

Οστεοπόρωση: Θεραπεία με Διφωσφονικά Ο ρόλος της αλενδρονάτης

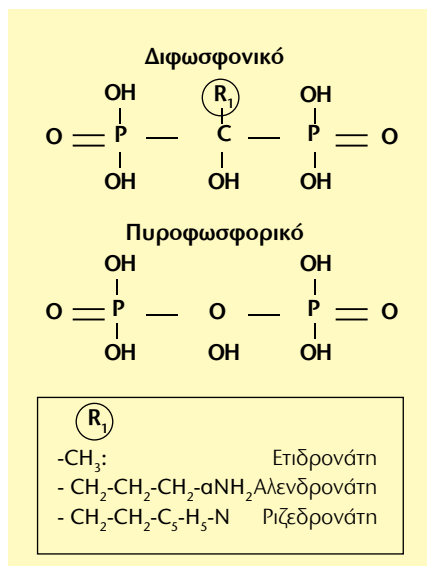
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Ι. ΓΟΥΛΕΣ
Ρευματολόγος Επιστ.
Συνεργάτης
Παν/μίου Αθηνών

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΠΙΚΑΖΗΣ
Λέκτορας Παν/μίου
Αθηνών

ΙΩΑΝΝΗΣ ΓΟΝΕΟΣ
Παθολόγος, Αιδηψός

Στο παρόν άρθρο γίνεται σφαιρική ανασκόπηση των διφωσφονικών, της χημικής δομής, των κλινικών ενδείξεων και του βιολογικού μηχανισμού δράσης τους. Επίσης παρουσιάζεται συνοπτικά η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αλενδρονάτης.

Λέξεις ευρετηρίου: Διφωσφονικά, οστεοπόρωση, αποτελεσματικότητα, αλενδρονάτη, ριζεδρονάτη.



Τα διφωσφονικά (ΔΦ) θεωρούνται φάρμακα πρώτης εκλογής στην αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης, μετεμμηνοπαυσιακής, ανδρικής και κορτιζονογενούς καθώς και της νόσου του Paget. Τα ΔΦ είναι ενώσεις που στο μόριο τους φέρουν δύο φωσφορικές ομάδες.

Πρόκειται για κατηγορία συνθετι-

κών φαρμάκων που έχουν παρόμοια δομή με το φυσικό πυροφωσφορικό οξύ. Θεωρούνται ότι έχουν ισχυρή αντιστεοκλαστική, αντιστεοαπορροφητική και αντικαταγματική δράση λόγω καταστολής των οστεοκλαστών¹. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι καταστέλλουν την οστική εναλλαγή (ρυθμός μεταβολισμού), αυξάνουν την οστική μάζα και μειώνουν σημαντικά τον κίνδυνο οστεοπορωτικών καταγμάτων, συμπεριλαμβανόμενων και αυτών του ισχίου. Προκαλούν τη μεγαλύτερη αύξηση της οστικής πυκνότητας από όλα τα αντιστεοπορωτικά φάρμακα σε όλες τις περιοχές του σκελετού.

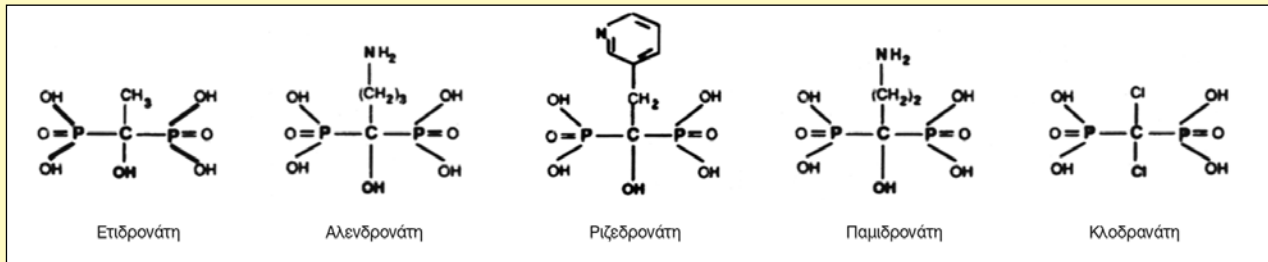
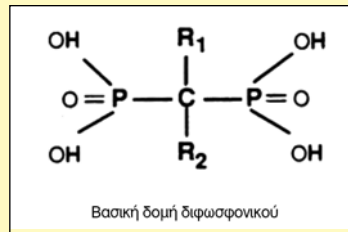
Όπως αναφέρθηκε, είναι συνθετικά ανάλογα (παράγωγα) του πυροφωσφορικού, στη βασική δομή του οποίου και στο δεσμό P-O-P γίνεται αντικατάσταση του οξυγόνου με άνθρακα και προκύπτει P-C-P. Επιπλέον τα ΔΦ φέρουν δύο πλάγιες αλυσίδες R1 και R2, η μια βοηθά στην πρόσδεσή του στο οστό και η άλλη καθορίζει τις φαρμακολογικές του ιδιότητες (σχήμα 1 και 2).

Αυτή η μοριακή μεταβολή καθιστά τα ΔΦ ανθεκτικά στην ενζυματική διάσπαση, βραδύτατα μεταβολιζόμενα

και με μεγάλη ημιπερίοδο ζωής, που αγγίζει τα 10 έτη¹.

Σύμφωνα με τη φαρμακοκινητική των ΔΦ, η απορρόφησή τους γίνεται από το λεπτό έντερο σε ελάχιστη ποσότητα της τάξης του 0,5-5%. Η λήψη τροφής, ασβεστίου, σιδήρου, γαλακτοκομικών, καφέ ή πορτοκαλάδας παρεμποδίζει ή εξουδετερώνει την απορρόφηση και τη βιοδιαθεσιμότητά τους σε μεγάλο βαθμό. Τα διφωσφονικά προσκολλώνται στην επιφάνεια του οστού και υφίστανται απορρόφηση με κύριο στόχο την απενεργοποίηση των οστεοκλαστών, προλαμβάνοντας την οστική απώλεια. Έτσι, δημιουργούνται ρηκά βοθρία, τα οποία στη συνέχεια θα υπερπληρωθούν από τους οστεοβλάστες (εικόνα 1).

Λόγω της ομοιότητας με το πυροφωσφορικό οξύ, δεσμεύονται εύκολα από τους κρυστάλλους του υδροξυαπατίτη, δημιουργώντας τοπικά κατάλληλο όξινο περιβάλλον. Ακόμη, λόγω της χημικής τους συγγένειας με το ασβέστιο, απορροφώνται εύκολα από τους οστεοκλάστες (ενδοκύτωση), οι οποίοι κορέννυνται και αποπίπτουν ή αποσύρονται παρεμποδίζοντας την οστική απορρόφηση (αντιστεοκλαστική δράση). Επιπλέον, ασκούν δρά-



Σχήμα 1. Χημική δομή και προέλευση των διφωσφορικών. Τα διφωσφορικά αποτελούν ενώσεις που έχουν δύο φωσφορικούς δεσμούς. Στο μόριο τους έχει αντικατασταθεί η γέφυρα οξυγόνου (P-O-P), που είναι υψηλής ενέργειας, από δεσμό άνθρακα, που είναι σταθερότερος ενεργειακά (P-C-P). Στη βασική μοριακή αλυσίδα (P-C-P) των διφωσφορικών υπάρχουν οκτώ πλευρικές αλυσίδες (θέσεις). Οι έξι καταλαμβάνονται από υδροξύλια (OH) και O. Οι υπόλοιπες δύο ενώνονται με το άτομο του άνθρακα (R1, R2). Η θέση R1 είναι υπεύθυνη για τη φαρμακολογική δράση των ΔΦ. Από την αντικατάσταση αυτών των ριζών προκύπτουν διάφορα διφωσφορικά με διαφορετικές βιοχημικές και φαρμακολογικές ιδιότητες. Η φαρμακοδυναμική και αντιοστεοκλαστική δράση αυτών των παραγώγων ποικίλλει σε αντιοστεοκλαστική ισχύ για την Ετιδρονάτη (<=1) και την Αλενδρονάτη (=5.000).

ση στο αποπτωτικό ένζυμο κασπάση των οστεοκλαστών, επισπεύδοντας την απόπτωσή τους.

Ο κυτταρικός και μοριακός μηχανισμός δράσης των διφωσφορικών σχολιάζεται στο σχήμα 3.

Τα ΔΦ σε μεγάλες δόσεις είναι δυνατόν να αναστείλουν τη μετάλλωση του οστού προκαλώντας οστεομαλακία. Αυτός ο κίνδυνος είναι μάλλον ασήμαντος και θεωρητικός για την αλενδρονάτη και τη ριζεδρονάτη, μεγαλύτερος και υπαρκτός όμως με την ετιδρονάτη.

Ανάλογα με τη χημική τροποποίηση του βασικού μορίου, το χρόνο σύνθεσης και δράσης και την αντιοστεοκλαστική ισχύ, τα ΔΦ διακρίνονται σε ομάδες πρώτης, δεύτερης και τρίτης γενιάς¹. Ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι αζώτου στο μόριο των ΔΦ διαφοροποιείται ο μηχανισμός δράσης και διακρίνονται σε αζωτούχα (αλενδρονάτη, ριζεδρονάτη) και μη αζωτούχα (ετιδρονάτη).

Η θεραπεία με ΔΦ διαρκεί τουλάχιστον 3 χρόνια. Πρέπει να συνδυάζονται διατροφικά ή φαρμακολογικά με επαρκή λήψη ασβεστίου, συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D ή αναλόγων της βιταμίνης D3 (αλφα-κασιδόλης).

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Τα ΔΦ είναι σχετικά ασφαλή φάρμακα και λαμβάνονται χρονίως. Μερικές φορές προκαλούν δυσπεπτικά ενοχλήματα, διάρροια, ναυτία, τυμπανισμό και συμπτώματα από τον οισοφάγο (οισοφαγίτιδα). Η σχολαστική τήρηση των κανόνων λήψης των ΔΦ ελαχιστοποιεί τις παρενέργειες αυτές.

Αντενδείκνυται στην υπασβεστιαμία και στους νεφροπαθείς. Οστεονέκρωση της γνάθου έχει αναφερθεί σε ασθενείς με οστεοπόρωση που λαμβάνουν ΔΦ σε μικρότερο βαθμό με την αλενδρονάτη από τα άλλα συγγε-

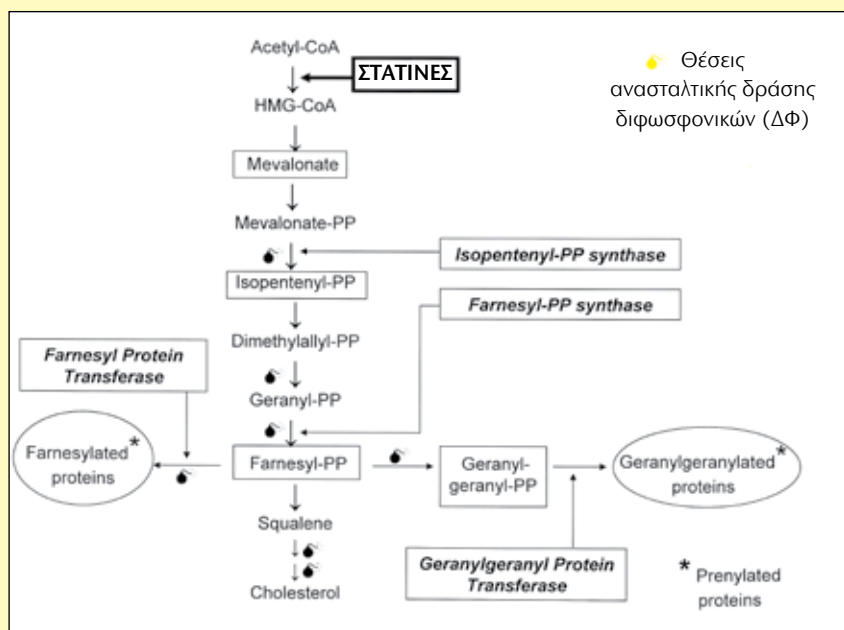
νή ενδοφλέβια σκευάσματα. Η οστεονέκρωση εμφανίζεται πρωτίστως σε ασθενείς πάσχοντες από νεοπλασία με εξαγωγή οδόντων, τοπικές λοιμώξεις και επεμβάσεις. Πριν την απόφαση θεραπείας ενδεχόμενα επιβάλλεται προληπτική οδοντιατρική εξέταση καθώς και εξατομικευμένη αξιολόγηση του πληκτικού οφέλους/κόστους.

Σπάνια έχουν αναφερθεί γριππώδης συνδρομή (μυαλγίες – αρθραλγίες) στην αλενδρονάτη, ενώ είναι αρκετά συχνότερες με το ζιλοδρονικό οξύ. Αντιμετωπίζονται με παρακεταμόλη.

Μείωση του ασβεστίου και του φωσφόρου στον ορό μπορεί να εμφανισθεί. Ιδιαίτερα παρατηρείται σε ασθενείς με έλλειψη βιταμίνης D, με δυσαπορρόφηση ασβεστίου ή υποθυρεοειδισμό. Η συμπληρωματική χορήγηση των ουσιών αυτών μπορεί να είναι επωφελής και αναγκαία ιδιαίτερα για όσους βρίσκονται υπό κορτιζονοθεραπεία.

Σχήμα 2. Οδός μεβαλονικού οξέος: Κυτταρικός και μοριακός μηχανισμός δράσης ΔΦ. Υπάρχουν πολλοί μηχανισμοί με τους οποίους τα ΔΦ ασκούν ανασταλτική δράση στην οστική απορρόφηση. Οι μηχανισμοί αυτοί δεν έχουν απόλυτα διευκρινισθεί, διαπιστώνεται δε διαφοροποίηση στη δράση των νεότερων αμινο-διφωσφονικών (αλενδρονάτη- ριζεδρονάτη). Τα φάρμακα αυτά παρεμβαίνουν στη μεταβολική οδό του μεβαλονικού οξέος, αναστέλλοντας την πρενυλίωση των ενδοκυττάρων πρωτεϊνών, σε αντίθεση με τα πρώτης γενιάς ΔΦ, που προάγουν την απόπτωση των οστεοκλαστών μέσω του ενδοκυττάρου ATP. Έχουν προταθεί οι παρακάτω μηχανισμοί, οι οποίοι δικαιολογούν την ισχυρή εκλεκτική αντιοστεοκλαστική ή αντιοστεολυτική δράση τους, δημιουργώντας αβαθή βοήθεια και επάγοντας έμμεσα την «οστεοπαραγωγική» διαδικασία: εκλεκτική αναστολή οστεοκλαστών από τα ΔΦ, μειωμένη οστεοκλαστική δραστηριότητα, μειωμένος σχηματισμός οστεοκλαστών, μειωμένη διάρκεια ζωής (απόπτωση). Μετά την απορρόφηση, τα ΔΦ εγκαθίστανται σε ενεργείς θέσεις οστικής απορρόφησης κάτω από τους οστεοκλάστες. Συνδέονται χημικά με τα μόρια του υδροξυαπατίτη. Κατά μια άποψη παρεμποδίζουν την επαφή του οστεοκλάστη με το οστό. Μετά την οξυνοποίηση του βοθρίου από τους οστεοκλάστες, υδρολύονται μαζί με τον υδροξυαπατίτη και τα ΔΦ, τα οποία αποδεσμεύονται, εισέρχονται ενδοκυττάρια χωρίς καταστροφή του κυττάρου. Η ενδοκυττάρια δράση των ΔΦ ακολουθεί τους παρακάτω άξονες:

- Αναστολή στις GTPάσες με τροποποιητική δράση σε δομικές πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού (π.χ. ακτίνη) με αποτέλεσμα να αλλοιώνεται ή να καταργείται η ενεργή κροσσωτή επιφάνεια του οστεοκλάστη².
- Αναστολή της συνθετάσης isopentenyl



diphosphate και farnesyl diphosphate (FFP) η οποία οδηγεί στην αναστολή της παραγωγής χοληστερίνης και της οδού του μεβαλονικού οξέος. Τα βήματα αυτά είναι βασικά για τη λειτουργία και την επιβίωση των οστεοκλαστών. Επιπλέον επηρεάζονται πρωτεΐνες που συμμετέχουν στην ενεργοποίηση της κασπάσης-3 και των κινασών που συμμετέχουν στη διαδικασία της απόπτωσης των οστεοβλαστών (Benford et al, 2001) (σχήμα 2). Επίσης, διενεργείται πρωτεολυτική διάσπαση της Mst1 κινάσης, η οποία ενεργοποιεί τη διαδικασία της απόπτωσης.

Εξωκυττάρια δράση των ΔΦ:

- Προάγουν την έκκριση από τους οστεοβλάστες ειδικής πρωτεΐνης (10KD) με ανασταλτική δράση στους οστεοκλάστες¹.
- Προάγουν παράγοντες (αυξητικούς ή διε-

γερτικούς) των οστεοβλαστών και της οστεοπαραγωγής (Giuliani et al, 1998).

- Αναστέλλουν την ωρίμανση και το σχηματισμό των οστεοκλαστών. Ο αριθμός των οστεοκλαστών αρχικά αυξάνει και με την πάροδο της θεραπείας μειώνεται (Boonekamp et al, 1986).

Βιβλιογραφία

1. Yates J and Rodan G DDT 1998; 3:69-78.
2. P. Mayes. Biochemistry. 25th ed., 2000;p. 289.
3. Benford et al. 2001.
4. Giuliani et al. Bone 1998;22: 455-61.
5. Boonekamp et al. Bone Miner 1986;1: 27-39.
6. Δ. Γουλές. Οστεοπόρωση. Αθήνα 2004.

Ενδείξεις - Αντενδείξεις

Τα ΔΦ ενδείκνυνται στην οστεοπόρωση τύπου I και τύπου II, στην ανδρική οστεοπόρωση, στη δευτεροπαθή οστεοπόρωση από κορτικοστεροειδή, στα αυτοάνοσα νοσήματα, στη νόσο του Paget και στην υπερασβεστιαμία (από ακινησία ή κακοήθη νόσο). Έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί στην ασβεστοποιοό μυοσίτιδα, στις οστικές μεταστάσεις, στο πολλαπλό μυ-

έλωμα και σε έκτοπη ασβέστωση ή αποσιπτανώση ιστών. Ερευνάται η χρήση τους στην αρθρίτιδα και στις νεοπλασίες⁷⁻¹⁰. Τα διφωσφονικά αντενδείκνυνται στην υπασβεστιαμία, στην οισοφαγίτιδα, στη σκληροδερμία, στην κύνηση, στη γαλουχία, στη σοβαρή νεφρική βλάβη (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 30ml/min) και στα παιδιά. Χορηγείται με προσοχή σε παθήσεις του ανωτέρου πεπτικού (γα-

στρίτιδα, γαστρικά και 12δακτυλικά έλκη κ.λπ). Δύο ισχυρά διφωσφονικά με αντιοστεοκλαστική και με υπασβεστιασμική δράση είναι η αλενδρονάτη και η νεότερη ριζεδρονάτη, ενώ η επιδρονάτη είναι το πρώτο διφωσφονικό που χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Το τελευταίο λαμβάνεται σε τριμηνιαίο κυκλικό σχήμα, σε δόση 400mg ημερησίως, μόνο για 14 ημέρες. Έχουν περιγραφεί ανεπιθύμητες ενέργειες,

όπως μυϊκή αδυναμία, κράμπες των κάτω άκρων, γριππώδης συνδρομή, δυσπεπτικά ενοχλήματα, οστικά άλγη και αρθραλγίες.

Αλενδρονάτη

Είναι ισχυρό αμινοδιφωσφονικό με δυνατότητα σημαντικής αύξησης της οστικής μάζας σε ολόκληρο το σκελετό και μείωσης του κινδύνου καταγμάτων ισχίου και ΣΣ². Μπορεί να δοθεί σε όλες σχεδόν τις μορφές οστεοπόρωσης. Χορηγείται σε δισκία των 10mg μια φορά την ημέρα ή των 70mg μια φορά την εβδομάδα. Η τελευταία μορφή έχει επικρατήσει, διότι έχει μεγαλύτερη ανεκτικότητα, ευελιξία και αποτελεσματικότητα, ενώ μειώνει σημαντικά τον οισοφαγικό ερεθισμό.

Τα δισκία πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με άδειο στομάχι, με ένα γεμάτο ποτήρι νερό τουλάχιστον 30-60 λεπτά πριν το φαγητό και ο ασθενής πρέπει να παραμένει όρθιος ή καθιστός τον ίδιο χρόνο. Υπάρχει υπερδεκαπενταετής εμπειρία με θετικές κλινικές εντυπώσεις. Δεν έχουν αναφερθεί αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα.

Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της αλενδρονάτης

Οι σημαντικότερες μελέτες στις οποίες επισημαίνεται η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου είναι:

Μελέτη FOSIT (Osteoporosis Int 1999).

Σύμφωνα με αυτή:

- Διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση στην οστική πυκνότητα (ΟΠ) της σπονδυλικής στήλης και του ισχίου μέσα στους τρεις πρώτους μήνες θεραπείας.
- Μειώθηκαν τα μη σπονδυλικά κατάγματα κατά 47% μέσα σε ένα χρόνο.
- Μειώθηκαν σημαντικά τα επίπεδα των οστικών βιοχημικών δεικτών.
- Η αλενδρονάτη ήταν καλά ανεκτή. Η συχνότητα διακοπής της θεραπείας και η συχνότητα παρενεργειών από το ανώτερο γαστρεντερικό ήταν παρόμοια με το εικονικό φάρμακο.

Μελέτη FIT (Lancet 1996, JAMA 1998, J Clin Endocr Metab 2000).

Φάσεις οστικής εναλλαγής

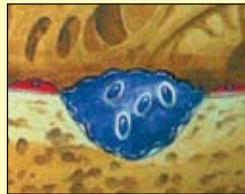
Φυσιολογικά



1η Φάση: Ηρεμίας. Επίστρωση από επενδυματικά κύτταρα



2η Φάση: Οστεοκλάστες προσκολλώνται στην οστική επιφάνεια.



3η Φάση: Απορρόφησης. Οι οστεοκλάστες απορροφούν οστό.



4η Φάση: Κυτταρικής αναστροφής. Εξαφάνιση οστεοκλαστών και εγκατάσταση οστεοβλαστών στο βοθρίο



5η Φάση: Σχηματισμού οστού. Παραγωγή και πλήρωση του βοθρίου με νεοσχηματιζόμενο οστό. Εξαφάνιση οστεοκλαστών και εγκατάσταση οστεοβλαστών στο βοθρίο

Εικόνα 1.Α. Φάσεις φυσιολογικής οστικής εναλλαγής (ανακατασκευής).

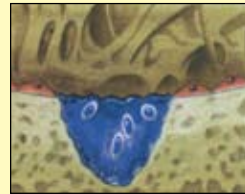
Οστεοπόρωση



1η Φάση: Ηρεμίας. Επίστρωση από επενδυματικά κύτταρα



2η Φάση: Οστεοκλάστες προσκολλώνται στην οστική επιφάνεια



3η Φάση: Οστεοπόρωση. Οι οστεοκλάστες διανοίγουν μεγαλύτερα βοθρία



4η Φάση: Οστεοβλάστες κτίζουν λιγότερο οστό από αυτό που απορροφάται



5η Φάση: Η οστική απορρόφηση υπερτερεί του ανασχηματισμού οδηγώντας σε μείωση οστικής μάζας

Εικόνα 1.Β. Φάσεις οστικής εναλλαγής στην οστεοπόρωση: τα βοθρία είναι βαθύτερα και η πλήρωσή τους με νέο οστό υπολείπεται.

Με διφωσφονικά



1η Φάση: Ηρεμίας. Επίστρωση από επενδυματικά κύτταρα



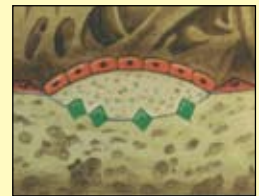
2η Φάση: Οστεοκλάστες προσκολλώνται στην οστική επιφάνεια



3η Φάση: Το ΔΦ δεσμεύεται εκλεκτικά στις θέσεις οστικής απορρόφησης



4η Φάση: Το ΔΦ προκαλεί μείωση της ποσότητας του οστού που απορροφάται, αναστέλλοντας τη δράση των οστεοκλαστών



5η Φάση: Η ποσότητα του νεοσχηματιζόμενου οστού είναι μεγαλύτερη από αυτή του οστού που απορροφάται

Εικόνα 1.Γ. Φάσεις οστικής εναλλαγής κατά τη θεραπεία με διφωσφονικά (αλενδρονάτη): Τα δεσμεύονται εκλεκτικά στις θέσεις οστικής απορρόφησης, αναστέλλουν τη δράση του οστεοκλάστη με αποτέλεσμα αύξηση της οστικής μάζας.

► Διαπιστώθηκε:

- Αύξηση της ΟΠ στη σπονδυλική στήλη: 6,2%, στο μηριαίο: 4,1-6%.
- Στους 12 μήνες, μειώθηκε ο κίνδυνος εμφάνισης επώδυνων σπονδυλικών καταγμάτων: 59%.
- Στους 18 μήνες, μειώθηκε ο κίνδυνος εμφάνισης καταγμάτων ισχίου: 63%.

Μετα-ανάλυση ORAG (Endocrine Rev. 2002)

Μεταανάλυση μελετών που αφορούσαν σκευάσματα τα οποία χρησιμοποιούνται για την οστεοπόρωση: Η αλενδρονάτη μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων κατά 48% και 49% αντίστοιχα, ποσοστά ανώτερα από εκείνα των υπολοίπων ουσιών.

Δέκα χρόνια εμπειρίας με αλενδρονάτη (J Bone Miner Res 2002, Suppl:S139)

Η συνεχής χορήγηση αλενδρονάτης 10mg για 10 χρόνια είχε ως αποτέλεσμα:

- Σημαντική αύξηση της ΟΠ στην ΟΜΣΣ: 13,8%, στον τροχαντήρα: 10,7%.
- Σταθερή μείωση και επαναφορά των δεικτών οστικής εναλλαγής σε προεμμηνοπαυσιακά επίπεδα.
- Τέλος, η αλενδρονάτη βελτίωσε την αρχιτεκτονική του σπογγώδους οστού, επιτυγχάνοντας ταυτόχρονα ομοιόμορφη μετάλλωση (Bone 2000; 27:687).
- Η διακοπή της αλενδρονάτης μετά 5 χρόνια θεραπείας έδειξε προοδευτική βραδεία αύξηση των βιοχημικών οστικών δεικτών και μέτρια πτώση στην οστική μάζα, χωρίς όμως αύξηση του καταγματικού κινδύνου σε σύγκριση με αυτούς που συνέχισαν τη λήψη του φαρμάκου. Αυτό υποδηλώνει ότι οι ασθενείς υψηλού κινδύνου θα πρέπει να συνεχίζουν τη θεραπεία (JAMA, 2006, 296(24), 2927).
- Σημαντικό είναι ότι σύμφωνα με RCT μελέτες η αλενδρονάτη μείωσε τον κίνδυνο καταγμάτων ισχίου και μη σπονδυλικών στο 49-55%, η ριζενδρονάτη 26-27%.

Μελέτη J Clin Endocrinol & Metab 2006, 91:2631

- Σε μια συγκριτική μελέτη 2 ετών η χορήγηση αλενδρονάτης είχε μεγαλύτερη αύξηση στην BMD και στη μείωση των βιοχημικών δεικτών συγκρινόμενη με την ριζενδρονάτη.

Αντενδείξεις - ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι αντενδείξεις των διφωσφονικών, όπως οι γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, υπασβεστιαμία προαναφέρθηκαν.

Δοσολογία

Η αλενδρονάτη κυκλοφορεί σε δισκία των 70 mg. Χορηγείται ένα δισκίο μία φορά την εβδομάδα το πρωί, μόλις ο ασθενής έχει σηκωθεί από το κρεβάτι, νηστικός, 30-60 λεπτά πριν το πρόγευμα με ένα ποτήρι γεμάτο νερό βρύσης (όχι μεταλλικό) για την εύκολη διολίσθηση του φαρμάκου από τον οισοφάγο.

Ορισμένα ποτά, ροφήματα, τροφές ή φάρμακα (καφές, πορτοκαλάδα, γάλα, ασβέστιο) μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την απορρόφηση του φαρμάκου, η οποία είναι ελαχίστη. Οι ασθενείς δεν πρέπει να μασούν ή να διαλύουν τα δισκία γιατί πιθανόν να προκληθεί στοματοφαρυγγική εξέγκωση. Επίσης δεν πρέπει να ξαπλώνουν έως ότου πάρουν το πρόγευμα.

Συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D

Οι ασθενείς με οστεοπόρωση που λαμβάνουν αλενδρονάτη, εφόσον το διαιτολόγιό τους είναι ανεπαρκές λαμβάνουν συμπληρωματικά ασβέστιο και βιταμίνη D. Ο συνδυασμός αυτός ενισχύει την οστεοπροστατευτική δράση της αλενδρονάτης.

Σε τελευταία μελέτη (Intern. Rheumatology 2007 pp 425) ο συνδυασμός αλενδρονάτης 70mg μια φορά την εβδομάδα, αλφακαλσιδόλης 1mg ημερησίως και 500 mg ασβεστίου προκάλεσε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση στην οστική μάζα, μείωσε τη συχνότητα νέων σπονδυλικών καταγμάτων, ελάττωσε τη συχνότητα πτώσεων και τη ραχιαλγία (ενδεικτικό σύμπτωμα οστεοπόρωσης).

Ο συνδυασμός αυτός αποδείχθηκε

υπέρτερος από το συνδυασμό αλενδρονάτης και απλής βιταμίνης D, κανένας δε ασθενής από τα 90 άτομα που μελετήθηκαν, δεν εμφάνισε υπερασβεστιαμία για 2 χρόνια θεραπείας.

Η συγχορήγηση της αλφακαλσιδόλης συνδυάζεται με όλα τα άλλα αντιοστεοπορωτικά φάρμακα, όπως η καλσιπονίνη, αλενδρονάτη, ριζενδρονάτη, οιστρογόνα, ραλοξαφαίνη, παραθορμόνη και ασβέστιο ενισχύοντας το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Summary

This article is a global review of bisphosphonates, of their chemical structure, their clinical indications and their biologic mechanism of action. Safety and effectiveness of alendronate and risedronate are also discussed.

Key words: Bisphosphonates, osteoporosis, effectiveness, alendronate, risedronate.

Βιβλιογραφία

1. Βουδούρης Κ. Διφωσφονικά άλατα στη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Ελ. Ρευματολογία 2000;11: 103-7.
2. Black DM, Cumming SP, Karp F et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fracture. Lancet 1996;348: 1535-1541.
3. Feisenberg D. Alendronate and fracture prevention. Οστούς, 1999;10(31): 148-50.
4. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate therapy (VERT) Study Group. Osteoporosis Int 2000;11: 8 3-91.
5. Harris ST, Watts NB, Cenant HK et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: A randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. J Am Med Assoc 1999;282: 1344-1352.
6. Watts N. Treatment of osteoporosis with bisphosphonates. Rheum Dis N Amer 2001, 27 11: 197-214.
7. Bassett C, Donath A, Magagno F et al. Diphosphonates in the treatment of myositis ossificans. Lancet 1969;2: 845-48.
8. Siris E, Canfield R, Jacobs T et al. Clinical and biochemical effects of EHDP in Paget's disease of bone: Patterns of response to initial treatment and to long-term therapy. Metab Bone Dis Relat Res 1981;3: 301-308.
9. Cohen-Solar M, Roux C, Valentin-Opran As et al. Histomorphometric effect of six month treatment with oral risedronate in patients with multiple myeloma. Bone 1993;14: 505-509.
10. Rosen C, Hochberg M, Bonnicis S et al. Treatment with once weekly alendronate 70mg compared with once weekly risedronate 35mg in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized double-blind study. J Bone Miner Res 2005;20: 141-151.
11. Δ. Γουλές. Οστεοπόρωση, Εκδόσεις Καυκάς, Αθήνα 2004.