

بررسی خواص ضدالتهابی بیس فسفونات ها

رضا شیاری^۱ محمد مهدی ناصحی^۲ شیرین فریور^۳ بیژن حاتمیان^۴

چکیده

اگرچه بیس فسفونات ها در اختلالات متابولیسم استخوان، استفاده گسترده ای پیدا کرده اند، اما بررسی های جدی و توضیح دهنده نقش و مراحل ضد التهابی و خواص اصلاح ایمنی آنها در بدن، بسیار محدود است. از نظر ساختاری و مکانیسمی، بیس فسفونات ها به دو دسته آمینو بیس فسفونات و نان آمینو بیس فسفونات ها تقسیم می شوند. اثرات بیس فسفونات ها بر تنوع سیتو کین در شرایط آزمایشگاهی، پیچیده است و بسته به نوع مولکولی بیس فسفونات آزمایش شده، غلظت بکار گرفته شده، نوع سلول آزمایش شده و نحوه ارزیابی سلول های کشت داده شده متفاوت است. این در حالیست که آمینو بیس فسفونات ها در بدن، سیتو کین های پیش التهابی را در مدت کوتاه تحریک می کنند و مصرف مزمن آنها ممکن است تولید این سیتو کین ها را متوقف نماید. این مقاله تأثیرات ضد التهابی و تنظیم کننده سیستم ایمنی را که توسط بیس فسفونات ها ایجاد می شود و مطالعات انسانی و دانش اخیر را راجع به مکانیسم بالقوه این ترکیبات مورد بررسی قرار خواهد داد.

واژه های کلیدی: بیس فسفونات، ضد التهاب، تعدیل کننده ایمنی

مقدمه

مانع استفاده بیشتر این داروها به عنوان عامل ضد التهاب شده است. در سال های اخیر با روشن شدن فارماکولوژی مولکولی بیس فسفونات ها، توجه به کاربرد آنها به عنوان عوامل ضد التهاب و ضد نئوپلاسم بیشتر مطرح گردیده است. نویسنده نقش این عوامل را با خواص ضد التهابی، اختصاصاً در زمینه تورم مفاصل (آرتریت) گزارش نموده است (۵). از نظر ساختاری و مکانیسمی، بیس فسفونات ها به دو دسته آمینو بیس فسفونات و نان آمینو بیس فسفونات ها تقسیم می شوند. دسته اول، فرم سمی ATP بوده و مانند

بیس فسفونات ها در درمان اختلالات اسکلتی-عضلانی پیشرفت عمده ای ایجاد کرده است، به طوری که هم اکنون یکی از شایع ترین داروهای بکار گرفته شده در درمان کلینیکی استئوپورزیس بشمار می روند. در مورد نقش آنها در کنترل دیگر اختلالات استخوانی و مفصلی مانند بیماری پازه، متاستازهای استخوانی، اختلالات تکاملی، فیروز دیسپلاستیک، آرتروپاتی شارکوت، دیستروفی سیمپاتیک و استئومیلیت آسپتیک نیز گزارشاتی وجود دارد (۴-۱). موفقیت چشمگیر این عوامل در درمان استئوپورزیس،

E-mail: shiareza@yahoo.com

مؤلف مسئول: دکتر رضا شیاری - تهران، خ. شریعتی بالاتر از حسینیه ارشاد مرکز آموزشی درمانی کودکان مفید

۱. فوق تخصص بیماری های روماتیسمی کودکان، استادیار دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

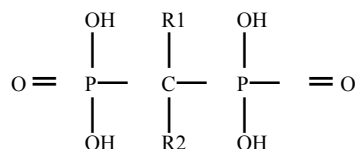
۲. دستیار اطفال دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، کارشناس دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۳. دکتری ژنتیک، استادیار دانشکده علوم زیستی دانشگاه شهید بهشتی

۴. متخصص اطفال، استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تاریخ دریافت: ۸۷/۹/۲۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۷/۱۰/۱۰ تاریخ تصویب: ۸۷/۱۱/۹

مکانیسم عمل و مولکولی نیز با نان آمینوبیس فسفونات ها متفاوت می باشد. با اینحال فارماکوکینتیک آنها مشابه است. مثلاً با اینکه جذب روده ای اندکی دارند، اما قدرت انتخابی آنها بالا است و در استخوان ها تجمع می یابند و تقریباً تا یک ساعت بعد از تزریق وریدی در استخوان باقی می ماند (۹) اثرات بیس فسفونات ها در مطالعات مختلف در جدول شماره ۱ آمده است.



	R1	R2
Etidronate	OH	CH3
Clodronate	Cl	Cl
Tiludronate	H	CH2SPhenyl-Cl
Pamidronate	OH	CH2CH2NH2
Dimethyl pamidronate	OH	CH2CH2N(CH3)2
Alendronate	OH	CH2CH2CH2NH2
Ibandronate	OH	CH2CH2N(CH3)(Pentyl)
Risedronate	OH	CH2-3-pyridine
Zolendronate	OH	CH2(1H-imidazole-1-yl)

شکل شماره ۱: ساختار شیمیایی ترکیبات بیس فسفونات ها

اثرات بیس فسفونات ها در آزمایشگاه (شرایط *In Vitro*)

بررسی های آزمایشگاهی نشان می دهد که بیس فسفونات ها سبب اختلال در فرایند تکثیر سلول های T (با اثر روی سلول های فعال کننده آنتی ژن)، تکثیر و مهاجرت ماکروفاژ و اختلال در تولید ماکروفاژهای سیتوتوکسیک و فرآیند آپوپتوز می شوند (۲۱). در مطالعه ای دیگر زمانی که سلول های T در محیط آزمایشگاهی با پامیدرونات کشت داده شدند و به ۱۰ برابر نقطه اوج غلظت حاصله از تزریق داخل وریدی در موجود زنده رسیدند، کاهش پاسخ سلول های T پرولیفراتیو به میتوزها مشخص شد. این تاثیر به میزان قابل توجهی وابسته به مونوسیت ها بود. به همین دلیل با افزودن مونوسیت های تازه به سیستم کشت پاسخ پرولیفراتیو سلول های T اصلاح گردید (۲۲).

آنچه که در بین سلول ها وجود دارد، را ایجاد می کنند، در حالی که نان آمینو بیس فسفونات ها، برخی از آنزیم های مسیر مولونات (Mevalonate) را متوقف کرده و نقش بسزایی در تنظیم مراحل سلولی گوناگون، مانند قدرت زیست و تکثیر سلول دارند. فرم های لیپوزومال نان-آمینوبیس فسفونات، مخصوصاً کلودرونات، با تحریک ماکروفاژ سیتوتوکسیتی، التهاب سینیوم (سینویت) را اصلاح می نماید. مطالعات کلینیکی انجام شده روی بیماران مبتلا به تورم و خشکی مفاصل که پامیدرونات دریافت نموده بودند، موید اثرات ضدالتهابی وابسته به دوز بیس فسفونات ها در بیماران با آرتریت مزمن است (۵-۷).

فارماکوکینتیک بیس فسفونات ها:

بیس فسفونات ها آنالوگ پیروفسفات آلی می باشند، که در آن اکسیژن با یک اتم کربن جایگزین شده است. گروه P-C-P خواص وابسته را با هیدروکسی آپاتیت تطبیق می دهد که بواسطه حضور گروه هیدروکسیل در موقعیت R₁ این خاصیت افزایش می یابد. به طور مثال در اتیدرونات و پامیدرونات گروه هیدروکسیل در موقعیت R₁ سبب افزایش قدرت دارویی شده است (شکل شماره ۱). قدرت این عوامل در متوقف کردن بازجذب استخوان نیز به بخش جانبی زنجیره R₂ وابسته می باشد، بوئیه بیس فسفونات هایی که دارای یک اتم نیتروژن در فاصله حساسی از گروه P-C-P با شکل فضایی خاص می باشند، به میزان قابل توجهی قوی تر از بیس فسفونات های فاقد نیتروژن هستند (۸). برای مثال پامیدرونات و آلدرونات که دارای یک اتم نیتروژن پایه ای و بی واسطه در زنجیره الکیل هستند، ۱۰ تا ۱۰۰ برابر قوی تر از اتیدرونات یا کلودرونات می باشند، عواملی که دارای نیتروژن سه گانه (ایباندرونات، اسیدرونات و زولندرونات) هستند حتی در مهار بازجذب استخوان نیز قوی تر عمل می کنند. آمینوبیس فسفونات ها نه تنها از نظر قدرت بازجذب، بلکه از نظر

جدول شماره ۱: وضعیت عملکرد بیس فسفونات ها روی سیتو کین ها

مطالعه	نوع بیس فسفونات	نوع مطالعه	فاکتور مورد بررسی در مطالعه		
			TNF- α	IL-6	IL-1
Deng X, et al (10)	آلندرونات	Invitro	-	*-	کاهش
Naidu A, et al (11)	آلندرونات و زولدرونات	Invitro	-	بدون تاثیر	-
Buduneli E, et al (12)	آلندرونات	حیوانی	-	-	افزایش
Yamamoto K, et al (13)	اتیدرونات	Invitro	-	کاهش	-
Suzuki Y, et al (14)	اتیدرونات	Invitro	کاهش	کاهش	کاهش
D'Amelio P, et al (15)	رزیدرونات	کارآزمایی بالینی	کاهش	-	-
Bianchi M, et al (16)	ایبادرونات	حیوانی	کاهش	-	کاهش
Epstein H, et al (17)	آلندرونات	Invitro	کاهش	-	کاهش
Deng X, et al (18)	آلندرونات	Invitro	افزایش	-	افزایش
Toyras A, et al (19)	آلندرونات	Invitro	افزایش	افزایش	افزایش
Pietschmann P, et al (20)	آلندرونات	Invitro	افزایش	-	افزایش

(*: عدم بررسی فاکتور در مطالعه)

کناره چربی دار زنجیره R_2 بوده است. این مطالعات نشان می دهد که آلندرونات اثر خود را بر مونوسیت ها از طریق مکانیسمی اجرا می کند که می تواند توسط IL-1 اگزوزن پیش برده شود (۲۴). آلندرونات در آزمایشات استئوکلاستیک باز جذب استخوان، حداقل ۱۰ برابر قوی تر از پامیدرونات ظاهر شده است. به علاوه، اثرات بازدارنده آلندرونات توسط افزایش $IL-1\beta$ معکوس شده و منجر به توقف ترشح IL-1 می شود. با وجود این، هیچ یافته ای دال بر اثر مستقیم بیس فسفونات ها روی سلول های T مشاهده نشد (۲۵). مطالعات اخیر اثرات بیس فسفونات ها را در تولید سیتو کین ها التهابی در موجود زنده بررسی نموده است. اکثر مطالعات موید اثر مهارى بیس فسفونات ها در تولید سیتو کین ها هستند. از طرفی دیگر گزارشات متعددی افزایش تولید سیتو کین ها را پس از التهاب، توسط آمینو بیس فسفونات هایی با کپسول های لیپوزومی مطرح نموده اند. تفاوت های گزارش شده در مورد اثرات آمینو بیس فسفونات ها احتمالاً به دلیل اختلاف در نوع مطالعات می باشد. بررسی های بیشتر نشان داده که کلودرونات، اتیدرونات و آلندرونات مانع ترشح TNF- α ، IL-1 و تولید IL-6 توسط سلول های استئوبلاست انسانی می شوند (۲۶). در مقابل این مطالعات که اثر دوزهای

نیمه عمر بیس فسفونات ها در گردش خون بسیار کوتاه است و تمایل زیادی برای چسبیدن به هیدروکسی آپاتیت استخوان دارند. به علاوه، برخی از بیس فسفونات ها (بطور مثال کلودرونات) محلول در آب است و براحتی در سلول ها پخش نمی شوند و در ابتدا می بایست توسط استئوکلاست ها و ماکروفاژها تحت ترکیب با آهن یا مواد معدنی در استخوان جذب شوند. بطور کلی اطلاعات بدست آمده در شرایط آزمایشگاهی در خصوص بیس فسفونات ها را می توان به دو دسته تقسیم کرد: اطلاعات دسته اول موید آن است که پامیدرونات می تواند اثر بازدارنده مستقیمی بر تغییر شکل لنفوسیت ها داشته باشد ولی اطلاعات دسته دوم موید اثر غیر مستقیم بیس فسفونات ها بر کاهش قدرت زیست مونوسیتی و نقش آنها در شروع تکثیر لنفوسیت ها می باشد که محتمل تر به نظر می رسد. کلودرونات ضعیف تر از پامیدرونات است و اثرات خود را بر تکثیر مونوسیت/ ماکروفاژ از طریق یک مکانیسم سیتوتوکسیک اجرا می نماید، در حالی که پامیدرونات در دوزی غیر توکسیک مانع تکثیر سلولی می شود (۲۳). این اثرات وابسته به دوز است و با آمینو بیس فسفونات ها سریع تر از کلودرونات ظاهر می شد. همچنین آنالیز ساختاری فعالیت، نشان دهنده ارتباط بین قدرت و طول

بالای داروهای آزاد را در سلول های کشت داده شده بررسی می کنند، چندین گزارش نیز فرم های لیپوزومی را مورد ارزیابی قرار دادند. این مطالعات نشان داد که حضور مونوسیت های فعال شده در برخی بیس فسفونات ها (البته نه همه آنها)، تولید IL-1، IL-6 و TNF را افزایش می دهند. در یک مطالعه بیان شده است که ممکن است اثرات آمینو و نان آمینوبیس فسفونات ها روی ترشح سیتو کین های پیش التهابی با هم متفاوت باشد (۲۷). نان آمینوبیس فسفونات ها، از جمله کلودرونات می توانند توسط سلول های شبه ماکروفاژ و سلول های شبه استوبلاست در واکنش تجزیه ای توسط سنتزهای tRNA به آنالوگ های حاوی متیلین ATP که غیر قابل هیدرولیز بوده، متابولیزه شوند (۲۸). این مشاهدات سبب شده که بیس فسفونات ها را به دو دسته آمینوبیس فسفونات های پیش التهابی و نان آمینوبیس فسفونات های ضد التهاب نیز تقسیم نمایند.

اثرات بیس فسفونات ها در موجود زنده (شرایط *In Vivo*)

اگرچه بررسی های مقدماتی نشان داده که دوزهای بالای اتیدرونات در حیوانات آزمایشگاهی سبب بهبود آرتریت می شود، ولی این احتمال که بیس فسفونات ها ممکن است عملکرد سیستم ایمنی را در انسان تعدیل و تنظیم نماید، کمتر مورد بررسی قرار گرفته است. مطالعه روی ۵ بیمار مبتلا به با آرتریت روماتوئید که توسط پامیدرونات خوراکی (۱۲۰۰ mg/day) درمان شده اند نشان می دهد که نه تنها پامیدرونات بر بازجذب استخوان در این بیماران موثر بوده، بلکه در مقایسه با گروه کنترل باعث بهبودی چشمگیر علائم بالینی هم شده است. این روند با کاهش پارامترهای آزمایشگاهی مربوط به التهاب (ESR و CRP) همراه بوده است (۲۹). دی متیل پامیدرونات در کشت سلول های جنینی استخوان، موجب کاهش نسبی در آزادسازی IL-6 شده بود که به طور قابل توجهی با افزودن PTH اثر آن افزایش یافته بود (۳۰). در مقابل کلودرونات تنها و یا

همراه با PTH از آزادسازی IL-6 ممانعت می نماید. مطالعات قبلی نشان داده بود که PTH تولید IL-6 را در استوبلاست ها و سلول های استرومال استخوان کشکک تحریک می نماید (۳۱). این اطلاعات حاکی از آن است که منبع IL-6 در پاسخ به درمان بیس فسفونات ها، استخوان می باشد. بنابراین این طور تصور می شود که ممکن است مقادیر کم بیس فسفونات که توسط استخوان آزاد می شود، برای تحریک آزادسازی موضعی IL-6 کافی باشد.

مطالعات کلینیکی دیگر نشان داده که استفاده از پامیدرونات با افزایش چشمگیری TNF- α و IL-6 همراه است، ولی در مورد IL-1 اینگونه نیست. مطابق با اطلاعات آزمایشگاهی، کلودرونات موجب تراوش سیتو کین نمی شود اما برخلاف انتظارات، ریباندرونات و آمینوبیس فسفونات ها به میزان قابل توجهی در سنجش بازجذب استخوانی استئوکلاستیک قوی تر از پامیدرونات می باشند (۳۲). اگرچه این اطلاعات نشان می دهد که منبع سیتو کین ها در بیمارانی که پامیدرونات داخل وریدی دریافت کرده اند، نه تنها سلول های ساکن در استخوان است بلکه احتمالاً سلول های موجود در گردش خون نیز منبع سیتو کین می باشد. همچنین این مطالعه احتمال وجود تفاوت در توانایی سنی بین آمینوبیس فسفونات ها جهت ترغیب تراوش سیتو کین قبل از التهاب را برخلاف توانایی ضد جذب آنها افزایش می دهد. مطالعات نویسندگان مقاله در استفاده از بیس فسفونات ها در کودکان مبتلا به بیماری های روماتیسمی موید تاثیر این ترکیبات هم در جهت افزایش تراکم استخوان متعاقب بهبود استیوپنی و هم کنترل بیماری زمینه ای (به دلیل اثرات ضد التهابی دارو) بوده است (۳۳، ۵).

در دو مطالعه کار آزمایی بالینی سطوح سیتو کین سرم قبل و بعد از التهاب در بیماران با روماتوئید آرتریت تحت درمان با بیس فسفونات مورد ارزیابی قرار گرفت. در مطالعه نخست بیماران ۳۰۰ میلی گرم

می‌نماید، در موجود زنده مورد بررسی قرار نگرفته است و همچنین مکانیسمی که به دنبال جلوگیری از مسیر موالات رخ می‌دهد، هنوز آشکار نیست (۳۷).

Maccagne و همکاران در مطالعه‌ای ۲۷ بیمار روماتیسمی را به مدت یکسال تحت درمان با پامیدرونات خوراکی (۱۰۰۰ mg روزانه) یا پلاسبو قرار دادند. در ابتدای درمان با پامیدرونات علیرغم وجود بیماری حاد، بهبود مشخصی در برخی پارامترهای آزمایشگاهی (ESR) و کلینیکی (خستگی صبحگاهی) مشاهده شد. همچنین در گروه شاهد پیشرفت سایش اطراف مفصل نسبت به گروه تحت درمان با پامیدرونات بسیار بیشتر بود (۳۸). در مطالعه دیگری درمان وریدی با پامیدرونات در بیمارانی با اسپوندیلیت انکیلوزان مقاوم به درمان ضد التهابی غیر استروئیدی مورد ارزیابی قرار گرفت. یافته‌های اولیه کاهش بارزی در ESR و CRP را نشان می‌داد که در پی درمان ۶ ماهه نیز ادامه داشت. همچنین بهبود قابل توجهی در پارامترهای کلینیکی، آزمایشگاهی و رادیولوژیکی فعالیت بیماری در بیمارانی که پالس پامیدرونات داخل وریدی را به صورت ۵ تزریق در طول ۲ ماه دریافت می‌کردند، مشاهده شد (۳۹).

عوارض جانبی بیس فسفونات‌ها:

مصرف بیس فسفونات‌ها همانند سایر داروها خالی از عارضه نیست و شناخت کامل این عوارض، امری ضروری و غیر قابل اجتناب به نظر می‌رسد. شایع‌ترین عارضه بیس فسفونات‌ها دردهای شدید عضلانی، استخوانی و مفصلی برای چند روز می‌باشد که گاهی اوقات تا چند ماه نیز ادامه می‌یابد. به علاوه، تعدادی از بیماران نیز از علایمی شبیه سرماخوردگی (Flu-Like symptoms) شکایت دارند. این عوارض خیلی جدی نبوده و معمولاً یا خود به خود در عرض چند روز بهبود می‌یابند و یا با مصرف استامینوفن به راحتی قابل کنترل هستند (۴۰). یوئیت (Uveitis) متعاقب مصرف تزریقی بیس فسفونات‌ها تاکنون فقط در چهار مورد گزارش شده

کلودرونات را روزانه به طور وریدی و به مدت ۶ روز دریافت نمودند. کاهش قابل ملاحظه IL-1 و TNF- α پس از سه روز مشاهده شد و پس از ۶ روز ثابت باقی ماند (۳۴). در مطالعه دوم ۳۲ بیمار که بیماری آنها در مراحل اولیه قرار داشت، به مدت ۹۰ روز تحت درمان با ۴۰ میلی گرم آلدرونات در روز یا پلاسبو قرار گرفتند که کاهش چشمگیری در سطوح IL-1، IL-6 و TNF α پس از ۳۰ روز مشاهده شد که تا روز ۹۰ مطالعه ثابت باقی ماند ولی هیچ تغییر معنی‌داری در گروه کنترل مشاهده نشد. همچنین کاهش معنی‌داری در سطح ESR و CRP مشاهده شد. این مطالعه نشان داد که آلدرونات موجب کاهش تجدید استخوانی در مراحل اولیه آرتریت روماتوئید شده و احتمالاً اثرات ضد تخریبی دارد (۳۵). در مطالعه دیگری گروه‌های لنفوسیت در سطح خارجی خون بیمارانی که پامیدرونات داخل وریدی (به مدت ۳ روز) دریافت می‌کردند، مورد بررسی قرار گرفت. کاهش عمده در زیر گروه لنفوسیت‌های CD $_4^+$ در بیمارانی که پامیدرونات دریافت کرده بودند، به میزان ۵۰ درصد بود و هیچ تغییری در درصد یا تعداد خالص لنفوسیت‌های B یا سلول‌های Natural killer وجود نداشت (۳۶). این مطالعات محدود نشان می‌دهد که آمینوبیس فسفونات‌ها و مخصوصاً پامیدرونات در ۲۴ ساعت اول استفاده در بدن موجب تراوش سیتوکین پیش التهابی، TNF- α و IL-6 می‌شود.

اخیراً مکانیسم مولکولی که از طریق آن آمینوبیس فسفونات‌ها مانع بازجذب استخوان می‌شوند، روشن شده است. آمینوبیس فسفونات‌ها موجب آپوپتوزیس در ماکروفاژها، سلول‌های تومورال و نیز استئوکلاست‌ها می‌شوند. اگرچه تنوع اساسی در میزان حساسیت به آپوپتوزیس وجود دارد. عمل بسیاری از سیتوکین‌ها التهابی از طریق GTP های (Guanosine triphosphate) مونوتیک کوچک Ras (Reticular activating system) انجام می‌پذیرد. مکانیسمی که آمینوبیس فسفونات، رده‌های سیتوکین‌های التهابی را در پی استفاده مزمن متوقف

جراحی دندان پزشکی) به طور همزمان خودداری شود. برخی گزارشات نیز احتمال فیبریلایسیون دهلیزی را متعاقب مصرف وریدی بیس فسفونات ها گزارش نموده بودند، ولی در آخرین مطالعاتی که توسط انستیتو سلامت ملی امریکا به طور گسترده صورت گرفت، چنین ارتباطی مشاهده نشد (۴۵).

این داده ها به همراه گزارش اخیر نویسندگان این مقاله نشان می دهد که بیس فسفونات ها نقش ضد التهابی وابسته به دوز را در بیماران روماتیسمی دارند. بی شک مصرف بیس فسفونات ها تحولی انکارناپذیر در علم طب ایجاد نموده است. مصرف این داروها در موارد اثبات شده درمانی، با در نظر گرفتن شرایط بالینی بیماران، آگاهی از چگونگی مصرف و شناخت کامل عوارض جانبی ناشی از آنها در راستای ارتقای سلامت جامعه نقش بسزایی ایفا می نماید.

است و تمام این موارد با مصرف کوتاه مدت استروئید در عرض چند روز بهبود یافته است (۴۳-۴۱). اما در بیماران مبتلا به التهاب و بیماری های حاد چشمی، باید ضرورت مصرف آنها بررسی شود و در افرادی با سابقه بیماری های التهابی چشم (مثلاً کودکان مبتلای به روماتیسم با سابقه یوئیت) بیس فسفونات ها باید با دقت فراوان استفاده شوند.

یکی دیگر از عوارض نادر ولی بسیار مهم و جدی مصرف بیس فسفونات ها، نکروز آواسکولار فک (Osteonecrosis of Jaw) است که معمولاً متعاقب همزمانی مصرف این داروها با پروسه های جراحی دندان پزشکی ایجاد می شود (۴۴). به همین دلیل توصیه می شود که چنانچه بیماری از بیس فسفونات ها استفاده می کند و نیاز به اقدامات جراحی خاص درمانی و یا ترمیمی دندان پزشکی دارد، حتماً پزشک خود را از این مسأله آگاه سازد تا از انجام این دو اقدام درمانی (مصرف این داروها و پروسه های

References

1. Bijvoet OL, Frijlink WB, Jie K, Van der Linden H, Meijer CJ, Mulder H, et al. APD in Paget's disease of bone. Role of the mononuclear phagocyte system? *Arthritis Rheum* 1980; 23(10): 1193-1204.
2. Chapurlat RD, Delmas PD, Liens D, Meunier PJ. Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res* 1997; 12(10): 1746-1152.
3. Verenna M, Zucchi F, Ghiringhelli D, Binelli L, Bevilacqua M, Bettica P, et al. Intravenous clodronate in the treatment of reflex sympathetic dystrophy syndrome. A randomized, double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2000; 27(6): 1477-1483.
4. Guyot- Drouot MH, Solau- Gervais E, Cortet B, Deprez X, Chastanet P, Cotten A, et al. Rheumatologic manifestations of pachydermoperiostosis and preliminary experience with bisphosphonates. *J Rheumatol* 2000; 27(10): 2418-2423.
5. Shiari R. Treatment and prevention of osteopenia associated with pediatric rheumatic disease by bisphosphonates. *Iranian J Pediatrics* 2007; 17: 3-4.
6. Salehpour Sh, Tavakoli S. Cyclic Pamidronate therapy in children with osteogenesis imperfect. *Int J Endocrinol Metab* 2008; 6(1): 6-12.
7. Eggelmeijer F, Papapoulos SE, van Paassen HC, Dijkmans BA, Breedveld FC. Clinical and biochemical response to single infusion of pamidronate in patients with active rheumatoid arthritis: a double blind placebo controlled study. *J Rheumatol* 1994; 21(11): 2016-2020.
8. Russell RG, Croucher PI, Rogers MJ. Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. *Osteoporos Int* 1999; 9 (Suppl 2): 66-80.

9. Ebetino FH, Bayless AV, Amburgey J, Ibbotson KJ, Dansereau S, Ebrahimpour A. Elucidation of a pharmacore for the bisphosphonate mechanism of bone antiresorptive activity. *Phosphorus Sulfur Silicon* 1996; 109(110): 217-220.
10. Deng X, Tamai R, Endo Y, Kiyoura Y. Alendronate augments interleukin-1 β release from macrophages infected with periodontal pathogenic bacteria through activation of caspase-1. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009; 235(1): 97-104.
11. Naidu A, Dechow PC, Spears R, Wright JM, Kessler HP, Opperman LA. The effects of bisphosphonates on osteoblasts in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 106(1): 5-13.
12. Buduneli E, Buduneli N, Vardar-Sengul S, Kardeler L, Atilla G, Lappin D, et al. Systemic low-dose doxycycline and alendronate administration and serum interleukin-1 β , osteocalcin, and C-reactive protein levels in rats. *J Periodontol* 2005; 76(11): 1927-1933.
13. Yamamoto K, Yoshino S, Shue G, Nagashima M. Inhibitory effect of bone resorption and inflammation with etidronate therapy in patients with rheumatoid arthritis for 3 years and in vitro assay in arthritis models. *Rheumatol Int* 2006; 26(7): 627-632.
14. Suzuki Y, Nishiyama T, Hasuda K, Fujishiro T, Niikura T, Hayashi S, et al. Effect of etidronate on COX-2 expression and PGE (2) production in macrophage-like RAW 264.7 cells stimulated by titanium particles. *J Orthop Sci* 2007; 12(6): 568-577.
15. D'Amelio P, Grimaldi A, Di Bella S, Tamone C, Brianza SZ, Ravazzoli MG, et al. Risedronate reduces osteoclast precursors and cytokine production in postmenopausal osteoporotic women. *J Bone Miner Res* 2008; 23(3): 373-379.
16. Bianchi M, Franchi S, Ferrario P, Sotgiu ML, Sacerdote P. Effects of the bisphosphonate ibandronate on hyperalgesia, substance P, and cytokine levels in a rat model of persistent inflammatory pain. *Eur J Pain* 2008; 12(3): 284-292.
17. Epstein H, Berger V, Levi I, Eisenberg G, Koroukhov N, Gao J, Golomb G. Nanosuspensions of alendronate with gallium or gadolinium attenuate neointimal hyperplasia in rats. *J Control Release* 2007; 117(3): 322-332.
18. Deng X, Yu Z, Funayama H, Shoji N, Sasano T, Iwakura Y, et al. Mutual augmentation of the induction of the histamine-forming enzyme, histidine decarboxylase, between alendronate and immuno-stimulants (IL-1, TNF, and LPS), and its prevention by clodronate. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 213(1): 64-73.
19. Toyra A, Ollikainen J, Taskinen M, Monkkonen J. Inhibition of mevalonate pathway is involved in alendronate-induced cell growth inhibition, but not in cytokine secretion from macrophages in vitro. *Eur J Pharm Sci* 2003; 19(4): 223-230.
20. Pietschmann P, Stohlawetz P, Brosch S, Steiner G, Smolen JS, Peterlik M. The effect of alendronate on cytokine production, adhesion molecule expression, and transendothelial migration of human peripheral blood mononuclear cells. *Calcif Tissue Int* 1998; 63(4): 325-330.
21. Hewitt R E, Lissina A, Green A E, Slay E S, Price D A, and Sewell A K. The bisphosphonate acute phase response: rapid and copious production of proinflammatory cytokines by peripheral blood $\gamma\delta$ T cells in response to aminobisphosphonates is inhibited by statins. *Clin Exp Immunol* 2005; 139(1): 101-111.
22. Gober HJ, Kistowska M, Angman L, Jenö P, Mori L, De Libero G. Human T Cell Receptor

- 78 Cells Recognize Endogenous Mevalonate Metabolites in Tumor Cells. *J Exp Med* 2003; 197(2): 163-168.
23. Monkkinen J, Taskinen M, Auriola SOK, Urti A. Growth inhibition of macrophage-like and other cell types by liposome-encapsulated, calcium-bound, and free bisphosphonates in vitro. *J Drug Targeting* 1994; 2(4): 299-308.
24. Schenk R, Eggli P, Fleisch H, Rosini S. Quantitative morphometric evaluation of the inhibitory activity of new aminobisphosphonates on bone resorption in the rat. *Calcif Tissue Int* 1986; 38(6): 342-349.
25. Makkonen N, Salminen A, Rogers MJ, Frith JC, Urti A, Azhayeve E, et al. Contrasting effects of alendronate and clodronate on RAW 264 macrophages: the role of a bisphosphonate metabolite. *Eur J Pharm Sci* 1999; 8(2): 109-118.
26. Chambers TJ. Diphosphonates inhibit bone resorption by macrophages in vitro. *J Pathology* 1980; 132(3): 255-262.
27. Reitsma PH, Teitelbaum SL, Bijvoet OLM, Kahn AJ. Differential action of the bisphosphonates (3-amino-1 hydroxypropylidene)-1, 1-bisphosphonate (APD) and disodium dichloromethylidene bisphosphonate (Cl2MDP) on rat macrophage-mediated bone resorption in vitro. *J Clin Invest* 1982; 70 (5): 927-933.
28. Frith JC, Monkkinen J, Blackburn GM, Russell RG, Rogers MJ. Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosine 5'-(beta,gamma-dichloromethylene)triphosphate, by mammalian cells in vitro. *J Bone Miner Res* 1997; 12(9): 1358-1367.
29. Dunn CJ, Galinet LA, Wu H, Nugent RA, Schlachter ST, Staite ND, et al. Demonstration of novel anti-arthritic and anti-inflammatory effects of disphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 266(3): 1691-1698.
30. Van der Pluijm G, Löwik WGM, de Groot H, Alblas MJ, Van der Wee-Pals LJA, Bijvoet OLM, et al. Modulation of PTH-stimulated osteoclastic resorption by bisphosphonates in fetal mouse bone explants. *J Bone Miner Res* 1991; 6(11): 1203-1210.
31. Löwik CWGM, van der Pluijm G, Bloys H, Hoekman K, Bijvoet OLM, Aarden LA, et al. Parathyroid hormone (PTH) and PTH-like protein (PLP) stimulate interleukin-6 production by osteogenic cells: a possible role of interleukin-6 in osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 162(3): 1546-1552.
32. Passeri G, Girasole G, Uljetti V, Guiliani N, Pedrazzoni M, Sartori L, et al. Bisphosphonates inhibit IL-6 production by human osteoblastic cells MG-63. *J. Bone Miner Res* 1994; 9(suppl): S230.
33. Shiari R, Farivar S, Salehpur S. A case of Klinefelter's Syndrome associated with Juvenile Systemic Lupus Erythematosus. *JMSR*. 2007; 2: 59-62.
34. Cantatore F, Introsso A.M, Carrozzo M. Effects of bisphosphonates on interleukin 1, tumor necrosis factor a, and b2m. *J Rheumatol* 1996; 23(6): 1117-1118.
35. Cantatore FP, Acquista CA, Pipitone V. Evaluation of bone turnover and osteoclastic cytokines in early rheumatoid arthritis treated with alendronate. *J Rheumatol* 1999; 26(11): 2318-2323.
36. Flora L. Comparative anti-inflammatory and bone protective effects of two diphosphonates in adjuvant arthritis. *Arthritis Rheum* 1979; 22(4): 340-346.
37. Shehata M, Schwarzmeier JD, Hilgarth M, Hubmann R, Schlagbauer-Wadl H. Mechanism

- of bisphosphonate (alendronate) - induced apoptosis in tumour cells: inhibition of RhoA activation and disruption of actin cytoskeleton. 5th Workshop on Bisphosphonates, Switzerland: Davos; 2000. Abstract 541B18.
38. Maccagno A, Maccagno A, Di Giorgio E, Roldan EJ, Caballero LE, Perez Lloret A. Double blind radiological assessment of continuous oral pamidronic acid in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1994; 23(4): 211-214.
 39. Maksymowych WP, Lambert R, Jhangri GS, Leclercq S, Chiu P, Wong B, et al. Clinical and radiological amelioration of refractory peripheral spondyloarthritis by pulse intravenous pamidronate therapy. *J Rheumatol* 2001; 28(1): 144-155.
 40. Wissnes Green L. Ibandronic acid: new drug. Osteoporosis: one tablet a month, but risk of a flu-like syndrome. *Prescrire Int* 2008; 17(93): 11.
 41. Kilickap S, Ozdamar Y, Altundag MK, Dizdar O. A case report: zoledronic acid-induced anterior uveitis. *Med Oncol* 2008; 25(2): 238-240.
 42. El Saghir NS, Otrock ZK, Bleik JH. Unilateral anterior uveitis complicating zoledronic acid therapy in breast cancer. *BMC Cancer* 2005; 5: 156.
 43. Moore MM, Beith JM. Acute unilateral anterior uveitis and scleritis following a single infusion of zoledronate for metastatic breast cancer. *Med J Aust* 2008; 188(6): 370-371.
 44. Carey JJ, Palomo L. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: innocent association or significant risk? *Cleve Clin J Med* 2008; 75(12): 871-879.
 45. Emkey RD. Quarterly intravenous ibandronate for postmenopausal osteoporosis. *Womens Health (Lond Engl)* 2008; 4(3): 219-228.

Archive of SID