

Do leków, które są stosowane w leczeniu nowotworowych zmian w kościach należą dwufosfoniany. Są one strukturalnymi analogami pirofosforanów, charakteryzującymi się obecnością wiązania P-C-P (fosfor-węgiel-fosfor). Pirofosforany cechują się obecnością wiązania P-O-P (fosfor-tlen-fosfor). Zastąpienie atomu węgla atomem tlenu zapobiega działaniu pirofosfatazy na dwufosfoniany i zapewnia zdolność przyłączania się cząsteczki dwufosfonianu do zmineralizowanej macierzy kości, co prowadzi do hamowania osteolizy. W zależności od budowy chemicznej wyróżnia się dwufosfoniany, zawierające w swojej cząsteczce atom azotu i dwufosfoniany pozbawione atomu azotu, co wpływa w istotny sposób na mechanizm ich działania na poziomie cząsteczkowym. Obecnie wprowadzono już 3 generacje dwufosfonianów, które różnią się między sobą siłą działania antyresorpcyjnego na kości. W ostatnich latach zostało zsyntetyzowanych ok. 10 nowych dwufosfonianów. Są one przedmiotem badań nad ich zastosowaniem w klinice. Poza badaniami nad zastosowaniem dwufosfonianów w leczeniu hiperkalcemii czy zmian osteolitycznych powstałych na skutek rozrostu nowotworowego w kościach, prowadzone są badania oceniające zastosowanie dwufosfonianów w innych pierwotnych chorobach kości, takich jak: osteogenesis imperfecta, choroba Pageta czy osteoporoza. W artykule przedstawiono wiadomości dotyczące nowych dwufosfonianów już zarejestrowanych w Polsce, jak zoledronian, a także dwufosfonianów dotychczas w Polsce jeszcze niezarejestrowanych.

Słowa kluczowe: nowe dwufosfoniany, przerzuty do kości, osteoliza, osteoporoza, choroba Pageta, hiperkalcemia, osteogenesis imperfecta.

Nowe dwufosfoniany w leczeniu nowotworowych zmian w kościach

New bisphosphonates in the treatment of cancer bone lesions

Grzegorz Charliński, Wiesław Wiktor Jędrzejczak

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna w Warszawie

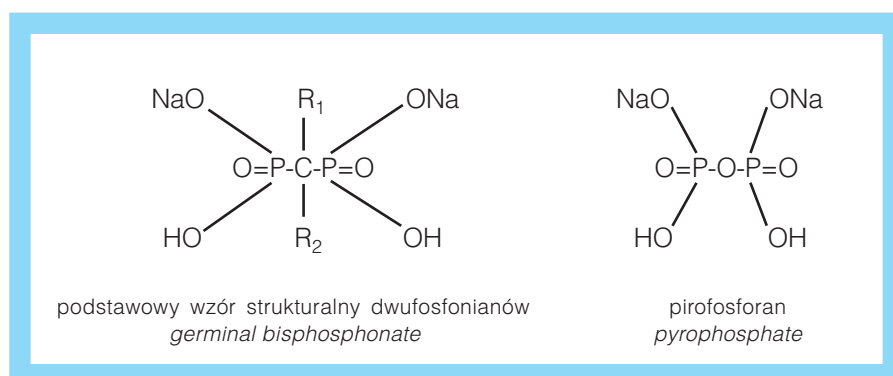
WSTĘP

Istotnym problemem występującym u chorych onkologicznych jest występowanie przerzutów nowotworowych do kości. Obecność przerzutów nowotworowych do kości może przejawiać się silnymi bólami kostnymi i patologicznymi złamaniami kości, a w badaniach biochemicznych u 2-12 proc. chorych stwierdzana jest hiperkalcemia. Do nowotworów litych, które najczęściej przerzucają do kości należy rak piersi i rak gruczołu krokowego. Natomiast nowotworem krwi, który najczęściej powoduje zmiany w kościach jest szpiczak mnogi. W leczeniu zmian kostnych, które powstały w następstwie procesu nowotworowego, a także w leczeniu chorób pierwotnych kości, jak choroba Pageta czy osteoporoza, znalazły zastosowanie dwufosfoniany.

Obok dobrze znanych w Polsce leków z grupy dwufosfonianów, takich jak alendronian, klodronian, pamidronian czy ostatnio zarejestrowany zoledronian, w ostatnich latach zsyntetyzowano na świecie ok. 10 nowych dwufosfonianów. W pracy przedstawiono wiadomości dotyczące stosowania tych dwufosfonianów, które jeszcze nie są zarejestrowane w Polsce, a także najnowsze wiadomości dotyczące tych dwufosfonianów, które już posiadają taką rejestrację.

Pierwsze prace nad dwufosfonianami pochodzą jeszcze z 1865 r. [1]. W roku 1897 zsyntetyzowano pierwszy dwufosfonian – etidronian (ryc. 1.).

Dwufosfoniany są strukturalnymi analogami pirofosforanów i charakteryzują się obecnością wiązania



Ryc. 1. Wzory chemiczne pirofosforanu i dwufosfonianów
Fig. 1. Chemical structure of pyrophosphate and bisphosphonates

Bisphosphonates belong to compounds useful in the treatment of skeleton-related manifestations of malignancy. They are pyrophosphate analogues which are characterized by the presence of P-C-P (phosphor-coal-phosphor) structural bond. The pyrophosphates are characterized by the presence of P-O-P (phosphor-oxygen-phosphor) bond. Replacement of the coal atom by the oxygen atom prevents chemical and enzymatic hydrolysis and ensures the ability of bisphosphonate's molecule to attach to organic matrix. When bound, it inhibits osteolysis. Based on the chemical structure, bisphosphonates are divided into those that include the nitrogen atom and those that do not. This in turn results in a different molecular mechanism of action. Nowadays, there are three generations of bisphosphonates known, which have different power of anti-resorptive action on bones. About 10 new bisphosphonates have been synthesized during the last few years. They are subject to clinical trials concerning their use in clinical practice. Besides evidence on the use of bisphosphonates in the treatment of cancer bone metastases and reduction of hypercalcemia, there are also data that may suggest their usefulness in other bone diseases such as osteogenesis imperfecta, Paget's disease and osteoporosis. This review concerns new bisphosphonates, both already registered and not registered in Poland.

Key words: new bisphosphonates, bone metastases, osteolysis, osteoporosis, Paget's disease, hypercalcemia, osteogenesis imperfecta.

Tab. 1. Budowa chemiczna dwufosfonianów
Table 1. Chemical structure of bisphosphonates

Generacja/Nazwa międzynarodowa leku		Nazwa chemiczna leków	
I generacja	związki niezawierające atomu azotu w cząsteczce	klodronian tiludronian etidronian	dichlorometylideno-dwufosfonian 4-chlorofenylthio-metylen-dwufosfonian 1-hydroksyetylideno-dwufosfonian
	związki zawierające atom azotu wbudowany do alifatycznego łańcucha bocznego	olpadronian neridronian inkadronian ibandronian pamidronian	3-dimetylamino-1-hydroksypropylideno-dwufosfonian 6-amino-1-hydroksyheksylideno-dwufosfonian [[cykloheptylamino]-metylen]-dwufosfonian [1-hydroksy-3-(metylpentylamino)propylideno]-dwufosfonian (3-amino-1-hydroksypropylideno)-dwufosfonian
	związki zawierające jeden lub dwa atomy azotu zlokalizowane w heterocyklicznym pierścieniu bocznym	alendronian zoledronian risedronian minodronian	(4-amino-1-hydroksybutylideno)-dwufosfonian 1-hydroksy-2-(1H-imidazole-1-yl)etylideno-dwufosfonian 1-hydroksy-2-(3-pyridynyl)-etylideno-dwufosfonian 1-hydroksy-2-imidazo-(1, 2)pyridin-3yletylidene-dwufosfonian

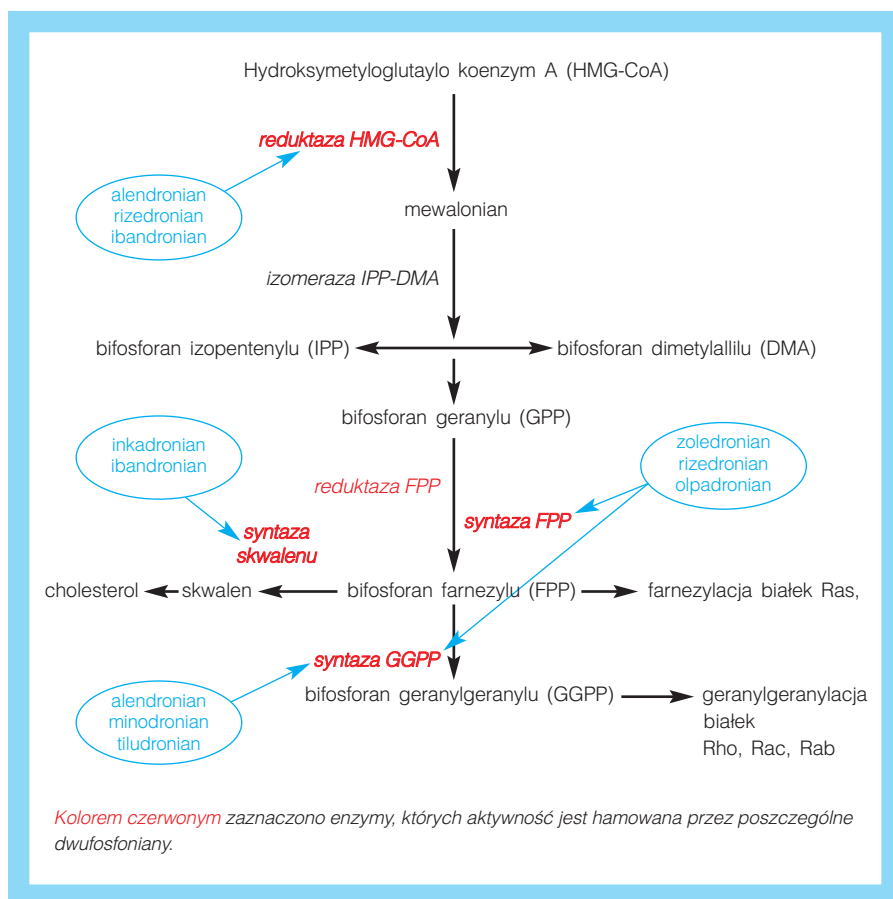
P-C-P (fosfor-węgiel-fosfor). Pirofosforany charakteryzują się obecnością wiązania P-O-P (fosfor-tlen-fosfor). Podstawienie atomu węgla w miejsce atomu tlenu zapobiega działaniu pirofosfatazy na dwufosfoniany, a także zapewnia zdolność przyłączania się cząsteczki dwufosfonianu do zmineralizowanej macierzy kości, co prowadzi do hamowania osteolizy. Stosowane dwufosfoniany różnią się między sobą budową chemiczną, tzn. obecnością podstawników w cząsteczce, a także siłą działania. Obecnie wyróżnia się 3 generacje dwufosfonianów, których przedstawiciele zostaną po kolei omówieni (tab. 1.).

MECHANIZM DZIAŁANIA DWUFOSFONIANÓW

Podstawowym mechanizmem działania dwufosfonianów jest wiązanie jonów wapnia i deponowanie ich w miejscach zwiększonego obrotu kostnego oraz zahamowanie procesów przebudowy kości poprzez zmniejszenie powierzchni resorpcji. Wiążą się one z substancją mineralną kości w procesie osteolizy [2]. Dwufosfoniany ze względu na budowę i mechanizm działania należą do dwóch grup: dwufosfonianów bezazotowych i aminodwufosfonianów. Dwufosfoniany niezawierające w swojej czą-

steczce atomu azotu (m.in. klodronian, etidronian, tiludronian) są metabolizowane przez osteoklasty do cytotoksycznych analogów ATP, które hamują zużycie tlenu w mitochondriach, a w konsekwencji blokują wszystkie procesy komórkowe zależne od ATP [3]. Dwufosfoniany, które zawierają w swojej cząsteczce atom azotu lub resztę aminową (m.in. pamidronian, alendronian, ibandronian, risedronian, zoledronian), poprzez blokowanie przemian mawalonianu hamują syntazę dwufosforanu farnezyli, co prowadzi do zahamowania potranslacyjnej modyfikacji białek wiążących GTP. Hamowanie GTP-az typu RHO, RAC, RAB powoduje zaburzenia w cytoszkielecie osteoklastów i przyspiesza ich apoptozę [4] (ryc. 2.).

Do hamowania aktywności osteoklastów dochodzi na drodze blokowania kinazy tyrozynowej, zmiany cytoszkieletu osteoklastów i blokowania funkcji pompy protonowej. Wydaje się, że dwufosfoniany pośrednio działają na osteoblasty, przerywając produkcję cytokin działających miejscowo w procesie osteoklastogenezy, a także zmniejszają liczbę osteoklastów poprzez hamowanie ich powstawania z komórek prekursorowych. Niektóre dwufosfoniany (pamidronian, zoledronian) wywierają bezpośredni wpływ na proliferację i różnicowa-



Ryc. 2. Szlak przemian mewalonianu
Fig. 2. The mevalonate pathway

nie się osteoblastów płodowych przez zwiększenie produkcji białek kolagenu I i tkanki kostnej. Poszczególne dwufosfoniany różnią się aktywnością oraz efektami działania, np. etidronian ma największy wpływ na mineralizację tkanki kostnej, a aminodwufosfoniany wykazują największy wpływ hamujący na resorpcję kości.

Dwa różne mechanizmy działania dwufosfonianów prowadzą do przebudowy kości w następnym:

- ▶ zahamowania czynności i indukcji apoptozy osteoklastów, makrofagów i przerzutowych komórek nowotworowych,

- ▶ hamowania adhezji komórek raka piersi, raka gruczołu krokowego do tkanki kostnej,
- ▶ hamowania angiogenezy,
- ▶ blokowania produkcji cytokin takich, jak IL-1 i IL-6 (tab. 2.).

DROGA PODANIA DWUFOSFONIANÓW

Dwufosfoniany mogą być podawane drogą dożylną i/lub doustną. Podawane drogą doustną wchłaniają się z przewodu pokarmowego jedynie w ok. 1 proc. Około 20 proc. wchłoniętej dawki leku podanego drogą doustną i ok. 50–70 proc. wchłoniętej dawki leku podanego

drogą dożylną gromadzi się w tkance kostnej. Wydalanie dwufosfonianów odbywa się przez nerki. Okres półtrwania w surowicy ($t_{1/2}$) wynosi 0,8–1,8 godz.

WSKAZANIA DO STOSOWANIA DWUFOSFONIANÓW

Klasycznym wskazaniem do stosowania dwufosfonianów jest hiperkalcemia. Drugim klasycznym wskazaniem do stosowania dwufosfonianów jest leczenie przerzutów nowotworowych do kości; trzecim – leczenie osteoporozy. Obecnie prowadzone są badania kliniczne nad zastosowaniem dwufosfonianów w innych chorobach kości, m.in. w chorobie Pageta, *osteogenesis imperfecta*, a także w reumatoidalnym zapaleniu stawów.

DWUFOSFONIANY I GENERACJI

Etidronian

Co prawda niniejsze opracowanie dotyczy stosowania nowych dwufosfonianów w leczeniu nowotworowych zmian w kościach, ale z powodu powszechnie przyjętej zasady porównywania siły działania dwufosfonianów do etidronianu, poniżej zamieszczono informacje o tym leku, jako o punkcie odniesienia. W pierwszych badaniach klinicznych nad zastosowaniem etidronianu w chorobach kości zaobserwowano, że stosowany w dawce 20 mg/kg znacznie zmniejsza obrót kostny, ale także może hamować mineralizację kości [5]. W badaniach randomizowanych z podwójnie ślepą próbą u chorych na osteoporozę stosowano etidronian w dawce 400 mg dziennie przez 2 tyg., co 3 mies. przez 3–7 lat. Stwierdzono zwiększenie gęstości mineralnej kości w kręgosłupie o 5,3 proc., a zwiększenie masy kostnej obserwowano pomiędzy 5. a 7. rokiem leczenia. Po 4 latach leczenia obserwowano zmniejszenie ryzyka nowych złamań kości u chorych na osteoporozę z wcześniej przebytymi złamaniami kości. Wykazano, że długotrwałe leczenie (4–7 lat) etidronia-

Tab. 2. Porównanie hamującego wpływu dwufosfonianów na resorpcję kości u szczurów
Table 2. Comparison of the inhibitory effect of some bisphosphonates on bone resorption in the rat

Hamowanie resorpcji kości Inhibition of bone resorption					
~1 x	~10 x	~100 x	>100–<1 tys. x	>1 tys.–<10 tys. x	>10 tys. x
etidronian	kłodronian tiludronian	neridronian pamidronian	alendronian inkadronian olpadronian	ibandronian risedronian	minodronian zoledronian

nem chorych na osteoporozę po menopauzie zmniejsza obrót kostny do wartości sprzed menopauzy. Nie obserwowano działań niepożądanych w trakcie stosowanego leczenia [6–11]. Etidronian jest skuteczny w leczeniu hiperkalcemii spowodowanej przerzutami nowotworowymi do kości. W wieloośrodkowym randomizowanym badaniu Singer i wsp. stwierdzili szybką normalizację stężenia wapnia w surowicy krwi u chorych z hiperkalcemią w przebiegu przerzutów nowotworowych do kości po leczeniu etidronianem *i.v.* [12]. Równie skuteczne u chorych z hiperkalcemią w przebiegu przerzutów nowotworowych do kości okazało się stosowanie etidronianu w dawce 30 mg/kg *i.v.* we wlewie ciągłym 24 godz. Po zastosowaniu tego sposobu leczenia Flores i wsp. stwierdzili szybką normalizację stężenia wapnia w surowicy krwi [13].

Kludronian – postać liposomalna

Kludronian jest dobrze znanym w Polsce dwufosfonianem I generacji. Jego nową formą jest postać liposomalna. Stwierdzono, że liposomalna postać kludronianu hamuje produkcję cytokin, m.in. IL-6, a także wywiera hamujący wpływ na produkcję i czas przeżycia makrofagów, przez co może być stosowana w leczeniu chorób autoimmunizacyjnych [14]. W badaniach na zwierzętach stwierdzono wybiórczy wpływ liposomalnego kludronianu (LK) na makrofagi, co powoduje ich apoptozę w ciągu 24 godz. od podania leku. Dlatego zostały podjęte próby stosowania LK w leczeniu niedokrwistości autoimmunohemolitycznej (NAIH). W badaniach na małpach, z NAIH z obecnością przeciwciał przeciw erytrocytom lub z opsonizacją erytrocytów stwierdzono zmniejszenie rozpadu erytrocytów po zastosowaniu LK [15]. W badaniach na królikach stwierdzono, że LK zmniejsza liczbę i hamuje aktywność makrofagów w zapaleniu naczyń w następstwie urazu mechanicznego. Jednocześnie stwierdzono, że nie wywiera wpływu na śródbłonek ani na błonę mięśniową.

Dodatkowo LK powodował zmniejszenie liczby monocytów we krwi obwodowej [16]. Z kolei w badaniach na świniach stwierdzono, że LK powoduje zmniejszenie wewnątrz-naczyniowej liczby makrofagów w ostrym uszkodzeniu płuc (ALI). Po zastosowaniu LK stwierdzono zmniejszenie aktywności TNF- α , IL-6 i trombininy w surowicy krwi obwodowej, co może mieć istotne znaczenie w przeszczepieniach narządów ksenogenicznych [17].

Tiludronian

Dwufosfonian I generacji, ok. 10 razy silniejszy w działaniu niż etidronian. Jest dostępny zarówno w postaci doustnej, jak i dożylniej. Wchłania się z przewodu pokarmowego w ok. 6 proc. Około 50 proc. wchłoniętej dawki leku deponuje się w kościach [18]. Jest lekiem dobrze tolerowanym. Opisano jeden przypadek wystąpienia zmian skórnych z martwicą naskórka u chorego po leczeniu tiludronianem [19]. Zauważono, że stosowany u chorych na osteoporozę z towarzyszącą cukrzycą typu 1 może zmniejszać dobowe zapotrzebowanie na insulinę o 21,6 proc. po 12 mies. i o 36,2 proc. po 24 mies. leczenia tiludronianem [20]. U chorych na chorobę Pageta po zastosowaniu tiludronianu obserwowano znaczące zmniejszenie bólów kostnych, a po 3–6 mies. obserwowano normalizację poziomu fosfatazy alkalicznej w surowicy u 35–70 proc. chorych. Obecnie tiludronian uważany jest za lek pierwszego rzutu u młodych chorych na chorobę Pageta, z wysokim ryzykiem powikłań [18]. Opinia nad zastosowaniem tiludronianu w zapobieganiu i leczeniu osteoporozy u kobiet w okresie pomenopauzalnym nie jest jednoznaczna. W pierwszym badaniu tiludronian stosowano doustnie w dawce 100 mg dziennie przez 6 mies., uzyskując korzystny efekt w zapobieganiu zmniejszenia gęstości kości u kobiet w okresie pomenopauzalnym [21]. Natomiast w kolejnych badaniach nie potwierdzono tego korzystnego efektu. W wieloośrodkowym badaniu Reginstera i wsp. tiludronian podawano

w dawce 50 mg doustnie codziennie lub 200 mg doustnie codziennie przez pierwsze 7 dni miesiąca. Nie stwierdzono zmniejszenia liczby złamań żeber ani zwiększenia gęstości kości w grupie chorych leczonych tiludronianem w porównaniu do grupy kontrolnej (nieleczony tiludronianem) [22]. Stosowanie tiludronianu w leczeniu hiperkalcemii w przebiegu przerzutów nowotworowych do kości nie jest zalecane z powodu działania nefrotoksycznego.

DWUFOSFONIANY II GENERACJI

Olpadronian

Aminodwufosfonian w działaniu 100–1 tys. razy silniejszy niż etidronian. Stwierdzono, że olpadronian hamuje adhezję komórek nowotworowych raka piersi do macierzy kości, a przez to zmniejsza liczbę przerzutów do kości [23]. Porównując działanie przeciwbólowe olpadronianu w zależności od drogi podania u chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości, Pelger i wsp. stwierdzili, że olpadronian podawany dożylnie w dawce 4 mg, zmniejsza szybciej bóle kostne niż olpadronian podawany codziennie doustnie w dawce 200 mg. W badanej grupie 76 proc. chorych leczonych olpadronianem *i.v.* po 4–6 tyg. leczenia nie wymagało stosowania narkotycznych leków przeciwbólowych [24]. Wysoką skuteczność olpadronianu stwierdzono w zapobieganiu osteoporozie u chorych przewlekłe leczonych cyklosporyną. Olpadronian stosowano dootrzewnowo w dawkach 4 mg, 8 mg i 16 mg. Najlepszy efekt leczenia uzyskano w grupie chorych otrzymujących olpadronian w dawce 16 mg [25]. W chwili obecnej prowadzone są badania nad najlepszym sposobem leczenia choroby Pageta. W badaniu Gonzalesa i wsp. stosowano olpadronian w dawce 200 mg, podawany przez 12 dni u 46 chorych na chorobę Pageta. U 40 z nich w ciągu pierwszych 3 mies. leczenia uzyskano normalizację aktywności frak-

cji kostnej fosfatazy alkalicznej. U połowy chorych uzyskano remisję choroby Pageta, trwającą dłużej niż 9 mies. [26].

Obecnie podejmowane są próby zastosowania olpadronianu w leczeniu *osteogenesis imperfecta*. Po zastosowaniu olpadronianu u dzieci z deformacją żeber w długotrwałych obserwacjach stwierdzono zmniejszenie liczby złamań żeber i innych kości [27]. Jednakże badana grupa chorych nie jest reprezentatywna i zastosowanie olpadronianu w leczeniu *osteogenesis imperfecta* wymaga dalszych badań.

Neridronian

Aminodwufosfonian w działaniu ok. 100 razy silniejszy niż etidronian. Neridronian jest skutecznym lekiem w leczeniu hiperkalcemii, spowodowanej przerzutami nowotworowymi do kości. Po zastosowaniu neridronianu w dawce 125 mg *i.v.* szybko uzyskano normalizację stężenia wapnia we krwi, a leczenie było dobrze tolerowane [28].

Obecnie prowadzone są także próby stosowania dwufosfonianów w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Mazzantini i wsp. stwierdzili, że stosowanie neridronianu u chorych na aktywne reumatoidalne zapalenie stawów powoduje zmniejszenie bólów stawów. Efekt przeciwbólowy neridronianu zależał od stosowanej dawki leku (większy w grupie chorych leczonych neridronianem w dawce 50 mg niż w grupie chorych leczonych neridronianem w dawce 25 mg) [29]. W badaniach oceniających zastosowanie neridronianu w leczeniu *osteogenesis imperfecta* Adami i wsp. stwierdzili, że neridronian podawany dożylnie w dawce 100 mg, co 3 mies. zmniejsza ryzyko złamań kości [30]. Neridronian stosowany w krótkim wlewie dożylnym u chorych na chorobę Pageta zmniejszał bóle kostne. U ponad 60 proc. chorych leczonych neridronianem w dawce 200 mg *i.v.* (pozostałe grupy chorych otrzymywały neridronian *i.v.* w dawkach: 25 mg, 50 mg lub 100 mg) stwierdzono norma-

lizację markerów obrotu kostnego w przebiegu choroby Pageta [31]. Dodatkowo wykazano, że neridronian ma korzystne działanie w leczeniu choroby Pageta odpornej na wcześniejsze leczenie kłodronianem [32].

Inkadronian

Aminodwufosfonian 100–1 tys. razy silniejszy w działaniu niż etidronian. Po dożylnym podaniu leku w surowicy u chorych z hiperkalcemią nowotworową obserwowany jest szczyt stężenia wprost proporcjonalny do dawki $t_{1/2\alpha}$ – wynosi 0,26–0,4 godz. i $t_{1/2\beta}$ – 1,58–1,98 godz. Po tym czasie stężenie inkadronianu spada gwałtownie. W ciągu 24 godz. od podania 55,1–69,5 proc. dawki leku jest wydalane z moczem w formie niezmienionej. Największa ilość leku jest wydalona przez pierwszych 6 godz. od podania. W przypadku zmiany klirensu kreatyniny (niewydolność nerek) zmienia się również farmakokinetyka inkadronianu. Stężenie inkadronianu w surowicy po 2 godz. od podania dożylnego wzrasta w zależności od dawki od 2,5 μg do 10 μg (norma 0,025–1,6 μg). Wydalanie z moczem zmniejsza się do ok. 10 proc. podanej dawki [33]. Mechanizm działania, podobnie jak ibandronianu polega na hamowaniu syntazy skwalenu [34]. *In vitro* stwierdzono działanie przeciweguzowe inkadronianu poprzez indukcję apoptozy komórek szpiczaka i hamowania ich proliferacji [35]. W badaniach na małpach po podaniu inkadronianu *i.v.* największe stężenie (3–10 mg/g) stwierdzano w strefie wokół przerzutowania guza do kości. Inkadronian w stężeniu wyższym niż 0,35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ *in vitro* hamuje działanie osteoklastów [36].

Inkadronian stosowano także w leczeniu wspomagającym zmian destrukcyjnych kości w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. Po podskórnym stosowaniu inkadronianu w dawce 0,01 mg/kg/dzień, 0,1 mg/kg/dzień i 1 mg/kg/dzień (leczenie stosowane było w trzech grupach chorych) przez 43 dni stwierdzono zmniejszenie obrzęków sta-

wów i zmniejszenie stanu zapalnego. W badaniu histologicznym stwierdzono zmniejszenie liczby osteoklastów w stawach zajętych procesem zapalnym. Efekt był zależny od stosowanej dawki leku [37].

Ibandronian

Aminodwufosfonian II generacji, dostępny w postaci zarówno dożylniej, jak i doustnej. W działaniu ok. 1–10 tys. razy silniejszy niż etidronian. Mechanizm działania ibandronianu polega na hamowaniu syntazy skwalenu, substratu niezbędnego przy produkcji cholesterolu [38], który jest niezbędny do metabolizmu miewalonianu, zachodzącego głównie w cytoplazmie komórkowej. W badaniach II i III fazy w zapobieganiu osteoporozie u kobiet w wieku pomenopauzalnym stwierdzono korzystny wpływ ibandronianu na zwiększenie gęstości kości. Efekt leczniczy był zależny od stosowanej dawki leku, tzn. najlepszy w grupie chorych leczonych ibandronianem w dawce 20 mg doustnie podawanej codziennie [39]. Stwierdzono, że stosowanie ibandronianu w dawce 20 mg doustnie powtarzanej co 7 dni, zapobiega osteoporozie u kobiet w okresie pomenopauzalnym [40]. W badaniach II fazy porównywano efekt leczenia ibandronianem u chorych z osteoporozą w wieku pomenopauzalnym w zależności od drogi podania leku. U chorych leczonych ibandronianem podawanym dożylnie stwierdzono obniżenie wartości biochemicznych markerów resorpcji kości o 50–70 proc. [41]. W badaniu Syrigosa i wsp. u chorych z przerzutami raka piersi i gruczołu krokowego do kości i u chorych na szpiczaka mnogiego stosowano ibandronian dożylnie w dawce 4 mg, powtarzanej co 3–4 tyg. Stwierdzono zmniejszenie dolegliwości bólowych i zmniejszenie liczby zmian osteolitycznych w radiologicznym badaniu kości [42]. Ibandronian stosowany u chorych na szpiczaka mnogiego w dawce 2 mg dożylnie co 28 dni zmniejsza bóle kostne w porównaniu do grupy kontrolnej [43]. Hamowanie aktywności

osteoklastów, a przez to przeciwdziałanie resorpcji kości w następstwie stosowania ibandronianu (4 mg *i.v.* co 28 dni) u chorych na szpiczaka mnogiego jest słabsze w porównaniu do pamidronianu (90 mg *i.v.* co 28 dni) [44].

DWUFOSFONIANOY III GENERACJI

Alendronian

Aminodwufosfonian w działaniu 100–1 tys. razy silniejszy niż etidronian. Zarejestrowany w Polsce w 1996 r. do leczenia osteoporozy u kobiet po menopauzie. Alendronian należy do nielicznych aminodwufosfonianów, które hamują syntezę bifosforanu geranylgeranylu GGPP [45]. Stosowany jest w leczeniu osteoporozy w dawce 10 mg doustnie, codziennie. Głównymi działaniami niepożądanymi w trakcie leczenia alendronianem są dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Stwierdzono, że stosowanie alendronianu w dawce 70 mg podawanej raz w tygodniu zapewnia taką samą efektywność w zapobieganiu złamaniom kości, jak codzienne stosowanie alendronianu w dawce 10 mg. Jednocześnie stwierdzono zmniejszenie częstości występowania działań niepożądanych [46]. W randomizowanym badaniu oceniającym skuteczność leczenia hiperkalcemii w przebiegu przerzutów nowotworowych do kości Nussbaum i wsp. stosowali alendronian w dawce 5 mg *i.v.* Stwierdzili normalizację stężenia wapnia w surowicy krwi u 74 proc. chorych (średnio 10. dnia po leczeniu). Nie obserwowano działań niepożądanych po stosowanym leczeniu [47].

Zoledronian

Aminodwufosfonian III generacji, zawierający w budowie chemicznej pierścień imidazolowy. Wykazuje najsilniejsze działanie antyresorpcyjne na kości i jest ponad 10 tys. razy silniejszy w działaniu niż etidronian. W Polsce został zarejestrowany w 2001 r. do leczenia hiperkalcemii

w przebiegu choroby nowotworowej. Mechanizm działania zoledronianu polega przede wszystkim na hamowaniu aktywności syntazy dwufosforanu farnezyly, a także na hamowaniu aktywności syntazy dwufosforanu geranylgeranylu, co prowadzi w konsekwencji do hamowania prenylacji białek RAS, RHO i RAC [48]. Białko RAS należy do białek farnezylowych i bierze udział w procesach rozmnażania komórek, regulacji cyklu komórkowego i apoptozy [49]. Do białek geranylogeranylowych należy białko RHO i białko RAC. Białko RHO bierze udział w organizacji cytoszkieletu [50], w procesach apoptozy [51] i przyleganiu osteoklastów do powierzchni kości [52]. Białko RAC odgrywa istotną rolę w fałdowaniu błony komórkowej i endocytozie [53].

W dwóch randomizowanych badaniach III fazy [54] oceniano skuteczność zoledronianu w leczeniu hiperkalcemii związanej z przerzutami do kości różnych nowotworów w porównaniu z pamidronianem. Całkowity wskaźnik odpowiedzi, tj. normalizacja poziomu wapnia w surowicy poniżej 2,7 mmol/l przed 10. dniem był istotnie wyższy w grupie chorych leczonych zoledronianem w dawce 4 mg *i.v.* (88,4 proc.) niż w grupie chorych leczonych pamidronianem w dawce 90 mg *i.v.* (69,7 proc.). Normokalcemia była uzyskana wcześniej i trwała dłużej w grupie chorych leczonych zoledronianem. Zalecaną dawką zoledronianu we wstępnej fazie leczenia hiperkalcemii jest 4 mg, a w nawrotowej lub odpornej hiperkalcemii zalecana jest dawka 8 mg *i.v.* [55, 56].

U chorych na raka gruczołu krokowego z przerzutami do kości zoledronian powoduje zmniejszenie powikłań kostnych, a także zmniejsza stężenie markerów resorpcji kości w moczu. Nie wykazano hamującego działania zoledronianu na komórki raka gruczołu krokowego, ani na poprawę jakości życia chorych [57]. W randomizowanych badaniach porównawczych zoledronianu stosowanego w dawkach 0,4 mg; 2 mg i 4 mg w infuzji dożylniej i pamidronianu w dawce 90 mg w infuzji do-

żylniej w leczeniu chorych z osteolizą w przebiegu szpiczaka mnogiego oraz przerzutów raka piersi do kości stwierdzono wyższą skuteczność leczniczą zoledronianu stosowanego w dawce 2 mg, jak i w dawce 4 mg w porównaniu do pamidronianu [58, 59]. W badaniach przedklinicznych stwierdzono, że zoledronian w znaczący sposób nasila efekt terapeutyczny paklitakselu w leczeniu raka piersi [60].

Risedronian

Aminodwufosfonian ok. 1–10 tys. razy silniejszy w działaniu niż etidronian. Jednym z nielicznych powikłań, które obserwowano po zastosowaniu risedronianu jest zapalenie tęczówki [61]. W leczeniu hiperkalcemii w przebiegu szpiczaka mnogiego risedronian stosowany w dawce 30 mg doustnie przez 6 mies. powodował szybką normalizację stężenia wapnia w surowicy i zmniejszał resorpcję kości [62]. Stosowanie risedronianu u chorych z hiperkalcemią w następstwie nadczynności przytarczyc w dawce 20–40 mg przez 7 dni powodowało krótkotrwałą normalizację stężenia wapnia i po zakończeniu leczenia obserwowano szybkie podwyższenie stężenia wapnia w surowicy [63].

Na podstawie wykonanych badań oceniających risedronian w leczeniu osteoporozy u kobiet w okresie pomenopauzalnym zalecono dawkę 5 mg doustnie, zażywaną na czczo. W badaniu Watta i wsp. stwierdzono, że risedronian stosowany zarówno w dawce 2,5 mg, jak i w dawce 5 mg doustnie codziennie przez 12 mies. powodował zmniejszenie liczby nowych złamań żeber o 62 proc. i innych złamań o 90 proc. w porównaniu do grupy kontrolnej, która nie była leczona risedronianem [64]. W metaanalizie wykonanej przez Cranneya i wsp., oceniającej risedronian stosowany w dawce 2,5 mg i 5 mg stwierdzono, że ryzyko wystąpienia złamań żeber u kobiet leczonych risedronianem w dawce 2,5 mg wynosi 0,77; innych złamań – 0,87, natomiast u kobiet leczonych risedro-

nianem w dawce 5 mg ryzyko złamania żeber wynosi 0,54 i innych złamań – 0,61. W badaniu densytometrycznym odcinka lędźwiowego kręgosłupa i głowy kości udowej stwierdzono zwiększenie gęstości kości u chorych otrzymujących risedronian w dawce 5 mg podawany doustnie [65]. Jednocześnie w badaniu porównującym leczenie osteoporozy u kobiet w okresie pomenopauzalnym risedronianem w dawce 5 mg doustnie podawanym codziennie i risedronianem w dawce 30 mg doustnie podawanym raz w tygodniu nie obserwowano nasilenia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, a efekty leczenia były podobne [66, 67].

Risedronian podawany doustnie w dawce 2,5 mg wykazywał większą skuteczność w leczeniu osteoporozy u kobiet w okresie pomenopauzalnym niż etidronian w dawce 200 mg podawany doustnie. W grupie chorych leczonych risedronianem nie obserwowano przypadków nowych złamań żeber, natomiast wystąpiły one u 2,8 proc. chorych leczonych etidronianem [68]. W badaniach oceniających skuteczność risedronianu w dawce 30 mg/dziennie doustnie przez 84 dni u chorych z ciężką postacią choroby Pageta (aktywność fosfatazy alkalicznej (FA) 6 razy powyżej normy) stwierdzono normalizację aktywności FA u 65 proc. chorych. Natomiast nie obserwowano zmniejszenia dolegliwości bólowych [69]. W wielośrodkowym badaniu Siris i wsp. oceniali risedronian w leczeniu chorych na chorobę Pageta. Risedronian stosowano w dawce 30 mg/dobę przez 84 dni u 102 mężczyzn i u 60 kobiet z chorobą Pageta w okresie pomenopauzalnym. W 196. dniu leczenia u 42 proc. chorych nie stwierdzano dolegliwości bólowych, a normalizację FA obserwowano u 53,8 proc. chorych [70]. W badaniu Browna i wsp. stosowano risedronian w dawce 10 mg dziennie, lub 20 mg dziennie albo 30 mg dziennie. Normalizacja FA była najszybsza u chorych leczonych risedronianem w dawce 30 mg dziennie [71]. W badaniu Millera i wsp.

porównano skuteczność leczenia choroby Pageta risedronianem w dawce 30 mg dziennie przez 2 mies. i etidronianu w dawce 400 mg dziennie przez 6 mies. Normalizację FA uzyskano u 73 proc. chorych leczonych risedronianem vs 15 proc. chorych leczonych etidronianem. Normalizacja FA następowała szybciej w grupie chorych leczonych risedronianem [72].

Nowymi pochodnymi risedronianu są dwufosfoniany oznaczone symbolami NE 10790, NE 10244 i NE 58051.

NE 10790

NE 10790 jest aminodwufosfonianem III generacji, fosforowęglanowym analogiem risedronianu o słabszym działaniu antyresorpcyjnym niż risedronian. W przeciwieństwie do risedronianu, NE 10790 hamuje resorpcję kości *in vitro*, nie wywierając wyraźnego wpływu na liczbę osteoklastów [73]. NE 10790 hamuje powstawanie przerzutów raka piersi do kości.

NE 10244

NE 10244 jest aminodwufosfonianem III generacji [metyl 2-(3-pyridinyl) 1-hydroksyetylideno-dwufosfonian] pirydynową pochodną risedronianu. Stwierdzono, że wywiera hamujący wpływ na powstawanie przerzutów raka piersi do kości. Jego siła działania jest większa niż siła działania kłodronianu, ale słabsza niż ibandronianu.

NE 58051

NE 58051 [3-(3-pyridyl)-1-hydroksypropylideno-dwufosfonian] jest pyridylpropylidenoową pochodną risedronianu. Charakteryzuje się słabszym działaniem antyresorpcyjnym niż NE 10244 i nie wywiera efektu hamującego na tworzenie przerzutów do kości raka piersi i raka gruczołu krokowego [60].

Minodronian

Aminodwufosfonian, który wykazuje podobną siłę hamowania resorp-

cji kości jak zoledronian i ponad 10 tys. razy większą niż etidronian. W badaniach *in vitro* na linii ludzkich komórek szpiczakowych przez hamowanie GGPP (fosfatazy geranylgeranylowej) [74]. U chorych na szpiczaka mnogiego minodronian nie tylko indukował apoptozę plazmacytów [75], ale także mógł mieć istotny wpływ na przedłużenie życia chorych [76]. W badaniach na modelu mysim z przeszczepionymi komórkami ludzkiego przerzutowego drobnokomórkowego raka płuc do kości stwierdzono, że minodronian powodował zmniejszenie liczby osteoklastów. Jednocześnie nie stwierdzono wpływu minodronianu na produkcję cytokin hamujących aktywność osteoklastów [77]. Dodatkowo, po zastosowaniu leczenia minodronianem stwierdzono zmniejszenie masy guza i ilości ognisk przerzutowych do kości [78].

PODSUMOWANIE

Dwufosfoniany są stosowane w leczeniu wspomagającym nowotworów powodujących zmiany przerzutowe w układzie kostnym. W świetle wykonanych badań u chorych na nowotwory z przerzutami do kości (rak piersi, rak gruczołu krokowego), po zastosowaniu dwufosfonianów jako leczenia wspomagającego stwierdzono zmniejszenie częstości występowania przerzutów i powikłań towarzyszących zmianom kostnym. Jednocześnie stwierdzano wydłużenie czasu wolnego od wystąpienia jawnych zmian kostnych. Stosowanie dwufosfonianów powoduje zmniejszenie natężenia bólów kostnych oraz zmniejsza prawdopodobieństwo konieczności stosowania radioterapii paliatywnej bolesnych zmian kostnych. Ponadto stosowanie dwufosfonianów prowadzi do znaczącej poprawy stanu ogólnego i poprawy jakości życia chorych. Podobne efekty uzyskano w leczeniu chorych na szpiczaka mnogiego.

Zastosowanie dwufosfonianów nie ogranicza się jedynie do leczenia przerzutowych zmian kostnych,

ale także stosowane są w leczeniu chorych na osteoporozę okresu pomenopauzalnego, czy powstałą w przebiegu przewlekłego leczenia kortykosteroidami czy leczenia immunosupresyjnego. Dodatkowo w ostatnim czasie dwufosfoniany z powodzeniem stosowane są nie tylko w leczeniu innych chorób układu kostnego, jak choroba Pageta czy *osteogenesis imperfecta*, a także w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów.

Szersze zastosowanie dwufosfonianów wymaga prowadzenia dalszych badań, które pozwolą dokładnie poznać wszystkie mechanizmy działania tej grupy leków.

PIŚMIENICTWO

- Menschutkin N. *On the action of acetyl chloride on phosphorus acid*. Ann Chem Pharm 1865; 133: 317-20.
- Berruti A, Dogliotti L, Tucci M, et al. *Metabolic bone disease induced by prostate cancer: rationale for the use of bisphosphonates*. J Urol 2001; 166: 2023-31.
- Frith JC, Monkkonen J, Blackburn GM, Russell RG, Rogers MJ. *Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosine 5'-(beta, gamma-dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro*. J Bone Miner Res 1997; 12: 1358-67.
- Shipman CM, Rogers MJ, Apperley JF, Russell RGG, Croucher PI. *Bisphosphonates induce apoptosis in human myeloma cell lines a novel antitumour activity*. Br J Haemat 1997; 98: 665-72.
- Haeney RP, Saville PD. *Etidronate disodium in postmenopausal osteoporosis*. Clin Pharmacol Ther 1976; 20: 593-604.
- Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH. *Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis*. New Engl J Med 1990; 322: 1265-71.
- Storm T, Steiniche T, Thamsborg G, Melsen F. *Changes in bone histomorphometry after long-term treatment with intermittent, cyclic etidronate for postmenopausal osteoporosis*. J Bone Miner Res 1993; 8: 199-208.
- Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD, Licata AA, Ross P, Woodson GC, Yanover MJ, Mysiw WJ, Kohse L, Rao MB, Steiger P, Richmond B, Chesnut CH. *Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis*. New Engl J Med 1990; 327: 73-79.
- Ott SM, Woodson GC, Huffer WE, et al. *Bone histomorphometric change after cyclic therapy with phosphate and etidronate disodium in women with postmenopausal osteoporosis*. J Clin Endocrinol Metab 1994; 78: 968-72.
- Harris ST, Watts NB, Jackson RD, Genant HK, Wasnich RD, Ross P, Miller PD, Licata AA, Chesnut CH. *Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy*. Am J Med 1993; 95: 557-67.
- Singer FR, Ritch PS, Lad TE, et al. *Treatment of hypercalcemia of malignancy with intravenous etidronate. A controlled multicenter study*. Arch Intern Med 1991; 151: 471-6.
- Flores JF, Rude RK, Chapman RA, et al. *Evaluation of a 24-hour infusion of etidronate disodium for the treatment of hypercalcemia of malignancy*. Cancer 1994; 73: 2527-34.
- Struys A, Snelder AA, Mulder H. *Cyclical etidronate reverses bone loss of the spine and proximal femur in patients with established corticosteroid-induced osteoporosis*. Am J Med 1995; 99: 235-42.
- Monkkonen J, Pennanen N, Joki S, Urtti A. *Clodronate (dichloromethylene bisphosphonate) inhibits LPS-stimulated IL-6 and TNF production by RAW 264 cells*. Life Sciences 1994; 54: 229-34.
- Jordan MB, van Rooijen N, Izui S, Kappler J, Marrack P. *Liposomal clodronate as a novel agent for treating autoimmune hemolytic anemia in a mouse model*. Blood 2003; 101: 594-601.
- Danenberg HD, Fishbein I, Gao J, Monken J, Reich R, et al. *Macrophage depletion by clodronate-containing liposomes reduces neointimal formation after balloon injury in rats rabbits*. Circulation 2002; 106: 599-605.
- Gaca JG, Palestrant D, Lukes DJ, et al. *Prevention of acute lung injury in swine; depletion of pulmonary intravascular macrophages using liposomal clodronate*. J Surgical Res 2003; 112: 19-25.
- Morales-Piga A. *Tiludronate. A new treatment for an old ailment Paget's disease of bone*. Expert Opin Pharmacother 1999; 1: 157-70.
- Roux C, Lustrat V, Villette B, Lessana-Leibowitch M, Ethgen D, et al. *Long-lasting dermatological lesions after tiludronate therapy*. Calcif Tissue Int 1992; 50: 378-80.
- Maugeri D, Panebianco P, Rosso D, et al. *Tiludronate reduces the daily consumption of insulin (DCI) in patients with senile type I diabetes and osteoporosis*. Arch Gerontol Geriatr 2002; 34: 117-22.
- Chappard D, Minaire P, Privat C, Berard E, et al. *Effects of tiludronate on bone loss in paraplegic patients*. J. Bone Miner. Res. 1995; 10: 112-118.
- Reginster JY, Christiansen C, Roux C, Fechtenbaum JA, Tou KP. *Intermittent cyclic tiludronate in the treatment of osteoporosis*. Osteoporos Int 2001; 12: 169-77.
- van der Pluijm GH, van Beek E, et al. *Bisphosphonates inhibit the adhesion of breast cancer cells to bone matrices in vitro*. J Clin Invest 1996; 98: 698-705.
- Pelger RC, Hamdy NA, Zwiderman AH, et al. *Effects of the bisphosphonate olpadronate in patients with carcinoma of the prostate metastatic to the skeleton*. Bone 1998; 22: 403-8.
- Zeni SN, Gregorio S, Gomez AC, Somoza J, Mautalen C. *Olpadronate prevents the bone loss induced by cyclosporine in the rat*. Calcif Tissue Int 2002; 70: 48-53.
- Gonzales DC, Mautalen CA, et al. *Short-term therapy with oral olpadronate in active Paget's disease of bone*. J Bone Miner Res 1999; 14: 2042-7.
- Landsmeer-Beker EA, Massa GG, Maaswinkel-Mooy PD, van de Kamp JJ, Papapoulos SE. *Treatment of osteogenesis imperfecta with the bisphosphonate olpadronate*. Eur J Pediatr 1997; 156: 792-4.
- O'Rourke NP, McCloskey EV, Rosini S, Coleman RE, Kanis JA. *Treatment of malignant hypercalcaemia with amino-hexane bisphosphonate (neridronate)*. Brit J Cancer 1994; 69: 914-17.
- Mazzantini M, Di Munno O, Metelli MR, Bulleri M, Giordani R. *Single infusion of neridronate (6-amino-1-hydroxyidene-1,1-bisphosphonate) in patients with active rheumatoid arthritis: effects on disease activity and bone resorption markers*. Aging-Clin Exp Res 2002; 14: 197-201.
- Adami S, Gatti D, Colapietro F, Fracassi E, et al. *Intravenous neridronate in adults*

- with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 126-30.
31. Adami S, Bevilacqua M, Brogginì M, Filippini P, et al. *Short-term intravenous therapy with Neridronate in Paget's disease*. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 55-8.
 32. Filippini P, Cristallini S, Policani G, Casciari C, Gregorio F. *Paget's disease of bone: benefits of neridronate as a first treatment and in cases of relapse after clodronate*. *Bone* 1998; 23: 543-8.
 33. Usui T, Oiso Y, Tomito A, Ogata E, Uchida T, Ikeda K, et al. *Pharmacokinetics of incadronate, a new bisphosphonate, in healthy volunteers and patients with malignancy-associated hypercalcemia*. *International J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35: 239-44.
 34. Amin D, et al. *Bisphosphonates used for the treatment of bone disorders inhibit squalene synthase and cholesterol biosynthesis*. *J Lipid Res* 1992; 33: 1657-63.
 35. Shipman CM, Croucher PI, Russell RG, Helfrich MH, Rogers MJ. *The bisphosphonate incadronate (YM175) causes apoptosis of human myeloma cells in vitro by inhibiting mevalonate pathway*. *Cancer Research* 1998; 58: 5294-7.
 36. Usui T, Tanaka S, Sonoda T, Ozawa Y, Teramura K, Nakamura E, et al. *Drug disposition of incadronate, a new bisphosphonate, in rats with bone metastases*. *Xenobiotica* 1997; 27: 479-87.
 37. Zhao H, Shuto T, Hirata G, Iwamoto Y. *Aminobisphosphonates (YM175) inhibits bone destruction in rat adjuvant arthritis*. *J Orthopaedic Science* 2000; 5: 397-403.
 38. Alakangas A, et al. *Alendronate disturbs vesicular trafficking in osteoclasts*. *Calcif Tissue Int* 2002; 70: 40-47.
 39. Ravn P, Neugebauer G, Christiansen C. *Association between pharmacokinetics of oral ibandronate and clinical response in bone mass and turnover in women with postmenopausal osteoporosis*. *Bone* 2002; 30: 320-4.
 40. Tanko LB, Felsenberg D, Burdessa A, Jonkanski I, et al. *Oral weekly ibandronate prevents bone loss in postmenopausal women*. *J Int Med* 2003; 254: 159-67.
 41. Schimmer RC, Bauss F. *Effect of daily and intermittent use of ibandronate on bone mass and bone turnover in postmenopausal osteoporosis: a review of three phase II studies*. *Clin Ther* 2003; 25: 19-34.
 42. Syrigos KN, Michalaki V, Mitromaras A, Pliarchopoulou F, et al. *Safety and efficacy of the new bisphosphonate ibandronate in the management of bone metastasis following rapid infusion*. *In vivo* 2002; 16: 361-3.
 43. Menssen HD, Sakalova A, Fontana A, Herrmann Z, Boewer C, et al. *Effects of long-term intravenous ibandronate therapy on skeletal-related events, survival, and bone resorption markers in patients with advanced multiple myeloma*. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2353-9.
 44. Terpos E, Viniou N, de la Fuente J, Meletis J, Voskaridou E, et al. *Pamidronate is superior to ibandronate in decreasing bone resorption, interleukin-6 and beta 2-microglobulin in multiple myeloma*. *Eur J Hematol* 2003; 70: 34-42.
 45. Fisher JE, et al. *Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 133-8.
 46. Schintzer TJ. *Update on alendronate for osteoporosis: once-weekly dosing*. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 1461-72.
 47. Nussbaum SR, Warrell RP Jr., Rude R, et al. *Dose-response study of alendronate sodium for the treatment of cancer-associated hypercalcemia*. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1618-23.
 48. Zhang FL, Casey PJ. *Protein prenylation: molecular mechanisms and functional consequences*. *Annu Rev Biochem* 1996; 65: 241-69.
 49. Sahni M, et al. *Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts*. *J Clin Invest* 1993; 91: 2004-11.
 50. Hall A, et al. *Rho GTPases and the acting cytoskeleton*. *Science* 1998; 279: 509-14.
 51. Zhang D, et al. *The small GTP-binding protein Rho p21, in osteoclasts*. *J Cell Sci* 1995; 108: 2285-92.
 52. Clark EA, et al. *Integrin-mediated signals regulated by members of the rho family of GTPases*. *J Cell Biol* 1998; 142: 573-86.
 53. Ridley A, et al. *The small GTP-binding protein, rac, regulates growth factor-induced membrane ruffling*. *Cell* 1992; 70: 401-10.
 54. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. *Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials*. *J Clin Oncol* 2001; 19: 558-67.
 55. Body JJ, Lortholary A, Romieu G, et al. *A dose-finding study of zoledronate in hypercalcemic cancer patients*. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1557-61.
 56. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. *Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized controlled clinical trials*. *J Clin Oncol* 2001; 19: 558-67.
 57. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. *A randomized acid, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma*. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458-68.
 58. Berenson JR, Vescio R, Henick K, et al. *A phase I open label, dose ranging trial of intravenous bolus zoledronic acid, a novel bisphosphonate, in cancer patients with metastatic bone disease*. *Cancer* 2001; 91: 144-54.
 59. Berenson JR, Rosen LS, Howell A, et al. *Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases*. *Cancer* 2001; 91: 1191-200.
 60. Boissier S, Ferreras M, Peyruchaud O, Magnetto S, et al. *Bisphosphonates Inhibit Breast and Prostate Carcinoma Cell Invasion, an Early Event in the Formation of Bone Metastases*. *Cancer Res* 2000; 60: 2949-54.
 61. Fleisch H. *Bisphosphonates in bone disease*. In: *Bisphosphonates-clinical*. Academic Press 2000; 168-75.
 62. Roux C, Ravaud P, Cohen-Solal M, de Vernejoul MC, Guilleminot S, et al. *Biologic, historic and densitometric effects of oral risedronate on bone in patients with multiple myeloma*. *Bone* 1994; 15: 41-9.
 63. Reasner CA, Stone MD, Hosking DJ, Ballah A, Mundy GR. *Acute changes in calcium homeostasis during treatment of primary hyperparathyroidism with risedronate*. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1067-71.
 64. Watts NB, Josse RG, Hamdy RC, Hughes RA, Manhart MD, et al. *Risedronate prevents new vertebral fractures in postmenopausal women at high risk*. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 538-41.
 65. Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, et al. *Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal treatment of postmenopausal osteoporosis*. *Endocr Rev* 2002; 23: 517-23.

66. Brown JP, Kendler DL, McClung MR, Emkey RD, Adachi JD, et al. *The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis*. Calcif Tissue Int 2002; 71: 103-11.
67. Delaney MF, Hurwitz S, Shaw J, LeBoff MS. *Bone density changes with once weekly risedronate in postmenopausal women*. J Clin Densitom 2003; 6: 45-50.
68. Fukunaga M, Kushida K, Kishimoto H, Shiraki M, et al. *A comparison of the effect of risedronate and etidronate on lumbar bone mineral density in Japanese patients with osteoporosis: a randomized controlled trial*. Osteoporos Int 2002; 13: 971-9.
69. Hosking DJ, Eusebio RA, Chines AA. *Paget's disease of bone: reduction of disease activity with oral risedronate*. Bone 1998; 22: 51-5.
70. Siris ES, Chines AA, Altman RD, Brown JP, Johnston CC Jr, Lang R, McClung MR, Mallette LE, Miller PD, Ryan WG, Singer FR, Tucci JR, Eusebio RA, Bekker PJ. *Risedronate in the treatment of Paget's disease of bone: an open label, multicenter study*. Bone Miner Res 1998; 13 (6): 1032-8.
71. Brown JP, Hosking DJ, Ste-Marie L, Johnson CC Jr, et al. *Risedronate a highly effective short-term oral treatment for Paget's disease: a dose-response study*. Calcif Tissue Int 1999; 64: 93-9.
72. Miller PD, Brown JP, Siris ES, et al. *A randomized, double-blind comparison of risedronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone*. Am J Med 1999; 106: 513-20.
73. Coxon F, Helfrich M, Larijani B, Muzylak M, Dunford J, et al. *Identification of a Novel Phosphonocarboxylate Inhibitor of Rab Geranylgeranyl Transferase That Specifically Prevents Rab Prenylation in Osteoclasts and Macrophages*. J Biol Chem 2001; 276: 48213-22.
74. Nishida S, Fujii Y, Yoshioka S, Kikuichi S, Tsubaki M, Irimajiri K. *A new bisphosphonate, YM529 induces apoptosis in HL60 cells by decreasing phosphorylation of single survival signal ERK*. Life Sci 2003; 73: 2655-64.
75. Iguchi T, Miyakawa Y, Yamamoto K, Kizaki M, Ikeda Y. *Nitrogen-containing bisphosphonates induce S-phase cell cycle arrest and apoptosis of myeloma cells by activating MAPK pathway and inhibiting mevalonate pathway*. Cell Signal 2003; 15: 719-27.
76. Takahashi R, Shimazaki C, Inaba T, Okano A, Hatsuse M, Okamoto A, et al. *YM529, is a potent apoptosis inducer of human myeloma cells*. Leuk Res 2001; 25: 77-83.
77. Zhang H, Yano S, Miki T, Goto H, Kanematsu T, Muguruma H, Uehara H, Sone S. *A novel bisphosphonate minodronate (YM529) specifically inhibits osteolytic bone metastasis produced by human small-cell lung cancer cells in NK-cell depleted SCID mice*. Clin Exp Metastasis 2003; 20: 153-9.
78. Dunford JE, Thompson K, Coxon TP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter D, Ebetino FH, Rogers MJ. *Structure-Activity Relationships for Inhibition of Farnesyl Disphosphate Synthase in Vitro and Inhibition of Bone Resorption in Vivo by Nitrogen-Containing Bisphosphonates*. J Pharmacol Exper Therap 2001; 296: 235-42.

ADRES DO KORESPONDENCJI

lek. Grzegorz Charliński
Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii
i Chorób Wewnętrznych
Akademia Medyczna
ul. Banacha 1a
02-097 Warszawa