

بی فسفونیتها

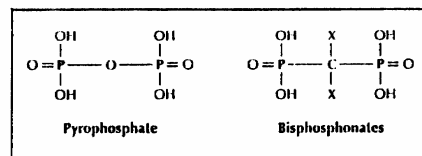
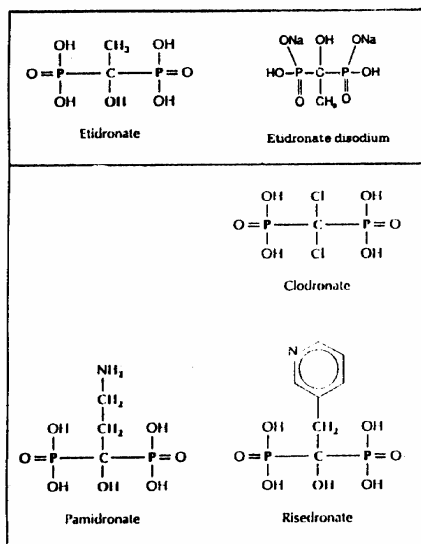
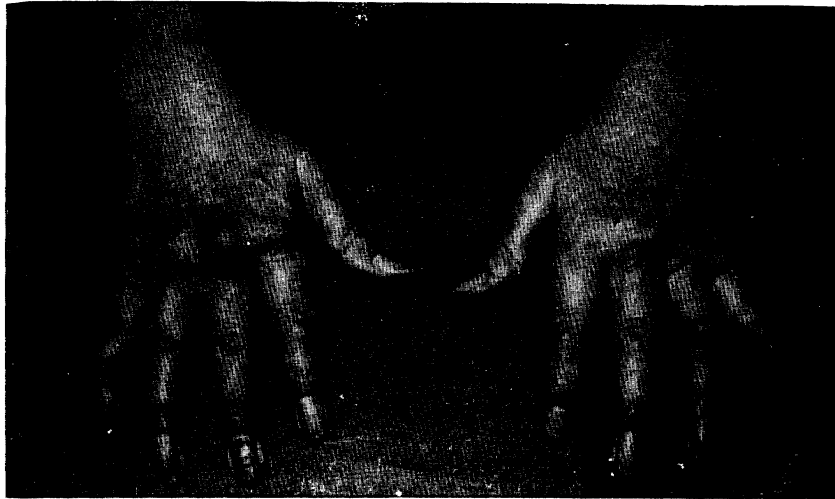
اثر بیماریهای بدخیم، از آنها استفاده میشود. بی فسفونیتها (Bisphosphonates) از لحاظ شیمیایی وابسته به پیروفسفیت یعنی تنظیم کننده طبیعی ترسیب و انحلال مواد معدنی استخوان، می باشند. بعبارت دیگر اینها آنالوگهای پیروفسفیت هستند که در آنها پیوند قابل هیدرولیز P-O-P با پیوند غیر قابل هیدرولیز P-C-P جایگزین گشته است.

بی فسفونیتها یا دی فسفونیتها داروهایی هستند که امروزه برای درمان بیماریهای مختلف استخوان از جمله اوستئوپوروز پس از یائسگی، شکستگی مهره ای، بیماری پاچت (Paget's disease) و هیپر کالسمی در

*بخش فارماکولوژی، دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

امروزه بصورت ملح (etidronate) دی‌سدیم جهت مصرف بالینی در دسترس قرار

بطوریکه ملاحظه میشود در ساختمان بی‌فسفونیت‌ها بجای اکسیژن موجود در



پیروفسفیت (رگولاتور طبیعی مینرالیزیشن استخوان)، اتم کربن جایگزین شده و با استخلاف عوامل مختلف روی کربن مرکزی آنها، بی‌فسفونیت‌های مختلف تولید میشود.

دی‌فسفونیت مثل پیروفسفیت، جذب کریستال‌های استخوان میشوند ولی برعکس پیروفسفیت، در مقابل هیدرولیز آنزیماتیک مقاومند و لذا دارای یک نیمه عمر اسکلتی طولانی میباشند. اینها بدو دسته بی‌فسفونیت‌های نسل اول و نسل دوم تقسیم‌بندی میشوند که از نسل اول داوریمی بنام اتی‌درونیت

گرفته و از نسل دوم داروهای مثل کلودرونیت (clodronate)، پامیدرونیت

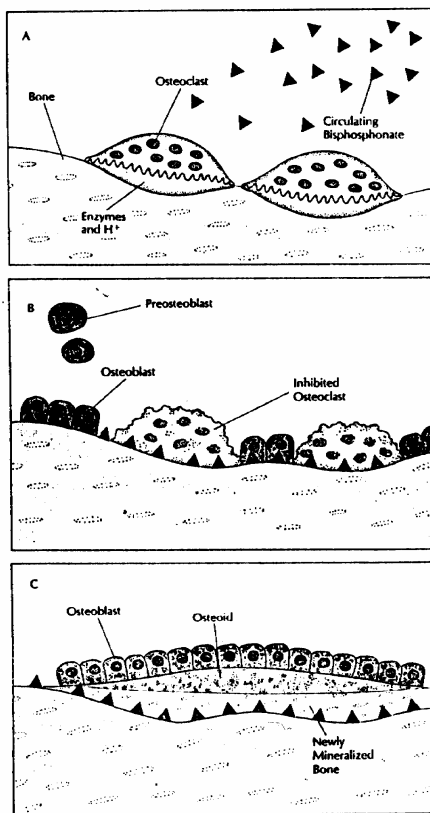
و در بعضی کشورها مورد استفاده هستند.
مکانیسم اثر بی فسفونیتها

اثر این داروها روی ریزورپشن (resorption) استخوان ناشی از اثر مستقیم روی اوستئو کلاستها است که وقتی این سلولهای استخوان خوار به قسمتی از سطح استخوان متصل میشوند ایجاد یک فضای پوشیده کرده و بداخل این فضا پروتون (H^+) و آنزیمها را میکنند و استخوان و ماتریکس استخوان را حل می کنند. وقتی اوستئو کلاستها، کریستالهای استخوانی حاوی بی فسفونیت را فاگوسیته میکنند، فعالیت متابولیکی آنها مهار شده و توانایی آنها برای ریزورپشن کاهش مییابد، شکل (۱). در ضمن مینرالیزیشن استخوان را احتمالاً با تاثیر روی ترسیب کریستالهای استخوان (هیدروکسی آپاتیت*) تحت تاثیر قرار میدهند. اسی درونیت، ریزورپشن استخوان را فقط کمی بیشتر از ساخته شدن استخوان، مهار میکند در حالیکه بی فسفونیتها نسل دوم، ریزورپشن را بیشتر مهار می کنند.

بعبارت دیگر، اسی درونیت، برعکس سایر بی فسفونیتها، مینرالیزیشن استخوان جدید ساخته شده را نیز آسیب میرساند. این خاصیت در درمان تشکیل heterotopic استخوان یک مزیت بحساب آمده ولی در بیماریهای متابولیک استخوان عیب محسوب میشود. در حالیکه بی فسفونیتها نسل دوم با غلظت بمراتب

* ترکیب معدنی بفرمول $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ است که در ماتریکس استخوانها و داندنها وجود دارد و بانها استحکام می بخشد.

ریزه درونیت (Pamidronate) و ساخته و بررسی شده (Risedronate)



شکل (۱) - سلولهای بزرگ چند هسته ای اوستئو کلاست، سیکل تعویض استخوان (bone remodeling) را با اتصال به قسمتی از سطح استخوان آغاز میکنند (A). بی فسفونیت موجود در جریان خون به استخوان متصل شده و ریزورپشن را مهار می کند (B). متعاقباً اوستئوبلاستها حفره ها را با استخوان جدید پر می کنند (C). اثر بی فسفونیتها در درمان اوستئوپوروز، ظاهر آکم کردن تعویض استخوان و افزایش bone mass میباشد.

کمتر از غلظتی که مینرالیزیشن استخوان رامهار کنند، ریزورپشن استخوان را مانع میشوند. بی فسفونیتها اثرات دیگری نیز روی سلولها اعمال می کنند، بطوریکه تولید ۱ و ۲۵ دی هیدروکسی - D₃ و انتقال روده ای کلسیم را مهار کرده و در سلولهای استخوانی تغییرات متابولیکی (مهار گلیکولیز) ایجاد کرده و نیز



باعث مهار نمو سلول و ایجاد تغییراتی در فسفاتاز اسید و قلیائی میکند. این اثرات نیز بسته بنوع بی فسفونیت متفاوتند و احتمال دارد که بعضی تفاوتهای مشاهده شده بالینی با این

داروها نیز مربوط بهمین اثرات باشد.

موارد مصرف بی فسفونیتها

اوستئوپوروز یا پوک استخوانی عبارت از تجزیه غیر طبیعی استخوان است در حالیکه

دی فسفونیتها باعث کاهش در ساخته شدن و تجزیه شدن کریستالهای هیدروکسی آپاتیت در استخوان میشوند.

استخوان از لحاظ هیستولوژیکی، طبیعی باقی میماند. در امریکا، سالانه ۱/۵ میلیون مورد شکستگی استخوان ناشی از اوستئوپوروز ایجاد میشود که هزینه ای حدود ۱۰ بیلیون دلار را بدنبال دارد. بدین ترتیب، اوستئوپوروز پس از یائسگی یک بیماری عادی و پرهزینه است. از روشهای درمانی معمولی، استفاده از مکملهای کلسیم است که روش سالم و ارزان میباشد. املاح کلسیم بعنوان مهار کننده ضعیف ریزورپشن استخوان عمل می کنند و شاید این اثر را بطور غیر مستقیم با کم کردن ترشح هورمون پاراتیروئید انجام میدهد. در بیمارانی که بیماری شدیدتر دارند معمولاً علاوه بر کلسیم، استروژن خوراکی یا کلسیتونین و فلوراید نیز مصرف می شود. استروژن* و کلسیتونین هر دو اثر Antiresorptive

* در خانمهای مبتلا به هیپرپرولاکتینمی و هیپواستروژنیک و نابارور، که دچار اوستئوپوروز زودرس می شوند مصرف استروژن، بعلا ت تحریک سلولهای لاکتوتروف هیپوفیز قدامی، تولید پرولاکتین را بیشتر نیز میکند، لذا درمان انتخابی بروموکریپتین است.

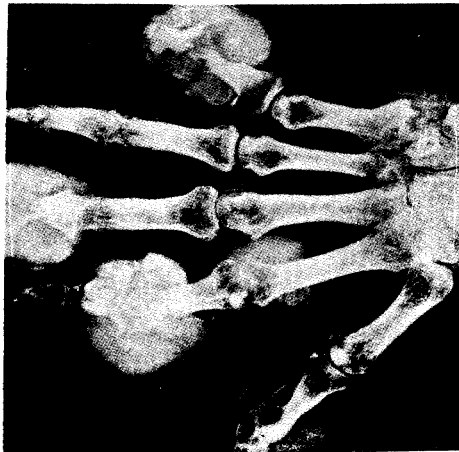
داشته و از داروهایی هستند که توسط FDA برای درمان اوستئوپوروز تایید شده‌اند. سلولهای استخوانی دارای گیرنده‌های استروژنی هستند و استروژن با اتصال باین گیرنده‌ها در استخوان،

• **پوکی استخوان در آمریکا سالانه ۵/۴ میلیون مورد شکستگی را باعث میشود که هزینه درمان آنها ۱۰ میلیارد دلار است.**

باعنوان يك بافت هدف، میتواند فعال شدن واحدهای جدید bone-remodeling را کاهش دهد. کلسیتونین مصنوعی ماهی آزاد از راه تزریقی و داخل بینی مصرف میشود و بطور مستقیم از طریق گیرنده‌هایی در اوستئوکلاستها عمل کرده و باعث کاهش فعالیت اوستئوکلاستیک میشود. فلوراید ظاهراً تا حدودی از طریق تثبیت کریستال هیدروکسی آپاتیت عمل میکند ولی ساخته شدن استخوان جدید را نیز تحریک مینماید.

امروزه بی‌فسفونیت‌ها نیز در درمان اوستئوپوروز مورد استفاده قرار میگیرند. اخیراً Watts و همکارانش در يك تجربه بالینی کنترل شده با دارونما (پلاسبو) که در مراکز درمانی متعدد بصورت randomized و دوسوکور انجام گرفته، اثرات درمان دوره‌ای با اتی‌درونیت را در ۴۲۹ زن مبتلا به اوستئوپوروز پس از یائسگی و شکستگی مهره، بکار گرفته‌اند. آنها بیماران خود را به چهار گروه تقسیم کرده‌اند و گروههای مختلف، درمانهای متفاوت داشته‌اند. در گروه تحت

درمان با اتی‌درونیت با پلاسبو و اتی‌درونیت با فسفات در عرض دو سال ۸ دوره درمان بصورت زیر انجام گرفته است: فسفات یا پلاسبو يك گرم دوبار در روز بمدت ۳ روز، از روز ۴ تا ۱۷ اتی‌درونیت روزی ۴۰۰ میلی‌گرم و از روز ۱۸ الی ۹۱ مکمل کلسیم روزی ۵۰۰ میلی‌گرم. پس از اتمام دوره درمان، دانسیته استخوان ستون فقرات بوسیله dual-photon absorptiometry اندازه‌گیری شده و میزان شکستگی‌های جدید مهره‌ای با رادیوگرافی مطالعه شده است. در بیمارانی که اتی‌درونیت دریافت کرده بودند، افزایش قابل توجهی در دانسیته استخوان ستون فقرات وجود داشته است. این بیماران در مقایسه با گروههای دیگر که اتی‌درونیت نگرفته بودند شکستگی‌های جدید مهره‌ای به نصف تقلیل



یافته است. در این مطالعه، اثر جانبی مهمی در بیماران، توسط بی‌فسفونیت‌ها ایجاد نشده است و نتیجه‌گیری شده که درمان دوره‌ای متناوب با اتی‌درونیت بمدت ۲ سال، بطور قابل توجهی

bone mass را افزایش و وقوع شکستگی‌های جدید در مهره‌های زنان یائسه را کاهش میدهد. نتایج مشابهی نیز توسط Storm و همکارانش در یک مطالعه Single-center



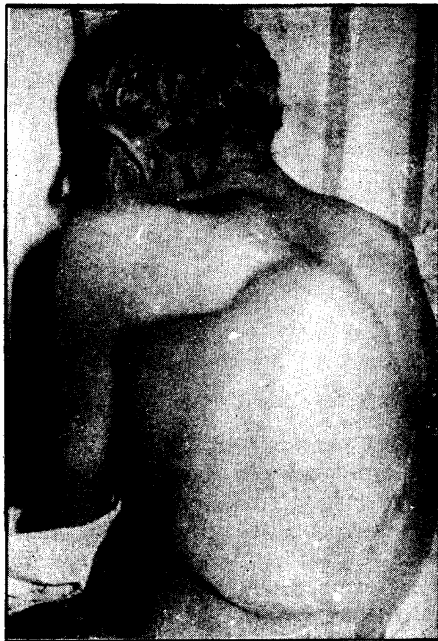
مشخصه درمانی مهم این دو تجربه بالینی، مصرف دوره‌ای (Cyclical administration) اتی‌درونیت است. در مطالعه انجام شده توسط Watts و همکارانش، مصرف یک دوز اولیه فسفات در هر دوره، کوشی جهت فعال‌سازی bone remodeling بوده، که نتایج را چندان اصلاح نکرده است. بعلاوه افزایش در bone mass در بیماران این محققین که پس از اتی‌درونیت بمدت ۷۳ روز، دوز کوچک کلسیم گرفته‌اند، متفاوت از بیماران تحت مطالعه توسط Storm (که دوز کوچک کلسیم و ویتامین D گرفته‌اند) نبوده است. افزایش در bone mass ناشی از سایر داروهای آنتی‌ریزورپتیو مثل استروژن و کلسیتونین پس از یک تا دو سال به پلاتو می‌رسد ولی این اثر توسط تغییرات احتمالی مداوم است. بیماری پاجت، بیماری استخوانی است که با افزایش کنترل نشده ریزورپشن و ساخته شدن استخوان مشخص می‌شود و استخوان تازه ساخته شده نیز از لحاظ ساختمانی غیر طبیعی است. یعنی در این

عوامل مؤثر در درمان اوستئوپوروز، کلسیم، استروژن‌های خوراکی، کلسی‌تریول، کلسیتونین، فلوراید و اتی‌درونیت هستند.

بیماری ترن‌اور (Turnover) استخوان افزایش می‌یابد. علائم آن شامل درد استخوان، کلفت شدن جمجمه، فشار به اعصاب نخاعی و جمجمه‌ای و ریختن موها می‌باشند.

که بر ۶۶ زن مبتلا به اوستئوپوروز انجام شده، بدست آمده است. در این مطالعه، درمان دوره‌ای با اتی‌درونیت و بدون مصرف فسفات بوده است. در دو تجربه بالینی یادشده، بیوپسی‌های استخوانی نشان داده که مصرف دوره‌ای اتی‌درونیت مینرالیزیشن را تحت تاثیر قرار نداده است.

استخوان نرمال جلوگیری بعمل میاید. سایر دی فسفونیتها، اثر کمتری روی مینرالیزیشن استخوان دارند و میتوانند سودمندتر باشند. در حال حاضر، بیشتر اتی درونیت بصورت قرصهای



۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرمی برای درمان بیماری پاجت و اوستئوپوروز در دسترس است. اتی درونیت داخل وریدی برای درمان هیپر کالسمی که بعنوان عارضه بعضی از سرطانها بوجود میاید، مورد ارزیابی قرار گرفته است و سه روز پس از تزریق داخل وریدی آن، کاهش قابل توجهی در کلسیم خون ایجاد میشود. گاهی از عوامل سایتوتوکسیک مثل میترامایسین و اکتینومایسین D نیز در درمان بیماری پاجت استفاده میشود که این داروها اوستئو کلاستها را مهار مینمایند ولی

آلکالین فسفاتاز سرم و هیدروکسی پرولین ادراری معمولاً افزایش مینمایند. این بیماری با کلسیتونین تنها یا همراه با اتی درونیت درمان میشود. کلسیتونین زیر جلدی یا داخل عضلانی علائم بیماری را تسکین میدهد و بمدت طولانی مورد استفاده قرار می گیرد. اتی درونیت در بیمارانی که به کلسیتونین پاسخ نمیدهند موثر است. مصرف اتی درونیت برای درمان بیماری پاجت مورد تایید قرار گرفته است که ساخته شدن، نمو و تجزیه شدن کریستال رامهار میکنند. اتی درونیت در استخوان تجمع یافته و در آنجا هم مینرالیزیشن و هم ریزورپشن استخوان را بتاخیر میاندازد. این اثر مهارى دو گانه (dual inhibitory action) استخوان که ممکن است باعث اوستئومالاسی (آسیب مینرالیزیشن استخوان) شود موجب محدود شدن دوز دارو میگردد. اتی درونیت میتواند با دوز ۵mg/kg در روز بمدت شش ماه مصرف شود زیرا با این دوز فقط ریزورپشن استخوان را مهار میکند در حالیکه با دوزهای بالا (۱۵ mg/kg) هم

دوز کم اتی درونیت فقط ریزورپشن استخوان را مهار می کند ولی دوز بزرگتر هم ریزورپشن و هم مینرالیزیشن را مهار می کند.

ساخته شدن (مخصوصاً مینرالیزیشن) و هم ریزورپشن استخوان را مهار میکند باین ترتیب با مصرف دوز کم و محدود کردن درمان به ۶ ماه در هر دوره، از ایجاد اوستئومالاسی در

بخاطر اثرات سمی شدید میتراما پسین مخصوصاً روی کلیه، باید فقط در بیمارانی مصرف شود که فانکشن کلیوی طبیعی دارند و به داروهای دیگر پاسخ نداده باشند.

فارماکوکینتیک بی فسفونیتها

این داروها نیمه عمر خونی چند دقیقه‌ای دارند و سرعت بسطح استخوان جذب میشوند. جذب خوراکی اتی‌درونیت ۱۰ - ۱ درصد است که تقریباً نصف داروی جذب شده، در استخوان تجمع مییابد و بقیه در بدن متابولیز نشده و بدون تغییر از ادرار دفع میشود. قسمتی از بی فسفونیتها که با استخوان متصل میشود، بسته به ترن اور خود استخوان، هفته‌ها در استخوان متوقف شده و نیمه عمر آن در استخوان بالای ۹۰ روز است.



اثرات جانبی بی فسفونیتها

بیماران ممکن است ضمن یا بعد از انفوزیون دارو، طعم فلزی (metallic taste) احساس کنند. هیپر فسفاتمی میتواند ایجاد شود که پس از قطع مصرف دارو از بین

میرود. بیماران در شروع درمان در نواحی که ضایعات پاچتی دارند، درد احساس می کنند که معمولاً با کم کردن دوز دارو فروکش میکند و ممکن است بعداً با افزایش دوز باندازه اولیه، درد

اتی‌درونیت از راه خوراکی فقط یک تاده درمصد جذب می شود و مصرف آن در استئومالاسی ممنوع است.

مجدد ایجاد نشود. گاهی اسهال و تهوع نیز با این داروها گزارش شده است. از عوارض دیگر اتی‌درونیت، اوستئومالاسی است. تشخیص پیدایش این عارضه بسیار مشکل است و فقط با روشهایی مثل بیوپسی استخوان میتوان از بروز آن آگاه شد. بهترین روش اجتناب از ایجاد این عارضه محدود کردن دوره درمانی است. در اوستئومالاسی که ساخته شدن غیر طبیعی استخوان در اثر مینرالیزیشن نا کافی است مصرف اتی‌درونیت ممنوع میباشد.

علی‌رغم نتایج رضایت بخش، هنوز برای پاسخ گویی به بعضی از سئوالات، باید تحقیقات بیشتری در باره بی فسفونیتها انجام گیرد. از مهمترین این سئوالات عبارتند از:

۱- آیا احتباس این دارو بمدت طولانی

در استخوان، اثرات سوء روی فعالیت سلولهای استخوان یا مقاومت استخوان دارد؟ شاید دی فسفونیتهای نسل دوم و سوم که مینرالیزیشن را آسیب نمی‌زنند، سالمتر و مفیدتر باشند و بتوانند بطور مداوم مصرف شوند.

۲- آیا استفاده از بی فسفونیتها نسبت به

سایر روشهای درمانی آنتی ریزورپتیو مزیت دارد؟ استروژن، ۱ و ۲۵ - دی هیدروکسی ویتامین D₃ (کلسی تریول) نیز باعث کم شدن میزان شکستگی در مهره ها شده اند. برای نتیجه گیری نهائی، باید کارآیی نسبی درمانهای مختلف با مقایسه همزمان در مطالعات بالینی رندومایزد، مشخص گردد.

۳- آیا میتوان این داروها را در خانمهای با سنین کمتر (دهه ۵۰) نیز بکار گرفت.

نگاهی به درمان اوستئوپوروز پالسی

برخلاف بدبینی هایی که سالهای پیش در باره درمان اوستئوپوروز پس از یائسگی وجود داشت، امروزه معلوم شده که این عارضه میتواند بطور موثری درمان شود. داروهای آنتی ریزورپتیو (antiresorptive) بهتر است برای جلوگیری بکار روند تا درمان، زیرا توانائی آنها برای افزایش bone mass محدود است. سدیم فلوراید، تنها دارویی است که ساخته شدن استخوان را تحریک و بطور مداوم باعث افزایش زیاد در تراکم مهره ها میشود ولی بعضی ها را عقیده بر اینست که استخوان درمان شده با فلوراید، استخوان غیر طبیعی بوده و استحکام کافی ندارد. در یک مطالعه بالینی جدید، درمان با فلوراید میزان شکستگی مهره ای را کاهش نداده است. لذا در صورت نبودن برنامه ای برای تحریک ساخته شدن استخوان که باعث افزایش دوام و استحکام استخوان بشود، داروهای آنتی ریزورپتیو همچنان سنگ بنای اصلی درمان خواهند بود و در این زمینه، درمان با آتی درونیت، بصورت

دوره ای یک نورسیده موثر است. بی فسفونیتها داروهای امیدبخش و خوش آتیه ای برای درمان و شاید جلوگیری از اوستئوپوروز هستند که دارای سودمندی ذاتی بوده و اثرات جانبی کم دارند. میتوان با قوت قلب گفت که در خانمهای مبتلا به اوستئوپوروز که شکستگی هائی در مهره های خود دارند، برای جلوگیری از بوجود آمدن شکستگی های بیشتر، مداخله با بی فسفونیتها چندان دیر نیست.

مآخذ:

- 1- Akright, L. et al, Metabolic disorders, in: internal medicine, (Stein, J. H.;ed.), prentice-Hall International Inc. 501, 1988.
- 2- Attie M. F. Biphosphonate Therapy for osteoporosis, Hospital practice, 87-90, 1991.
- 3- Daniel, D. B., Diphosphonates, in: clinical phormacology, (Katzung, B. G.;ed). prentice-Hall International Inc, 266, 1988.
- 4- Helfer, E. L et al, in Basic phormacology in medicine (Dipalama J. R. ed.). McGrow-hall publishing company, 494-496, 1990.
- 5- Riggs, B. L. A new option for treating osteoporosis, N. Engl. J. Med: 323, 124-125, 1990.
- 6- Storm, T. et al, Effect of intermittent cyclical etidronate Therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis, N. Engl. J. Med 322, 1265 - 1271, 1990.
- 7- Stern, P. H, Drugs affecting calcium regulating Hormones, in: Human pharmacology (Wingard, L. B. et al, eds), wolfe publishing Limited, 575-583, 1991.
- 8- Watts, N. B. et al, Intermittent cyclical edidronate in treatment of postmenopousal osteoporosis, N. Engl. J. Med. 323, 73-79, 1990.