

Zavod za endokrinologiju i bolesti metabolizma ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

RAZLIKE MEĐU BISFOSFONATIMA
- SPECIFIČNOSTI RISEDRONATA (ACTONEL®)
DIFFERENCES AMONG BISFOSFONATES
- SPECIFICITY OF RISEDRONATE (ACTONEL®)

Zlatko Giljević

Sažetak

Bisfosfonati, zlatni standard u terapijskim opcijama za liječenje osteoporoze, inhibiraju razgradnju kosti s relativno malo nuspojava. Rezultat je široka primjena u prevenciji i liječenju osteoporoze. Postoje jasne biokemijske i farmakološke razlike u skupini bisfosfonata. Risedronat se odlikuje relativno umjerenim afinitetom za hidroksiapatit i jakom inhibicijom ključnog enzima farnezil pirofosfat sintetaze (FPPS)

u mevalonskom putu. Risedronat (Actonel®) prevencija vertebralne i nevertebralne prijeloma već nakon 6 mjeseci liječenja. Kliničkim ispitivanjima i opservacijskim ispitivanjima dokazano je smanjenje rizika od prijeloma kralježaka i smanjenje rizika od prijeloma kuka. Bolesnici su značajno češće izabirali lijek koji ima pouzdanije dokaze o antifraktornoj učinkovitosti, u odnosu na način primjene.

Ključne riječi

bisfosfonati, risedronat

Summary

Bisphosphonates, a gold standard in therapeutic options for the management of osteoporosis, inhibit bone resorption with relatively few side effects. As a result, they are widely used for the prevention and treatment of osteoporosis. There are clear biochemical and pharmacological differences among bisphosphonates group. Risedronate has moderate mineral binding and has a higher inhibition of a

key branch-point enzyme farnesyl pyrophosphate synthase (FPPS) in the mevalonate pathway. Risedronate (Actonel®) prevents vertebral and nonvertebral fractures as early as at 6 months of treatment. Clinical trials and observational trials have proved risk reduction of vertebral and hip fractures. Patients remarkably preferred therapy with a proven antifracture efficacy over a dosage frequency.

Key words

bisphosphonates, risedronate

Uvod

Osteoporoza nastaje kao rezultat kumulativnog učinka pojačane razgradnje kosti u odnosu na njenu razgradnju. Bisfosfonati spadaju u skupinu antiresorptivnih lijekova, a predstavljaju zlatni standard u terapijskim opcijama za liječenje osteoporoze zbog vrlo jake inhibicije razgradnje kosti uz relativno malo nuspojava. Vrlo dobar antifraktorni učinak rezultirao je širokom primjenom u prevenciji i liječenju osteoporoze.

Iako većina liječnika smatra da je to skupina s istim učinkom, danas je jasno da među njima postoje vrlo jasne biokemijske i farmakološke razlike. U kemijskoj strukturi bisfosfonata nalazimo dvije fosfatne skupine (po čemu su i dobili ime) koje djeluju kao "udica za kost" i ključne su

osnovne osobine bisfosfonata. R1 je hidroksilna skupina koja se veže na kost putem kalcija, a R2 skupina određuje antiresorptivnu sposobnost i utječe na vezanja za mineral kosti. S obzirom na strukturu bisfosfonati se dijele na jednostavne tj. one koji ne sadrže dušik i već su opseletna skupina, te na bisfosfonate koji sadrže dušik i predstavljaju klinički važne bisfosfonate. U alkilirane spadaju pamidronat, alendronat i ibandronat, a u heterocikličke spadaju risedronat i zoledronat. Po samoj logici stvari različita kemijska struktura utječe na različita fizikalno-kemijska svojstva bisfosfonata na molekularnoj razini. Dvije su osnovne osobine odgovorne za antiresorpcijsku aktivnost aminobisfosfonata, a to je afinitet za mineral kosti i

vezanje i inhibicija osteoklastnog enzima. Svaki bisfosfonat ima drugačiju kombinaciju afiniteta za mineral kosti (hidroksiapatit) te sposobnosti vezanja i inhibicije ciljnog osteoklastnog enzima farnesil pirofosfat sintetaze (FPPS), koji je odgovoran za prenilaciju proteina u osteoklastu što dovodi do nepravilne stanične signalizacije, inaktivacije i apoptoze osteoklasta. Bisfosfonati s relativno slabijim afinitetom (npr. risedronat) se absorbiraju na mjestima visoke pregradnje, lakše se otpuštaju i imaju bolji "reuptake" odnosno bolje se distribuiraju u kosti. Bisfosfonati s relativno jačim afinitetom (npr. alendronat, zolendronat) absorbiraju se na mjestima visoke pregradnje, slabije se

otpuštaju i imaju slabi "reuptake" odnosno slabije se distribuiraju u kosti. Jačinu afiniteta vezanja za hidroksiapatit određuje kut vodikove veze koji je za alendronat i zolendronat veći odnosno oko 125°, dok je u risedronatu taj kut manji od 125°. Veća sposobnost inhibicije enzima FPPS izravno određuje antifraktorni profil bisfosfonata. Rigidni piridinski prsten omogućava risedronatu stvaranje čvrstih vodikovih veza u aktivnom centru FPPS-a. Afinitet za hidroksiapatit uvjetuje distribuciju lijeka u kosti, njegovu dostupnost, a time i početak djelovanja. Razlike na molekularnoj razini mogu objasniti različite kliničke učinke bisfosfonata (1).

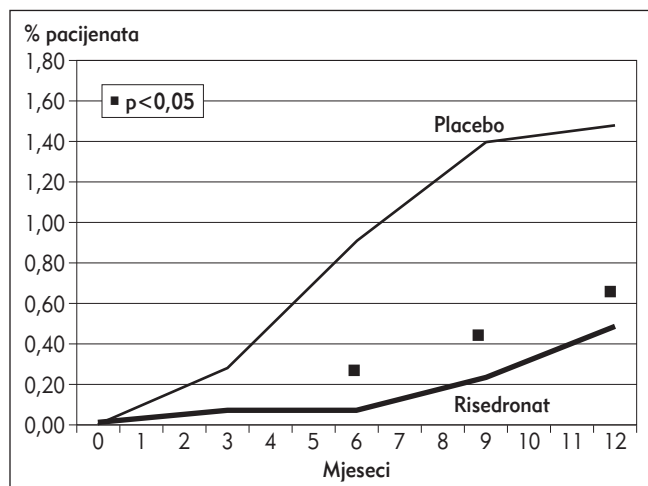
Risedronat

Risedronat se odlikuje relativno umjerenim afinitetom za hidroksiapatit što bi moglo biti uzrokom rav-

nomjernije distribucije lijeka u kosti kao i njegove bolje dostupnosti. Risedronat također ima jaku sposobnost in-

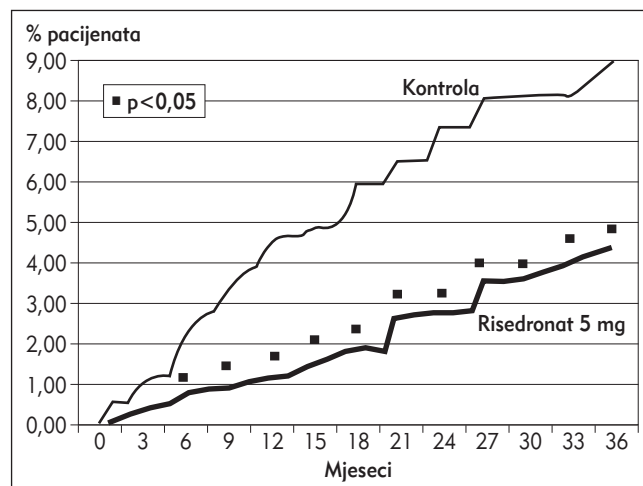
Slika 1. Učestalost kliničkih vertebralnih prijeloma u prvoj godini VERT studija

Figure 1. Frequency of clinical vertebral fractures during the first year of VERT study



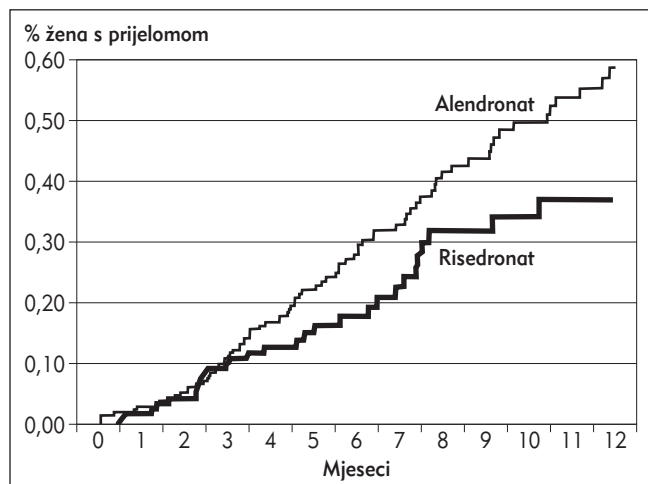
Slika 2. Učestalost novih nevertebralnih prijeloma u bolesnika na placebo i risedronatu tijekom 3 godine liječenja

Figure 2. Frequency of new nonvertebral fractures in patients using placebo and risedronate during three years of therapy



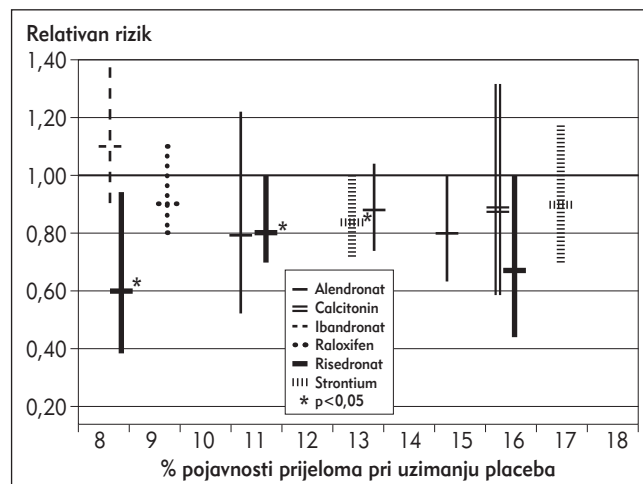
Slika 3. Kumulativna učestalost prijeloma vrata bedrene kosti u bolesnika liječenih alendronatom i risedronatom tijekom 1 godine

Figure 3. Cumulative frequency of femur neck fractures in patients treated with alendronate and risedronate during one year



Slika 4. Rezultati metaanalize 11 randomiziranih, placebo kontroliranih, kliničkih studija na učinkovitost za nevertebralne prijelome u odnosu na placebo

Figure 4. Results of metaanalysis of 11 randomized, placebo controlled, clinical studies on efficacy on nonvertebral fractures compared to placebo



hibicije enzima FPPS što ga čini jakim anti-resorptivnim lijekom (1). Kliničke studije potvrđuju značajan učinak risedronata (Actonel) u prevenciji vertebralnih i nevertebralnih prijeloma već nakon 6 mjeseci liječenja (slika 1 i slika 2) (2-5).

Prevencija prijeloma vrata bedrene kosti dokazana je randomiziranim kliničkim ispitivanjem HIP, a rana zaštita od prijeloma kuka upotpunjena je rezultatima najvećeg opservacijskog ispitivanja REAL (6-7). Rezultati su pokazali 43% smanjenje učestalosti prijeloma vrata bedrene kosti nakon 12 mjeseci liječenja risedronatom, u odnosu na alendronat (slika 3) (7).

Većina bisfosfonata imaju dobar antifraktorni učinak na vertebralne prijelome, a razlikuju se u sprječavanju ne-

vertebralnih prijeloma. Prema opće prihvaćenoj metaanalizi 11 randomiziranih, prospektivnih, placebo kontroliranih kliničkih studija risedronat ima najjače dokaze (VERT-NA i HIP) za liječenje nevertebralnih prijeloma (slika 4) (8).

Risedronat je snažni anti-resorptivni lijek, no među bisfosfonatima najmanje suprimira koštanu pregradnju (56%) u odnosu na ibandronat i alendronat (70-75%). Naime, dugotrajna primjena bisfosfonata ima za rizik prekomjernu supresiju koštane pregradnje, a prema prekliničkim studijama to može ometati popravak mikrofraktura s povećanim rizikom prijeloma (9).

Bolesnici su značajno češće izabirali lijek koji ima pouzdanije dokaze o učinkovitosti, u odnosu na način primjene (10).

Zaključak

U skupini anti-resorptivnih lijekova bisfosfonati predstavljaju zlatni standard u liječenju osteoporoze, no značajno se razlikuju u kemijskim, biokemijskim i farmakološkim osobinama. Jedinstveni profil svakog bisfosfonata objašnjava važne kliničke razlike kao što su brzina nastupanja antifraktornog učinka, razlika antifraktornog učinka u različitim dijelovima skele-

ta (vertebralni i nevertebralni prijelomi), jačinu i duljinu supresije koštane pregradnje. Prema navedenim karakteristikama možemo reći da se risedronat (Actonel®) izdvaja brzim učinkom djelovanja, vrlo dobrim sigurnosnim profilom i najpotpunijim EBM dokazima djelovanja na smanjenje rizika od prijeloma i kralježnice i kuka.

Literatura

1. Russell R, Graham G, Xia Z, Dunford JE. et al. Bisphosphonates: An Update on Mechanisms of Action and How These Relate to Clinical Efficacy. *Ann NY Acad Sci* 2007;1117:209-257.
2. Roux C, Seeman E, Eastell R. et al. Efficacy of risedronate on clinical vertebral fractures within six months. *Curr Med Res Opin* 2004;3:433-439.
3. Reginster J-Y, Minne HW, Sorensen OH. et al. Randomized Trial of the Effects of Risedronate on Vertebral Fractures in Women with Established Postmenopausal Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.
4. Harrington JT, Ste-Marie JLG, Brandi ML. et al. Risedronate Rapidly Reduces the Risk for Nonvertebral Fractures in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;74:129-135.
5. Harris ST, Nelson B, Watts NB, Genant HK. et al. Effects of Risedronate Treatment on Vertebral and Nonvertebral Fractures in Women With Postmenopausal

Osteoporosis. *JAMA* 1999;282:1344-1352.

6. Mc Clung MR, Geusens P, Miller PD. et al. Effect of Risedronate on the Risk of Hip Fracture in Elderly Women. *NEJM* 2001;344:333-340.

7. Silverman S, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: The risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporosis Int* 2007;18:25-34.

8. Boonen S, Laan RF, Barton IP, Watts NB. Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention-to-treat studies. *Osteoporosis Int* 2005;16:1291-1298.

9. Ott SM. Long-term safety of bisphosphonates. *JCEM* 2005;90(3):1897-1899.

10. Keen R, Jodar E, Iolascon G. et al. European women's preference for osteoporosis treatment: influence of clinical effectiveness and dosing frequency. *Curr Med Res Opin* 2006;22,12, 2375-2381.