مـــروری

مجلـــه دانـشـــگاه علـــــوم پـزشـکـــی مـازنـــدران
دوره نوزدهم شماره ۶۹ فروردین و اردیبهشت سال ۱۳۸۸ (۸۷-۷۹)

بررسی خواص ضدالتهابی بیس فسفونات ها

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

چکیده

اگرچه بیس فسفونات‌ها در اختلالات متابولیسم استخوان، استفاده گسترده‌ای پیدا کرده‌اند، اما بررسی‌های جدی و توضیح دهندهٔ نقش و مراحل ضد التهابی و خواص اصلاح ایمنی آنها در بدن، بسیار محدود است. از نظر ساختاری و مکانیسمی، بیس فسفونات‌ها به دو دسته آمینوبیس فسفونات و نان آمینوبیس فسفونات‌ها تقسیم می‌شوند. اثرات بیس فسفونات‌ها بر تنوع سیتوکین در شرایط آزمایشگاهی، پیچیده است و بسته به نوع مولکولی بیس فسفونات آزمایش شده، غلظت بکارگرفته شده، نوع سلول آزمایش شده و نحوه ارزیابی سلول‌های کشت داده شده متفاوت است. این در حالیست که آمینوبیس فسفونات‌ها در بدن، سیتوکین‌های پیش التهابی را در مدت کوتاه تحریک می‌کنند و مصرف مزمن آن‌ها ممکن است تولید این سیتوکین‌ها را متوقف نماید. این مقاله تأثیرات ضد التهابی و تنظیم کننده سیستم ایمنی را که توسط بیس فسفونات‌ها ایجاد می‌شود ومطالعات انسانی و دانش اخیر را راجع به مکانیسم بالقوه این ترکیبات مورد بررسی قرار خواهد داد.

واژه‌های کلیدی: بیس فسفونات، ضد التهاب، تعدیل کننده ایمنی

مقدمه

بیس فسفونات‌ها در درمان اختلالات اسکلتی- عضلانی پیشرفت عمده‌ای ایجاد کرده است، به‌طوری‌که هم اکنون یکی از شایعترین داروهای بکار گرفته شده در درمان کلینیکی استئوپورزیس بشمار می‌روند. در مورد نقش آنها درکنترل دیگر اختلالات استخوانی و مفصلی مانند بیماری پاژه، متاستازهای استخوانی، اختلالات تکاملی، فیبروز دیسپلاستیک، آرتروپاتی شارکوت، دیستروفی سیمپاتتیک و استئومیلیت آسپتیک نیز گزارشاتی وجود دارد(۴-۱). موفقیت چشمگیر این عوامل در درمان استئوپورزیس، مانع استفاده بیشتر این داروها به عنوان عامل ضد التهاب شده است. در سال‌های اخیر با روشن شدن فارماکولوژی مولکولی بیس فسفونات‌ها، 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 فسفونات‌ها به دو دسته آمینوبیس فسفونات و نان آمینوبیس فسفونات‌ها تقسیم می‌شوند. دسته اول، فرم سمی ATP بوده و مانند

مولف مسئول: دکتر رضا شیاری- تهران، خ. شریعتی بالاتر از حسینیه ارشاد مرکز آموزشی درمانی کودکان مفید E-mail:shiareza@yahoo.com

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

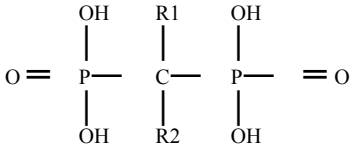
Archive of SID

www.SID.ir

آنچه که در بین سلول‌ها وجود دارد، را ایجاد می‌کنند، در حالی که نان آمینو بیس فسفونات‌ها، برخی از آنزیم‌های مسیرموالونات (Mevalonate) را متوقف کرده و نقش بسزایی درتنظیم مراحل سلولی گوناگون، مانند قدرت زیست و تکثیر سلول دارند. فرم‌های لیپوزومال نان-آمینوبیس فسفونات، مخصوصاً کلودرونات، با تحریک ماکروفاژ سیتوتوکسیتی، التهاب سینویوم (سینویت) را اصلاح می‌نماید. مطالعات کلینیکی انجام شده روی بیماران مبتلا به تورم و خشکی مفاصل که پامیدرونات دریافت نموده بودند، موید اثرات ضد التهابی وابسته به دوز بیس فسفونات‌ها در بیماران با آرتریت مزمن است(۷-۵).

فارماکوکینتیک بیس فسفونات‌ها:

بیس فسفونات‌ها آنالوگ پیروفسفات آلی می‌باشند، که در آن اکسیژن با یک اتم کربن جایگزین شده است. گروه P-C-P خواص وابسته را با هیدروکسی آپاتیت تطبیق می‌دهد که بواسطه حضور گروه هیدروکسیل در موقعیت R_1 این خاصیت افزایش می‌یابد. به طور مثال در اتیدرونات و پامیدرونات گروه هیدروکسیل در موقعیت R_1 سبب افزایش قدرت دارویی شده است (شکل شماره ۱). قدرت این عوامل در متوقف کردن بازجذب استخوان نیز به بخش جانبی زنجیره R_2 وابسته می‌باشد، بویژه بیس فسفونات‌هایی که دارای یک اتم نیتروژن در فاصله حساسی از گروه P-C-P با شکل فضایی خاص می‌باشند، به میزان قابل توجهی قوی‌تر از بیس فسفونات‌های فاقد نیتروژن هستند(۸). برای مثال پامیدرونات و آلندرونات که دارای یک اتم نیتروژن پایه‌ای و بی‌واسطه در زنجیره الکیل هستند، ۱۰ تا ۱۰۰ برابر قوی‌تر از اتیدرونات یا کلودرونات می‌باشند، عواملی که دارای نیتروژن سه گانه (ایباندرونات، اسیدرونات و زولندرونات) هستند حتی در مهار بازجذب استخوان نیز قوی‌تر عمل می‌کنند. آمینوبیس فسفونات‌ها نه تنها از نظر قدرت بازجذبی، بلکه از نظر مکانیسم عمل و مولکولی نیز با نان آمینوبیس فسفونات‌ها متفاوت می‌باشند. با اینحال فارماکوکینیتیک آنها مشابه است. مثلا با اینکه جذب روده‌ای اندکی دارند، اما قدرت انتخابی آنها بالا است و در استخوان‌ها تجمع می‌یابند و تقریبا تا یک ساعت بعد ازتزریق وریدی در استخوان باقی می‌مانند(۹) اثرات بیس فسفونات‌ها در مطالعات مختلف درجدول 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
Zolendorate	OH	CH2(1H-imidazole-1-yl)

شکل شماره ۱: ساختار شیمیایی ترکیبات بیس فسفونات ها

اثرات بیس فسفونات‌ها درآزمایشگاه(شرایط In Vitro)

بررسی‌های آزمایشگاهی نشان می‌دهد که بیس فسفونات‌ها سبب اختلال در فرایند تکثیر سلول‌های T (با اثر روی سلول‌های فعال کننده آنتی ژن)، تکثیر و مهاجرت ماکروفاژ و اختلال در تولید ماکروفاژهای سیتوتوکسیک و فرآیند آپوپتوز می‌شوند(۲۱). در مطالعه‌ای دیگر زمانی که سلول‌های 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 سلول‌های T پرولیفراتیو به میتوژن‌ها مشخص شد. این تاثیر به میزان قابل توجهی وابسته به مونوسیت‌ها بود. به همین دلیل با افزودن مونوسیت‌های تازه به سیستم کشت پاسخ پرولیفراتیو سلول‌های T اصلاح گردید(۲۲).

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

www.SID.ir

جدول شماره ۱ : وضعیت عملکرد بیس فسفونات ها روی سیتوکین ها

مطالعه	نوع بیس فسفونات	نوع مطالعه	فاکتور مورد بررسی در مطالعه		
			IL-1	IL-6	TNF-a
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)

نیمه عمر بیس فسفونات‌ها در گردش خون بسیار کوتاه است و تمایل زیادی برای چسبیدن به هیدروکسی آپاتیت استخوان دارند. به علاوه، برخی از بیس فسفونات‌ها (بطور مثال کلودرونات) محلول در آب است و براحتی در سلول‌ها پخش نمی‌شوند و در ابتدا می‌بایست توسط استئوکلاست‌ها و ماکروفاژها تحت ترکیب با آهن یا مواد معدنی دراستخوان جذب شوند. بطور کلی اطلاعات بدست آمده درشرایط آزمایشگاهی در خصوص بیس فسفونات‌ها را می‌توان به دو دسته تقسیم کرد: اطلاعات دسته اول موید آن است که پامیدرونات می‌تواند اثر بازدارنده مستقیمی بر تغییر شکل لنفوسیت‌ها داشته باشد ولی اطلاعات دسته دوم موید اثر غیر مستقیم بیس فسفونات‌ها بر کاهش قدرت زیست مونوسیتی و نقش آنها درشروع تکثیر لنفوسیت‌ها می‌باشد که محتمل تر به نظر می‌رسد. کلودرونات ضعیف‌تر از پامیدرونات است و اثرات خود را بر تکثیر مونوسیت/ ماکروفاژ از طریق یک مکانیسم سیتوتوکسیک اجرا می‌نماید، در حالی‌که پامیدرونات در دوزی غیر توکسیک مانع تکثیر سلولی می‌شود(۲۳). این اثرات وابسته به دوز است و با آمینو بیس فسفونات‌ها سریع‌تر از کلودرونات ظاهر می‌شد. همچنین آنالیز ساختاری فعالیت، نشان دهنده ارتباط بین قدرت و طول کناره چربی دار زنجیره R_2 بوده است. این مطالعات نشان می‌دهد که آلندرونات اثر خود را بر مونوسیت‌ها از طریق مکانیسمی اجرا می‌کند که می‌تواند توسط IL-1 اگزوژن پیش برده شود(۲۴). آلندرونات در آزمایشات استئوکلاستیک باز جذب استخوان، حداقل ۱۰ برابر قوی‌تر از پامیدرونات ظاهر شده است. به علاوه، اثرات بازدارنده آلندرونات توسط افزایش $IL_1\beta$ معکوس شده و منجر به توقف ترشح IL-1 می‌شود. با وجود این، هیچ یافته‌ای دال براثر مستقیم بیس فسفونات‌ها روی سلول‌های T مشاهده نشد(۲۵). مطالعات اخیر اثرات بیس فسفونات‌ها را درتولید سیتوکین‌ها التهابی در موجود زنده بررسی نموده است. اکثر مطالعات موید اثر مهاری بیس فسفونات‌ها در تولید سیتوکین‌ها هستند. از طرفی دیگر گزارشات متعددی افزایش تولید سیتوکین‌ها را پس از التهاب، توسط آمینو بیس فسفونات‌هایی با کپسول‌های لیپوزومی مطرح نموده‌اند. تفاوت‌های گزارش شده در مورد اثرات آمینوبیس فسفونات‌ها احتمالاً به دلیل اختلاف در نوع مطالعات می‌باشد.

بررسی‌های بیشتر نشان داده که کلودرونات، اتیدرونات و آلندرونات مانع ترشح IL-1 ، TNF-α و تولید IL-6 توسط سلول‌های استئوبلاست انسانی می‌شوند(۲۶). در مقابل این مطالعات که اثر دوزهای

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

www.SID.ir

بالای داروهای آزاد را در سلول‌های کشت داده شده بررسی می‌کنند، چندین گزارش نیز فرم‌های لیپوزومی را مورد ارزیابی قرار دادند. این مطالعات نشان داد که حضور مونوسیت‌های فعال شده در برخی بیس فسفونات‌ها (البته نه همه آنها)، تولید IL-1، IL-6 و TNF را افزایش می‌دهند. در یک مطالعه بیان شده است که ممکن است اثرات آمینو و نان آمینوبیس فسفونات‌ها روی ترشح سیتوکین‌های پیش التهابی با هم متفاوت باشد(۲۷). نان آمینوبیس فسفونات‌ها، از جمله کلودرونات می‌توانند توسط سلول‌های شبه ماکروفاژ و سلول‌های شبه استئوبلاست در واکنش تجزیه‌ای توسط سنتزهای tRNA به آنالوگ‌های حاوی متیلین ATP که غیر قابل هیدرولیز بوده، متابولیزه شوند(۲۸). این مشاهدات سبب شده که بیس فسفونات‌ها را به دو دسته آمینوبیس فسفونات‌های پیش التهابی و نان آمینوبیس فسفونات‌های ضدالتهاب نیز تقسیم نمایند.

اثرات بیس‌فسفونات‌ها درموجود زنده(شرایط In Vivo)

اگرچه بررسی‌های مقدماتی نشان داده که دوزهای بالای اتیدرونات درحیوانات آزمایشگاهی سبب بهبود آرتریت می‌شود، ولی این احتمال که بیس فسفونات‌ها 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 شده‌اند نشان می‌دهد 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 سلول‌های 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 می‌نماید. مطالعات قبلی نشان داده بود که PTH تولید IL-6 را در استئوبلاست‌ها و سلول‌های استرومال استخوان کشکک تحریک می‌نماید(۳۱). این اطلاعات حاکی از آن است که منبع IL-6 در پاسخ به درمان بیس فسفونات‌ها، استخوان می‌باشد. بنابراین این‌طور تصور می‌شود که ممکن است مقادیر کم بیس فسفونات که توسط استخوان آزاد می‌شود، 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 سیتوکین نمی شود اما برخلاف انتظارات، ریباندرونات و آمینوبیس فسفونات‌ها به میزان قابل توجهی در سنجش بازجذب استخوانی استئوکلاستیک قوی تر از پامیدرونات می‌باشند(۳۲). اگرچه این اطلاعات نشان می‌دهد که منبع سیتوکین‌ها در بیمارانی که پامیدرونات داخل وریدی دریافت کرده‌اند، نه تنها سلول‌های ساکن در استخوان است بلکه احتمالاً سلول‌های موجود در گردش خون نیز منبع سیتوکین می‌باشد. همچنین این مطالعه احتمال وجود تفاوت در توانایی سنی بین آمینوبیس فسفونات‌ها جهت ترغیب تراوش سیتوکین قبل از التهاب را برخلاف توانایی ضد جذب آنها افزایش می‌دهد. مطالعات نویسندگان مقاله در استفاده ازبیس فسفونات‌ها در کودکان مبتلا به بیماری‌های روماتیسمی موید تاثیر این ترکیبات هم در جهت افزایش تراکم استخوان متعاقب بهبود استیوپنی و هم کنترل بیماری زمینه‌ای (به دلیل اثرات ضد التهابی دارو) بوده است(۳۳،۵).

در دو مطالعه کارآزمایی بالینی سطوح سیتوکین 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

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

www.SID.ir

کلودرونات را روزانه به طور وریـدی و بـه مـدت ۶ روز دریافت نمودند. کـاهش قابـل ملاحظـه IL-۱ و TNF-α پس از سه روز مشاهده شـد و پـس از ۶ روز ثابـت بـاقی ماند(۳۴). در مطالعـه دوم ۳۲ بیمـار کـه بیمـاری آنهـا در مراحل اولیه قرار داشت، به مدت ۹۰ روز تحت درمان با ۴۰ میلی‌گرم آلندرونات در روز یا پلاسبو قـرار گرفتنـد که کاهش چشمگیری در سطوح IL-1 ، IL-6 و TNFa پس از ۳۰ روز مشاهده شد که تـا روز ۹۰ مطالعـه ثابـت باقی ماند ولـی هـیچ تغییـر معنـی‌داری در گـروه کنتـرل مشاهده نشد. همچنین کاهش معنی‌داری در سـطح ESR و CRP مشاهده شد. این مطالعه نشان داد که آلندرونات موجـب کـاهش تجدیـد اسـتخوانی در مراحـل اولیـه آرتریت روماتوئید شده و احتمـالا اثـرات ضـد تخریبـی دارد(۳۵). درمطالعه دیگری گروه‌های لنفوسیت در سطح خارجی خون بیمارانی که پامیدرونات داخل وریدی (به مدت ۳ روز) دریافـت مـی کردنـد، مـورد بررسـی قـرار گرفت. کاهش عمده در زیر گروه لنفوسیت‌هـای CD_4^+ در بیمارانی کـه پامیـدرونات دریافـت کـرده بودنـد، بـه میزان ۵۰ درصد بود و هیچ تغییـری در درصـد یـا تعـداد خالص لنفوسیت‌هـای B یـا سـلول‌هـای Natural killer وجود نداشت(۳۶). این مطالعات محـدود نـشان مـی‌دهـد که آمینوبیس فـسفونات‌هـا و مخـصوصاً پامیـدرونات در ۲۴ ساعت اول استفاده در بدن موجب تراوش سـیتوکین پیش التهابی، TNF-α و IL-6 می‌شود.

اخیراً مکانیسم مولکولی که از طریـق آن آمینـوبیس فسفونات‌ها مانع بازجذب استخوان می‌شوند، روشن شده اسـت. آمینـو بـیس فـسفونات‌هـا موجـب آپوپتـوزیس در ماکروفاژهـا، سـلول‌هـای تومـورال و نیـز استئوکلاسـت‌هـا می‌شوند. اگرچه تنوع اساسی درمیزان حساسیت به آپوپتـوزیس وجود دارد. عمل بسیاری از سـیتوکین‌هـا التهـابی از طریـق GTP هـای (Guanosine triphosphate) مونوتیـک کوچک Ras (Reticular activating system) انجـام می‌پذیرد. مکانیسمی که آمینـوبیس فـسفونات، رده‌هـای سیتوکین‌هـای التهـابی را در پـی اسـتفاده مـزمن متوقـف می‌نماید، در موجود زنده مورد بررسی قرار نگرفته است و همچنین مکانیـسمی کـه بـه دنبـال جلـوگیری از مـسیر موالونات رخ می‌دهد، هنوز آشکار نیست(۳۷).

Maccagne و همکـاران در مطالعـه‌ای ۲۷ بیمـار روماتیـسمی را بـه مـدت یکـسال تحـت درمـان بـا پامیدرونات خوراکی (۱۰۰۰ mg روزانه) یا پلاسبو قـرار دادند. در ابتدای درمـان بـا پامیـدرونات علیـرغم وجـود بیمـاری حـاد، بهبـود مشخـصی در برخـی پارامترهـای آزمایشگاهی (ESR) و کلینیکی (خـستگی صـبحگاهی) مشاهده شد. همچنـین در گـروه شـاهد پیـشرفت سـایش اطراف مفصل نسبت به گروه تحت درمان با پامیدرونات بسیار بیشتر بود(۳۸). در مطالعه دیگری درمان وریـدی بـا پامیدرونات در بیمارانی با اسپوندیلیت انکلیـوزان مقـاوم به درمان ضد التهابی غیر استروییدی مورد ارزیـابی قـرار گرفت. یافته‌های اولیه کاهش بارزی در ESR و CRP را نشان می داد که در پی درمـان ۶ماهـه نیـز ادامـه داشـت. همچنین بهبـود قابـل تـوجهی در پارامترهـای کلینیکـی، آزمایشگاهی و رادیولوژیکی فعالیت بیماری در بیمارانی کـه پـالس پامیـدرونات داخـل وریـدی را بـه صـورت ۵ تزریق درطول ۲ ماه دریافت می کردند، مشاهده شد(۳۹).

عوارض جانبی بیس فسفونات ها:

مصرف بیس فسفونات‌ها همانند سایر داروها خالی از عارضه نیست و شناخت کامل این عوارض، امری ضروری و غیر قابل اجتناب به نظر مـی‌رسـد. شـایع‌تـرین عارضـه بیس فسفونات ها دردهای شدید عـضلانی، اسـتخوانی و مفصلی برای چند روز می‌باشد که گاهی اوقات تـا چنـد ماه نیز ادامه می‌یابد. به علاوه، تعـدادی از بیمـاران نیـز از علایمـی شـبیه سـرماخوردگی (Flu-Like symptoms) شکایت دارند. این عوارض خیلی جدی نبوده و معمـولاً یا خود به خود در عرض چند روز بهبود می‌یابند و یـا بـا مصرف استامینوفن بـه راحتـی قابـل کنتـرل هـستند (۴۰). یوؤیـت (Uveitis) متعاقـب مـصرف تزریقـی بـیس فسفونات‌ها تاکنون فقـط در چهـار مـورد گـزارش شـده

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

www.SID.ir

است و تمام این موارد با مصرف کوتاه مدت استرویید در عرض چند روز بهبود یافته است(۴۳-۴۱). اما دربیماران مبتلا به التهاب و بیماری‌های حاد چشمی، باید ضرورت مصرف آنها بررسی شود و درافرادی با سابقه بیماری‌های التهابی چشم (مثلاً کودکان مبتلای به روماتیسم با سابقه یوؤیت) بیس فسفونات‌ها باید با دقت فراوان استفاده شوند.

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

برخی گزارشات نیز احتمال فیبریلاسیون دهلیزی را متعاقب مصرف وریدی بیس فسفونات‌ها گزارش نموده بودند، ولی در آخرین مطالعاتی که توسط انستیتو سلامت ملی امریکا به طور گسترده صورت گرفت، چنین ارتباطی مشاهده نشد(۴۵).

این داده‌ها به همراه گزارش اخیرنویسندگان این مقاله نشان می‌دهد که بیس فسفونات‌ها نقش ضد التهابی وابسته به دوز را در بیماران روماتیسمی دارند. بی‌شک مصرف بیس فسفونات‌ها 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 می‌نماید.

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.

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

www.SID.ir

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-1beta 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-Sengal S, Kardeler L, Atilla G, Lappin D, et al. Systemic low-dose doxycycline and alendronate administration and serum interleukin-1beta, 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. Toyras 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 γδ 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

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

www.SID.ir

γδ Cells Recognize Endogenous Mevalonate Metabolites in Tumor Cells. J Exp Med 2003; 197(2): 163-168.

23. Monkkonen 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, Azhayeva 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 Ivest 1982; 70 (5): 927-933.
28. Frith JC, Monkkonen 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

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

www.SID.ir

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. Osteoprosis: 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

www.SID.ir