

Zaangażowanie Autorów

- A – Przygotowanie projektu badawczego
 B – Zbieranie danych
 C – Analiza statystyczna
 D – Interpretacja danych
 E – Przygotowanie manuskryptu
 F – Opracowanie piśmiennictwa
 G – Pozyskanie funduszy

Author's Contribution

- A – Study Design
 B – Data Collection
 C – Statistical Analysis
 D – Data Interpretation
 E – Manuscript Preparation
 F – Literature Search
 G – Funds Collection

**Mirosław Jabłoński^(A,D,E,F), Mieczysław Gorzelak^(B,F),
 Karolina Turżańska^(E,F)**

Klinika Ortopedii i Rehabilitacji, Akademia Medyczna, Lublin

Zasadność podawania bisfosfonianów pacjentom po endoprotezoplastykach stawów

*Rationale for bisphosphonate use in patients
 with endoprosthesis*

Słowa kluczowe: aseptyczne obluźnianie, zanik tkanki kostnej, drobiny ścierane

Key words: aseptic loosening, bone atrophy, wear debris

STRESZCZENIE

Wszczepienie sztucznego stawu zmienia radykalnie rozkład obciążeń w końcach kostnych, a to zjawisko („stress shielding”) nieuchronnie prowadzi do istotnego zaniku tkanki kostnej. Uwalnianie drobin ścieranych powierzchni nośnych wszczepów powoduje rekrutację komórek typu „około ciała obcego” o charakterze aktywnych wielojądrzastych makrofagów. Komórki te posiadają zdolności osteolityczne i w tym aspekcie nie różnią się istotnie od komórek kościogubnych. Ich aktywność jest przyczyną aseptycznego obluźniania wszczepów. Bisfosfoniany posiadają silne właściwości przeciwresorpcyjne i są skutecznym lekiem stosowanym w patologiach z udziałem komórek szeregu osteoklastycznego takich jak: osteoporoza z wysokim obrotem kostnym, choroba Pageta, dysplazja włóknista oraz przerzuty nowotworowe do kości. Zastosowanie bisfosfonianów u osób z endoprotezami stawów jest zasadne, ponieważ na skuteczność podawania tych leków w początkowych stadiach aseptycznych obluźnień wszczepów wskazują dane z piśmiennictwa oraz własne spostrzeżenia kliniczne (zmniejszanie dolegliwości bólowych oraz stabilizacja łożyska kostnego sąsiedztwa endoprotezy w ocenie rentgenowskiej).

SUMMARY

Total joint replacement is accompanied by dramatic changes in the biomechanics of the adjacent bone. Under these conditions the phenomenon of stress-shielding is responsible for localized but significant bone atrophy. Another important and inevitable result of total joint arthroplasty is the production of wear debris particles, which recruit macrophages. These cells are present in abundance in osteolytic lacunae filled with pseudo-membranes, which are the cause of aseptic loosening of the implants. Bisphosphonates are an osteotropic class of drugs that have been demonstrated to inhibit osteoclast-induced osteolysis. They are widely applied in bone pathologies in which osteoclastosis plays an important role, e. g. osteoporosis, Sudeck's bone dystrophy, Paget's bone disease, and many others. The routine administration of bisphosphonates in patients recovering from joint replacements seems to be fully justified. There is considerable evidence from both animal and human studies supporting the view that the suppression of osteoclastic activity is beneficial for the bone adjacent to metal implants. We have observed decreased joint pain in the early stages of aseptic loosening and stabilization of the x-ray picture of the bone adjacent to joint replacements after prolonged bisphosphonate treatment.

Liczba słów/Word count: 3320

Tabele/Tables: 1

Ryciny/Figures: 1

Piśmiennictwo/References: 40

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr hab. med. Mirosław Jabłoński

*Klinika Ortopedii i Rehabilitacji, 20-954 Lublin, ul. Jaczewskiego 8
 tel./fax: (0-81) 724-41-84, fax: (0-81)724-41-79, e-mail: furjab@rubikon.pl*

Otrzymano / Received

04.01.2006 r.

Zaakceptowano / Accepted

15.03.2006 r.

WSTĘP

Waga kliniczna oraz rozpowszechnienie zabiegów protezoplastyk stawów biodrowych i kolanowych, jak również innych, nakazuje poszukiwanie rozwiązań możliwie trwałych. Mimo wysiłków twórców endoprotez, zmierzających do stworzenia wszczepów jak najbardziej przyjaznych z biomechanicznego i biologicznego punktu widzenia, wysoka kliniczna skuteczność protezoplastyk ma niestety nadal ograniczenia czasowe i dlatego sukces leczniczy mierzy się okresem, przez który sztuczny staw zachowa swoją wydolność w łożysku zdrowej kości [1].

Wybrane elementy biomechanicznej i biologicznej charakterystyki protezoplastyk na tle metabolizmu tkanki kostnej

Wszczepienie sztucznego stawu, najczęściej biodrowego lub kolanowego, powoduje istotne zmiany w biomechanice jego końców kostnych. Przenoszenie obciążeń przez masywne wszczepy („stress-shielding”) powoduje charakterystyczny dla endoprotezy, miejscowy zanik tkanki kostnej, który można zmierzyć z użyciem densytometrów [2,3].

Drobiny ścieranych powierzchni nośnych („wear debris”) sztucznego stawu nieuchronnie powodują gromadzenie się komórek typu „około ciała obcego”, tj. wielojądrzastych makrofagów pochodzących z szeregu monocytarnego krwi [1].

Wskutek bogatego wyposażenia w enzymy trawienne aktywność tych zespołów komórkowych prowadzi do postępującej osteolizy okołowszczepowej, a w konsekwencji do aseptycznego obłuzowania elementów protezy [4,5,6,7,8].

Liczne badania wykazały, że szczególną rolę w tym procesie odgrywają drobiny startego polietyleny („polyethylene disease”), choć również i inne cząstki, pochodzące z ceramiki lub tytanu wywołują podobne, lecz mniej nasilone zjawiska [8,9,10].

Przeważająca liczba protezoplastyk stawów wykonywana jest u osób, które przekroczyły 5 dekadę życia. Okres ten cechuje u obu płci zwiększony metabolizm kostny z tendencją do utraty tej tkanki i rozwoju, zwłaszcza u kobiet, stanu osteopenii lub osteoporozy. Współistnienie obu tych patologii, obok zmian zniekształcających, stwierdza się nader często, co wykazały m.in. badania populacji kobiet fińskich [11].

Rozważania nad patologią stawu z endoprotezą nakazują więc wyciągnięcie następujących wniosków:

1. zmiana przenoszenia obciążeń przez kość w sąsiedztwie wszczepu jest przyczyną miejscowego istotnego zaniku tkanki kostnej,
2. drobiny ścieranych powierzchni nośnych, metalu i cementu kostnego powodują rozwój osteolizy

okołowszczepowej, a w jej następstwie zniszczenie łożyska kostnego i aseptyczne obłuzowanie elementów protezy,

3. u osób starszych, miejscowym zjawiskom 1 i 2 towarzyszy ogólnoustrojowy, związany z wiekiem proces ujemnego bilansu kostnego oraz
4. równie często powstawanie zmian zniekształcających stawów.

Ostatnie 40 lat badań nad metabolizmem kostnym przyniosły szereg przełomowych odkryć. W 1964 r. Harold Frost opisał metaboliczną jednostkę kostną i jej podstawową rolę w przemianach tej tkanki [12]. Według Frosta, co zostało w pełni potwierdzone badaniami innych, kluczem do rozpoczęcia przemiany tkanki kostnej jest jej miejscowa resorpcja na drodze osteolizy przez komórki kościogubne, wielojądrzaste makrofagi pochodzenia monocytarnego [13,14]. W wieku pomenopauzalnym i poandropauzalnym resorpcja kości zachodzi wielokrotnie szybciej od następującego po niej kościotworzenia, czego efektem jest ujemny bilans kostny. Celem zapobiegania i leczenia osteoporozy stało się więc poszukiwanie leków hamujących resorpcję tkanki kostnej i (w następstwie tego działania) obrót kostny. Współcześnie największe znaczenie kliniczne pod tym względem osiągnęły osteotropowo aktywne pochodne kwasu pirofosforowego, czyli bisfosfoniany.

Ogólna charakterystyka mechanizmów działania bisfosfonianów

Ta grupa leków hamujących czynność komórek kościogubnych charakteryzuje się bardzo znaczną swoistością wpływu na tkankę kostną. Bisfosfoniany, podobne w budowie do kwasu pirofosforowego, łączą się fizykochemicznie z hydroksyapatytem tkanki kostnej, a następnie, uwalniane w procesie osteolizy przez komórki kościogubne (wielojądrzaste makrofagi) „zatruwają” je, hamując ich aktywność i nasilając procesy apoptozy [15].

W ten sposób bisfosfoniany, podane drogą dożylną lub doustną, zmniejszają obrót kostny oraz zjawiska osteolizy w różnych procesach patologicznych związanych z obecnością komórek kościogubnych. Wykazano, że działanie bisfosfonianów zależy od ich budowy chemicznej. Aminobisfosfoniany (np. risedronian) powodują apoptozę wielojądrzastych osteoblastów na drodze hamowania przemiany mewalonianu do cholesterolu [16,17]. Bisfosfoniany nie zawierające azotu (np. kłodronian) zaburzają zaś w tych komórkach przemiany związków wysokoenergetycznych, tj. ATP i GTP [18]. Inną drogą hamującego wpływu bisfosfonianów na resorpcję kości jest najprawdopodobniej hamowanie systemu osteoprotegeryny/RANK/RANKL [19,20].

Do powszechnie uznanych patologii, w których patogenną rolę odgrywają osteoklasty, a bisfosfoniany są

skuteczne, należą: ostry zanik kości typu Sudecka, patologicznie zwiększony obrót kostny po usunięciu jajników, dysplazja włóknista, choroba Pageta, hiperkalcemia towarzysząca nowotworom, przerzuty nowotworowe i guzy o charakterze osteolitycznym oraz guzy olbrzymiokomórkowe kości.

Bisfosfoniany posiadają także właściwości hamowania ektopowego powstawania tkanki kostnej i są stosowane w profilaktyce skostnień okołostawowych np. w tetra- i paraplegii. Najczęściej stosowane preparaty przedstawia Tabela 1.

Uzasadnienie podawania bisfosfonianów osobom z wszczepionym sztucznym stawem

Wyniki rozważań nad patologią dużych stawów z protezą są mocnym uzasadnieniem dla podawania bisfosfonianów. Prace odnośnie zagadnienia okołoprotezowego zaniku tkanki kostnej opublikowano z początkiem lat 90-tych i wskazały one na obniżenie

o około 11-28% gęstości mineralnej w bliższej części kości udowej po wszczępieniu protezy biodra [2].

Inne badania wykazały podobne niekorzystne zmiany po wszczępieniu protez stawów biodrowych i porównywały różnice w zaniku tkanki kostnej, charakterystyczne dla określonych rodzajów (kształtów) trzpieni [21,22]. Rzadsze, a przez to cenniejsze były podobne obserwacje zmian gęstości kości w okolicy panewki sztucznego stawu biodrowego [3].

Należy przyjąć, że zanik kostny okolicy sąsiadującej z wszczepem ma niekorzystny wpływ na trwałość wyniku. Osteoliza osłabionej kości w przebiegu aseptycznego obluzowania musi przebiegać szybciej. Podobną opinię na podstawie metaanalizy 6 badań klinicznych wyrazili autorzy amerykańscy, wskazując jednak na potrzebę zaplanowania celowanych i kontrolowanych prospektywnych badań w tym kierunku, zwłaszcza pod kątem trwałości wyniku endoprotezoplastyk [23]. Odmienne uważamy, że przy obecnej częstej zmienności rodzajów

Tab. 1.
Tab. 1.

Nazwa międzynarodowa	Sposób podawania	Dawka	Dawkowanie
Alendronian	p.o.	10 mg	1x1 tabl/dobę
	p.o.	10 mg	1x1 tabl/dobę
		70 mg	1x1 tabl/tydzień
	p.o.	10 mg	1x1 tabl/dobę
		70 mg	1x1 tabl/tydzień
	p.o.	10 mg	1x1 tabl/dobę
	p.o.	10 mg	1x1 tabl/dobę
p.o.	70 mg	1x1 tabl/tydzień	
Clodronian	p.o.	400 mg 800 mg	1600 mg/dobę jednorazowo
	i.v.	60 mg/ml/amp a 5 ml	300 mg/wlew 1x1 5-7 dni
Ibandronian	i.v.	3 mg/3 ml ampułko-strzykawka	Iniekcja iv. raz na 3 miesiące
	p.o.	150 mg	1x1/miesiąc
Pamidronian	i.v.	15 mg 30 mg 60 mg 90 mg	90 mg w powolnym wlewie dożylnym raz w miesiącu
	i.v.	15 mg 30 mg 60 mg 90 mg	60-90 mg w powolnym wlewie dożylnym raz w miesiącu
Risedronian	p.o.	5 mg	1x1 tabl/dobę
		30 mg	1x1/dobę – 3 mc
		35 mg	1x1 tabl/tydzień

wszczepów, niejednorodnej populacji pacjentów oraz w związku z przyjmowaniem przez nich różnych leków modyfikujących metabolizm kostny (leki przeciwkrzepliwe, statyny itp.), przeprowadzenie takich badań będzie niezwykle trudne lub w perspektywie niezbędnych około 20 lat obserwacji (przewidywana trwałość obecnie stosowanych protez bioder i kolan) wręcz niemożliwe.

Biochemiczna charakterystyka tkanek sąsiadujących z obłuzowanymi elementami protez stawów biodrowych i kolanowych wskazuje na znaczną aktywność zapalną takiego środowiska, co potwierdzają badania aktywności jego cytokin [24,25]. Źródłem tych mediatorów przemian zapalnych są różne komórki, w tym także wielojadrzaste osteoklasty masowo obecne w ziarninowej tkance błoniastej („pseudo-membrane”) otaczającej i wypełniającej duże zatoki resorpcyjne w tkance kostnej [1,26]. Badania doświadczalne nad osteolizą wywołaną podaniem drobiny polietylenu w okolicę sztucznego stawu wszczepionego psom wykazały ochronną rolę alendronianu, a podobne wyniki uzyskano po doświadczeniach na szczurach [27,28]. Opublikowana ostatnio praca przedstawia przypadek skutecznego zahamowania alendronianem w dawce 10 mg/dobę procesu wykazanej radiologicznie osteolizy w okolicy trzpienia protezy osadzonej z użyciem cementu kostnego u aktywnej fizycznie 39-letniej pacjentki oraz szybki nawrót zmian po zaprzestaniu leczenia [29].

Oczywiste są wskazania do podawania bisfosfonianów osobom (obu płci) z rozpoznaną osteoporozą. Wskazania do farmakologicznej profilaktyki osteoporozy z użyciem bisfosfonianów u osób z osteopenią i innymi czynnikami ryzyka również są medycznie zasadne, chociaż bardziej dla pacjentów kosztowne, brak bowiem urzędniczych podstaw do refundacji leków.

Mniej oczywiste w polskim środowisku lekarskim są wskazania do podawania bisfosfonianów w chorobie zwyrodnieniowej stawów, a zwłaszcza jej początkowych stadiach. Przełomem klinicznym pod tym kątem stały się wyniki badań brytyjskich, które udowodniły korzystny wpływ rocznego podawania risedronianu w początkowych stadiach osteoartrozy przyśrodkowego przedziału kolana [30].

Podawanie bisfosfonianów podczas stosowania wszzczepów osadzanych bez użycia cementu kostnego, które łączą się z otaczającym łożyskiem kostnym w procesie osteointegracji wymaga komentarza. Teoretycznie bowiem leki tej grupy mogą osłabiać procesy kościotworzenia, a przez to zmniejszać zdolność do wganiania wszzczepów. Badania z użyciem hodowli ludzkich komórek szeregu osteoblastycznego oraz w modelach zwierzęcych nie wskazują jednak takiego zagrożenia [31,32,33]. Zaobserwowano bowiem zwiększoną objętość kości w sąsiedztwie wszzczepu pod wpływem ogólnego stosowania olpadronianu oraz miejscowego

podawania zoledronianu w okolicę wszzczepu [34,35]. Również podczas badań doświadczalnych na zwierzętach zaobserwowano, że dodanie bisfosfonianów do przeszczepów kostnych zwiększyło wytrzymałość mechaniczną badanego układu podczas gojenia [35]. W ten sposób powstały nowe horyzonty potencjalnie korzystnego miejscowego zastosowania tych związków podczas protezoplastyk rewizyjnych z użyciem przeszczepów kostnych, celem rekonstrukcji ubytków łożyska kostnego.

Oddzielne zagadnienie stanowi przy tym występowanie przeciwwskazań do doustnego podawania bisfosfonianów osobom unieruchomionym w łóżku i z dysfunkcją przewodu pokarmowego. Dobrą alternatywą jest wówczas droga dożylna, a rzadkim przeciwwskazaniem do jej stosowania – obniżony poziom wapnia we krwi.

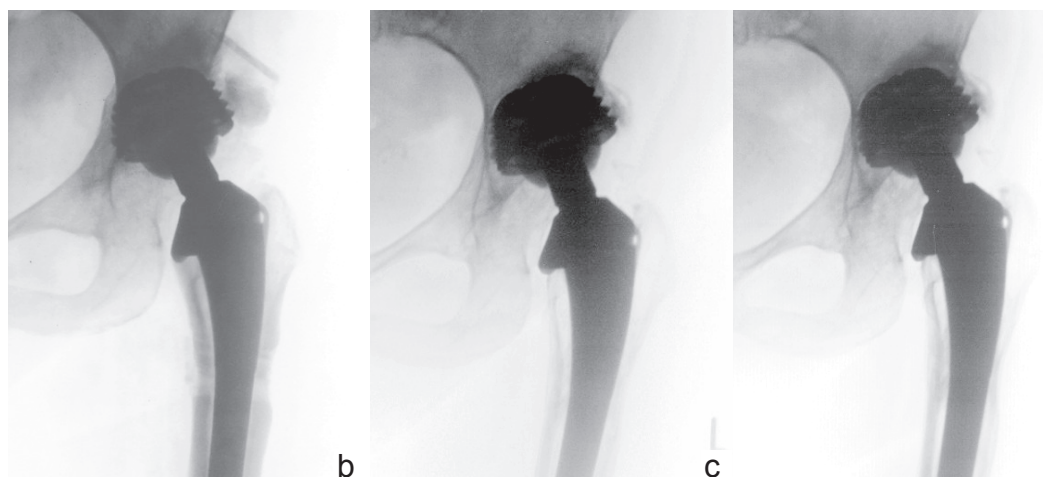
DOŚWIADCZENIA WŁASNE

Nasze doświadczenia opierają się na wieloletnich obserwacjach klinicznych i rentgenowskich kilkudziesięcioosobowej grupy osób z wszczepionym sztucznym stawem biodra lub kolana. Pacjentkom z początkowymi objawami klinicznymi i rentgenowskimi aseptycznego obłuzowania protez początkowo podawaliśmy alendronian, następnie risedronian, a niekiedy stosowane były dożylnie pamidronian i zoledronian. Obserwowaliśmy zwykle wówczas zmniejszenie lub ustąpienie dolegliwości bólowych oraz często stabilizację obrazu rentgenowskiego kości wokół protezy. Przykład kliniczny przedstawiają obrazy rentgenowskie (Ryc. 1a,b,c).

Bezcementową protezę Parhofera-Möncha wszczepiono przed 12 laty (a) 45-letniej otyłej, aktywnej fizycznie i nie stosującej odciążenia laską pacjentce z powodu zaawansowanych zmian zniekształcających, które wystąpiły na tle leczonej operacyjnie w dzieciństwie dysplazji stawu biodrowego. Po 3 latach pojawiły się mierne powysiłkowe dolegliwości bólowe operowanego biodra oraz przejaśnienie w obrazie rentgenowskim strefy nadpanewkowej (b). Od tego okresu pacjentka regularnie przyjmuje alendronian 10 mg/dobę, ostatnio raz w tygodniu 70 mg/dobę. Dolegliwości bólowe trwale ustały po kilku tygodniach leczenia, a kolejne, ostatnio wykonane zdjęcie (c) nie ujawniło cech aseptycznego obłuzowania endoprotezy.

PODSUMOWANIE

Dane z piśmiennictwa oraz własne obserwacja kliniczne wskazują, że występuje szereg racjonalnych przesłanek, uzasadniających profilaktyczne i lecznicze stosowanie bisfosfonianów u osób z wszczepionym sztucznym stawem biodrowym lub kolanowym [37,38,39,40]. Leki te mogą wydłużyć okres „przeżycia” pro-



Ryc. 1. Bezcementową protezę Parhofer-Möncha wszczepiono przed 12 laty (a) 45-letniej, otyłej, aktywnej fizycznie i niestosującej odciążenia laską pacjentce z powodu zaawansowanych zmian zniekształcających, które wystąpiły na tle leczonej operacyjnie w dzieciństwie dysplazji stawu biodrowego. Po 3 latach pojawiły się mierne powysiłkowe dolegliwości bólowe operowanego biodra oraz przejaśnienie w obrazie rentgenowskim strefy nadpanewkowej (b). Od tego okresu pacjentka regularnie przyjmuje alendronian 10 mg/dobę, ostatnio raz w tygodniu tabletkę 70 mg. Dolegliwości bólowe trwale ustały po kilku tygodniach leczenia, a kolejne i ostatnio wykonane zdjęcie (c) nie ujawniło cech aseptycznego obluźnienia endoprotezy

Fig. 1. Uncemented Parhofer-Mönch total hip arthroplasty was performed 12 years ago (a) in a 45 years old physically active obese female due to dysplastic painful previously operated osteoarthritis of the hip. The patient refused to use a cane. Within three postoperative years the hip became painful and radiolucency was observed in the weight-bearing part of acetabular area (b). Since then continuous treatment with alendronate 10mg/d p. o. has been introduced that was eventually changed to 70 mg tablet once a week. The operated hip became asymptomatic after a few weeks of treatment and the consecutive and recent x-rays did not reveal aseptic loosening (c)

tez stawów, zmniejszyć bóle hamując proces okołowszczepowej osteolizy, a dodatkowo korzystnie wpływając na cały układ kostno-stawowy osób w średnim i podeszłym wieku.

PIŚMIENNICTWO

1. Kozak J, Gorzelak M, Jabłoński M, Warda E, Bednarek A. Wpływ miejscowych i ogólnych czynników na trwałość wyników endoprotezoplastyk (patomorfizm stawu biodrowego, osteoporoza, błędy geometrii protezowanych bioder, zużycie nośnych elementów endoprotezy). W: Kozak J, Modrzewski K. Obluzowania aseptyczne w endoprotezoplastykach stawu biodrowego. Materiały naukowe Sympozjum, Lublin 1993. 23-29.
2. Engh CA, McGroven MS, Schmidt LM. Roentgenographic densitometry of bone adjacent to a femoral prosthesis. Clin Orthop Relat Res 1993; 292: 177-190.
3. Kusz D, Kaleta M, Bożek M, Służalek M. Zastosowanie badania densytometrycznego w ocenie endoprotezoplastyki bezcementowej stawu biodrowego. Chir Narz Ruchu Ortop Pol 1996; LXI (1): 169-175.
4. Blaine TA, Pollice PF, Rosier RN, Puzas JE, Looney RJ, Reynolds PR, Reynolds SD, O'Keefe RJ. Increased levels of tumor necrosis factor and interleukin-6 protein and messenger RNA in human peripheral blood monocytes due to titanium particles. J Bone Joint Surg 1996; 78-A: 1181-1192.
5. Watkins SC, Macaulay W, Turner D, Kang R, Rubash HE, Evans CH. Identification of inducible nitric oxide synthase in human macrophages surrounding loosened hip prostheses. Am J Path 1997; 150 (4): 1199-1206.
6. Ohlin A, Johnell O, Lerner UH. The pathogenesis of loosening of total hip arthroplasties. The production of factors by periprosthetic tissue that stimulate in vitro bone resorption. Clin Orthop 1990; 253: 287-296.
7. Ishiguro N, Ito T, Kurokouchi K, Iwahori Y, Nagaya I, Hasegawa Y, Iwata H. mRNA expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinase in interface tissue around implants in loosening total hip arthroplasty. J Biomed Mater Res 1996; 32: 611-617.
8. Maloney WJ, Smith RL. Periprosthetic osteolysis in total hip arthroplasty: the role of particulate wear debris. J Bone Joint Surg 1995; 77-A: 1448-1461.
9. Blaine TA, Pollice PF, Rosier RN, Reynolds PR, Puzas JE, O'Keefe RJ. Modulation of the production of cytokines in titanium-stimulated human peripheral blood monocytes by pharmacological agents. J Bone Joint Surg 1997; 79-A: 1519-1528.
10. Hirakawa K, Bauer TW, Stulberg BN, Wilde AH, Secic M. Characterization and comparison of wear debris from failed total hip implants of different types. J. Bone Joint Surg 1996; 78-A: 1235-1243.
11. Haara MM, Arokoski JP, Kröger H, Karkkainen A, Manninen P, Knekt P, Impivaara O, Heliövaara M. Association of radiological hand osteoarthritis with bone mineral mass: a population study. Rheum Oxf 2005; 44 (12): 1549-54.
12. Frost HM. Dynamics of bone remodeling. W: Frost HM. Bone Biodynamic. Boston: Little, Brown; 1964. str. 315-333.

13. Raisz LG. Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 818-825.
14. Mundy RG. Bone resorbing cells. W: Murray JF. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. I wyd. Kelseyville: California American Society For Bone and Mineral Research; 1990 s18-22.
15. Jung A, Bisaz S, Fleisch H. The binding of pyrophosphate and two diphosphonates by hydroxyapatite crystals. *Calcif Tissue Res* 1973; 11: 269-280.
16. Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM, Luckman SP, Hughes DE, Masarachia PJ, Wesolowski G, Russel RGG, Rodan GA, Reszka AA. Alendronate mechanism of action: gemylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoblast formation, bone resorption, and kinase resorption in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 133-138.
17. Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Russell RGG, Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 581-589.
18. Firth JC, Mökkönen J, Blackburn GM, Russel RGG, Rogers MJ. Clonodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosine 5' (β,γ-dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1358-1367.
19. Kabayashi A, Hirano F, Makino I. The inhibitory effect of bisphosphonates on glucocorticoid-induced RANKL expression in human cells. *Scand J Rheum* 2005; 34 (6): 480-4.
20. Dobnig H, Kofbauer LC, Viereck V, Obermayer-Pietsch B, Fahrleiter-Pammer A. Changes in RANK ligand /osteoprotegerin system are correlated to changes in bone mineral density in bisphosphonate-treated osteoporotic patient. *Osteoporosis Int* 2006; 25: 1-11.
21. Zerahn B, Storgaard M, Johansen T, Olsen C, Lausten G, Kanstrup IL. Changes in bone mineral density adjacent to two biomechanically different types of cementless femoral stems in total hip arthroplasty. *Int Orthop* 1998; 22: 225-229.
22. Kusz D. Porównawcza ocena zmian mineralnych w kości udowej po endoprotezoplastyce cementowej stawu biodrowego typu Weller i Centrament. *Chir Narz Ruch Ortop Pol* 1999; 64 (4): 407-414.
23. Bhandari M, Bajammal S, Guyatt GH, Griffith L, Busse JW, Schunemann H, Einhorn TA. Effect of bisphosphonates on periprosthetic bone mineral density after total joint arthroplasty. A meta-analysis. *J Bone Joint Surg* 2005; 87-A: 293-301.
24. Jiranek WA, Machado M, Jasty M, Jevsevar D, Wolfe HJ, Goldring SR, Goldberg MJ, Harris WH. Production of cytokines around loosened cemented acetabular components. Analysis with immunohistochemical techniques and in situ hybridization. *J Bone Joint Surg* 1993; 75-A: 863-879.
25. Chiba J, Rubash HE, Kim KJ, Iwaki Y. The characterization of cytokines in the interface tissue obtained from failed cementless total hip arthroplasty with and without femoral osteolysis. *Clin Orthop Relat Res* 1994; 300: 304-312.
26. Gil-Albarova J, Lacleriga A, Barrios C, Canadell J. Lymphocyte response to polymethylmethacrylate in loose total hip prostheses. *J Bone Joint Surg* 1992; 74-B: 825-830.
27. Shanbhag AS, Hasselman CT, Rubash HE. Inhibition of wear debris mediated osteolysis in a canine total hip arthroplasty model. *Clin Orthop Relat Res* 1997; 344: 33-43.
28. Millet PJ, Allen MJ, Bostrom MP. Effects of alendronate on particulate-induced osteolysis in a rat model. *J Bone Joint Surg* 2002; 84-A: 236-49.
29. O'Hara LI, Nivbrant B. Cross-linked polyethylene and bisphosphonate therapy for osteolysis in total hip arthroplasty: A case report. *J Orthop Surg* 2004; 12: 114-121.
30. Spector TD, Conaghan PG, Buckland-Wright JC, Garnero P, Cline GA, Beary JF, Valent DJ, Mayer JM. Effect of risdrionate on joint structure and symptoms of knee osteoarthritis: results of BRISK randomized controlled trial [ISRCT-NO 1928173]. *Artr Res Ther* 2005; 7: R625-R633.
31. von Konch F, Jaquiere C, Kowalsky M, Schaeren S, Alabre C, Martin I, Rubash HE, Shanbhag AS. Effects of bisphosphonates on proliferation and osteoblast differentiation of human bone marrow stromal cells. *Biomaterials* 2005; 26: 6941-6949.
32. Im G, Qureshi SA, Kenney J, Rubash HE, Shanbhag AS. Osteoblast proliferation and maturation by bisphosphonates. *Biomaterials* 2004; 25: 4105-4115.
33. Mochida Y, Bauer TW, Akisue T, Brown PR. Alendronate does not inhibit early bone apposition to hydroxyapatite-coated total joint implants: a preliminary study. *J Bone Surg Am* 2002; 84: 226-35.
34. Sivak MG, Renou SJ, Mandalunis PM, Guglielmotti MB. Olpadronate in peri-implant bone healing. An experimental study. *Bone* 2006; 38: 3 suppl. 1 B 116.
35. Tanzer M, Karabasz D, Krygier JJ, Cohen R, Boby JD. The Otto Aufranc Award: bone augmentation around and within porous implants by local bisphosphonate elution. *Clin Orthop Rel Res* 2005; 441: 30-9.
36. Tägil M, Astrand J, Westman L, Aspenberg P. Alendronate prevents collapse in mechanically loaded osteochondral grafts. A bone chamber study in rats. *Acta Orthop Skand* 2004; 75 (6): 756-761.
37. Soininvaara TA, Jurvelin JS, Miettinen HJ, Suomalainen OT, Alhava EM, Kröger PJ. Effect of alendronate on periprosthetic bone loss after total knee arthroplasty: a one-year, randomized, controlled trial of 19 patients. *Calcif Tissue* 2002; 71 (6): 472-7.
38. Wang CJ, Wang JW, Weng LH, Hsu CC, Huang CC, Chen HS. The effect of alendronate on bone mineral density in the distal part of the femur and proximal part of the tibia after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85: 2121-6.
39. Wilkinson JM, Stockley I, Peel NF, Hamer AJ, Elson RA, Barrington NA, Eastel R. Effects of pamidronate in preventing local bone loss after total hip arthroplasty: a randomized, double-blind, controlled trial. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 556-64.
40. Wilkinson JM, Hamer AJ, Rogers A, Stockley I, Eastel R. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in aseptic loosening after total hip arthroplasty. *J Orthop Res* 2003; 21: 691-6.