecnie coraz większe zainteresowanie budzi jednak bezpośrednie działanie przeciw nowotworowe bisfosfonianów. Do niedawna na działanie takie wskazywały wyniki badań doświadczalnych dokumentujące powodowane przez bisfosfoniany zaburzenia cyklu komórkowego i indukcję apoptozy oraz działanie przeciwinwazyjne, przeciwmigacyjne i hamowanie angiogenezy w hodowlach komórek nowotworowych *in vitro*. Obecnie publikowane wyniki badań klinicznych wskazują, że dotęczenie bisfosfonianów do tradycyjnego leczenia przeciwnowotworowego zmniejsza dynamikę procesu nowotworowego i wydłuża czas wolny od wznowy, a nawet czas przeżycia.

Bisfosfoniany są z reguły dobrze tolerowane. Najczęściej zgłaszane objawy niepożądane dotyczą górnego odcinka przewodu pokarmowego i wynikają głównie z nieprzestrzegania zasad stosowania doustnego tych leków. W badaniach klinicznych częstość dolegliwości dyspeptycznych w grupach leczonych aktywnie i w grupach placebo była bardzo zbliżona, jednak w praktyce zgaga i bóle brzucha nadal stanowią znaczącą przyczynę rezygnacji z terapii. Na podstawie analizy dostępnych danych, pochodzących zarówno z badań klinicznych, jak i od ubezpieczycieli, związek leczenia bisfosfonianami z migotaniem przedsionków został uznany przez FDA za całkowicie przypadkowy.¹ Problem martwicy kości szczęk dotyczy w praktyce jedynie chorych z nowotworami, a jego etiologia i związek przyczynowy ze stosowaniem wysokich dawek bisfosfonianów dożylnie nie jest do końca udokumentowany. Mimo to pacjentów podejmujących leczenie bisfosfonianami należy uczyć na konieczność prawidłowej higieny jamy ustnej, chociaż zalecanie pełnej sanacji zębów jako warunku rozpoczęcia terapii wydaje się nieuzasadnione. Ryzyko „zamrożenia” kości i wynikających z tego patologicznych, niegojących się złamań jest znikome. Podobnie jak w przypadku martwicy kości szczęk leczenie aminobisfosfonianami stanowi tu prawdopodobnie tylko jeden z czynników patologicznych w złożonej etiologii tego zjawiska.

Należy podkreślić, że pomimo entuzjazmu autora dowody na skuteczność i bezpieczeństwo leczenia bisfosfonianami dzieci i młodych dorosłych, zwłaszcza kobiet w okresie rozrodczym, są niedostateczne. Poza wskazaniami onkologicznymi wszystkie bisfosfoniany są rejestrowane do stosowania u kobiet po menopauzie, żaden lek z tej grupy nie został zarejestrowany do stosowania u dzieci, a tylko niektóre uzyskały rejestrację do leczenia osteoporozy u mężczyzn. Wpływ bisfosfonianów na rozwój płodu pozostaje nieznanym, a uwzględniając wieloletni czas półtrwania (a więc i uwalniania) bisfosfonianów związanych z kością, nieznanym jest także minimalny czas zaprzestania leczenia konieczny do zapewnienia bezpieczeństwa ciąży. Wszystko to powoduje, że w powyższych sytuacjach bisfosfoniany powinny się stosować z ogromną ostrożnością i jedynie w wyspecjalizowanych ośrodkach klinicznych.

Piśmiennictwo:

1. FDA home page, 18 listopada 2008: <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm/bisphosphonates2>.