

Zavod za kliničku imunologiju i reumatologiju ♦ Klinika za unutarnje bolesti
Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

RIZEDRONAT (ACTONEL®) - OD RANDOMIZIRANIH KLINIČKIH ISPITIVANJA DO STVARNOG ŽIVOTA

RISEDRONATE (ACTONEL®) - FROM RANDOMIZED CLINICAL TRIALS TO REAL LIFE

Branimir Anić

Kliničke studije primjene bisfosfonata pokazuju podatke o učinkovitosti ove skupine lijekova na vertebralne prijelome, prijelome nevertebralnih lokacija i prijelome kuka. Analizirajući različite izvore može se zaključiti da je rizedronat pokazao klinički učinak na svim spomenutim lokalizacijama (1-4). Iako je obrazac nastupa mjerljivog učinka načelno sličan za različite BP, jedino je rizedronat, za razliku od svih drugih bisfosfonata, pokazao mjerljivi učinak već nakon 6 mjeseci unutar promatranog razdoblja od godinu dana. Kliničke su studije pokazale da je učinak rizedronata vidljiv nakon 6 mjeseci u usporedbi s placebom (1) ali i u usporedbi s drugim bisfosfonatom (studija REAL) (5).

Danas se zna da među bisfosfonatima (BP) postoje jasne razlike na biokemijskoj razini. Ove razlike rezultiraju na različitim afinitetom vezanja za kost te različitim stupnjem inhibicije enzima farnezilpirofosfatsintetaze (FPPS). S obzirom na strukturu bisfosfonati se dijele u tri podskupine - jednostavne, alkilirane i heterocikličke bisfosfonate. Alkilirani i heterociklički bisfosfonati su bisfosfonati koji sadrže dušik - kod alkiliranih dušik je u postraničnom lancu, a kod heterocikličkih u prstenu. Ove se podskupine BP otprilike podudaraju s podjelom bisfosfonata na prvu, drugu i treću generaciju molekula.

Dvije su temeljne odrednice antirosorptivnog učinka BP: afinitet vezivanja na hidroksiapatit što utječe na vezivanje/otpuštanje bisfosfonata u kosti te sposobnost vezivanja na enzim FPPS i njezine inhibicije što utječe na funkciju osteoklasta (6-9). Relativno umjereni afinitet vezivanja rizedronata za hidroksiapatit u odnosu na druge BP, mogao bi biti uzrokom bolje (ravnomjerne) distribucije lijeka u kosti (6).

Bisfosfonati koji sadrže dušik (N-BP) djeluju preko mevalonskog puta osteoklasta. Glavni cilj BP-N je enzim farnezilpirofosfat sintetaza (FPPS) što rezultira inhibicijom funkcije osteoklasta (7). Kao i u slučaju afiniteta za hidroksiapatit sveukupna trodimenzionalna

struktura BP-N molekule je kritična za inhibiciju FPPS. Narav vodikove veze između dušika u R2 skupini i aminokiseline u veznom mjestu određuje kompatibilnost i stabilnost BP u enzimu (7).⁷ Sposobnost inhibicije enzima FPPS je izravno određena strukturom BP. Ona je određena kompatibilnošću BP i veznog mjesta na enzimu, a ključna odrednica je dužina vodikove veze. Heterociklički BP-N uzrokuju veće konformacijske promjene u FPPS što rezultira jačim učinkom na FPPS u odnosu na BP s alkilnom skupinom. Veća sposobnost inhibicije enzima FPPS u izravnoj je vezi s antifraktornim profilom bisfosfonata (7).

Uočene strukturne razlike pojedinih bisfosfonata rezultiraju različitim afinitetom vezanja za kost i različitim intenzitetom inhibicije FPPS. Rizedronat je heterociklički BP koji pokazuje umjeren afinitet vezivanja za kost uz visoki inhibicijski potencijal za FPPS što rezultira snažnim antifraktornim učinkom s vrlo brzim nastupom na svim promatranim lokalizacijama.

Literatura

1. Roux C, Seeman E, Eastell R. i sur. Efficacy of risedronate on clinical vertebral fractures within six months. *Curr Med Res Opin* 2004;4:433-439.
2. Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandt ML. i sur. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;74:129-135.
3. Harris ST, Watts NB, Genant HK. i sur. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in woman with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:1344-1352.
4. McClung MR, Geusens P, Miller PD. i sur. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly woman. *NEJM* 2001; 344:333-340.
5. 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 aledronate (REAL) cohort study) i sur.

Osteoporos Int 2007;18:25-34.

6. Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ. i sur. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 2006;38:617-627.

7. Kavanagh KL, Guo K, Dunford JE. i sur. The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiresorptive drugs. *Proc Natl Acad Sci USA*

2006;103:7829-7834.

8. Dunford JE, Thompson K, Coxon FP. i sur. Structure-activity relationship for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen containing bisphosphonates. *J Pharm Exp Ther* 2001;296:235-242.