

Οι μηχανισμοί δράσης των διφωσφονικών: νεότερα δεδομένα

Τσετσενέκου Ευσταθία , Υπ.διδάκτορας Οδοντιατρικής Σχολής Αθηνών
Παπαϊωάννου Νικόλαος, Αν. Καθ. Ορθοπαιδικής, Ιατρική Σχολή Αθηνών
Παπαδόπουλος Τριαντάφυλλος, Αν. Καθ. Βιοϋλικών, Οδοντιατρική Σχολή Αθηνών

Στη δεκαετία του '60 ερευνητές ανακάλυψαν ότι στο πλάσμα και τα ούρα περιέχονται συστατικά που εμποδίζουν τη δημιουργία ιζήματος φωσφορικού ασβεστίου, και ότι μέρος της δράσης αυτής οφείλεται στο πυροφωσφορικό οξύ (PPi). Η έρευνα οδήγησε στην παραγωγή σταθερών αναλόγων του PPi με την ίδια φυσικοχημική δράση, αλλά με την ικανότητα αντίστασης στην υδρόλυση. Η επιδρονάτη είναι το αρχαιότερο μέλος της ομάδας των πυροφωσφορικών αναλόγων, τα οποία ονομάζουμε διφωσφονικά άλατα (bis) και ενεκρίθη από τον FDA το 1977. Τα διφωσφονικά αποτελούν την κυριότερη ομάδα φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σήμερα στη θεραπεία μεταβολικών νοσημάτων των οστών, όπου παρατηρείται αυξημένη οστική απορρόφηση.

Λόγω της ικανότητάς τους να απορροφώνται από το ανόργανο μέρος του οστίτη ιστού in vivo τα διφωσφονικά μεταφέρονται επιλεκτικά στις θέσεις ενεργούς οστικής αναδιαμόρφωσης, όπου και μετατρέπονται σε ισχυρούς αναστολείς της οστικής απορρόφησης. Ο κυρίαρχος λόγος των διαφορών ανάμεσα στα διφωσφονικά είναι ο βιοχημικός μηχανισμός δράσης τους. Τα διφωσφονικά μπορεί να επηρεάσουν τη διαδικασία οστικής απορρόφησης μέσω οστεοκλαστών ποικιλοτρόπως. Η απελευθέρωση των διφωσφονικών από το οστό προκαλεί επίσης την αναστολή της αγγειογένεσης, μειώνοντας τη συγκέντρωση του κυκλοφορούντος στο αίμα αγγειακού αυξητικού παράγοντα του ενδοθηλίου (VEGF).

Ο συνδυασμός των κυτταρικών επιδράσεων και της ικανότητας σύνδεσης στο ανόργανο μέρος του οστού κάθε διφωσφονικού καθορίζει τη διαφορετικότητα του κλινικού προφίλ του. Αυτός είναι και ο λόγος που καθίσταται τόσο σημαντική η ερμηνεία του τρόπου δράσης τους, η οποία αποτελεί και το αντικείμενο της εισήγησης.