

使用双膦酸盐类药物的不良反应

余伯龙 李义凯

中图分类号: R977 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)01-0080-06

摘要: 回顾了与氨基双膦酸盐相关的不良反应事件。双膦酸盐类药物有口服与静脉注射两种类型。口服双膦酸盐主要用于治疗骨质疏松症, 静脉注射的双膦酸盐用于肿瘤和骨质疏松症的治疗。两类双膦酸盐类药物的副作用在许多方面都不同。

关键词: 骨质疏松症; 不良反应; 静脉注射双膦酸盐类; 口服双膦酸盐类

The adverse effects of bisphosphonates application YU Bolong, LI Yikai. Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Corresponding author: LI Yikai, Email: ortho@fimmu.com

Abstract: The bisphosphonates use-associated adverse events are reviewed. There are two kinds of bisphosphonates: oral bisphosphonates and intravenous bisphosphonates. Oral bisphosphonates are used for the treatment of osteoporosis, while intravenous bisphosphonates are used in oncology and for the treatment of osteoporosis. The adverse effects of these two kinds of bisphosphonates are different in many aspects.

Key words: Osteoporosis; Adverse events; Intravenous bisphosphonates; Oral bisphosphonates

1 介绍

双膦酸盐类药物被广泛地用于治疗变形性骨炎、转移性骨疾病、多发性骨髓瘤、恶性高钙血症和骨质疏松症, 且是治疗骨质疏松的一线药物。

静脉注射双膦酸盐类药物常用于治疗恶性肿瘤——帕米膦酸钠(2 h 注射 90 mg), 伊班膦酸钠(1 h 注射 6 mg) 和唑来膦酸(15 min 注射 4 mg)——通常每 3~4 个星期给药一次直到病人死亡。静脉内给予伊班膦酸钠(每 3 个月 3 mg) 和唑来膦酸(密固达, 每年 5 mg) 也同样被准许用于治疗骨质疏松症, 后者在 2008 年 5 月被批准在国内上市。口服给予的氨基双膦酸盐类药物, 阿仑膦酸钠(70 mg 每周一次)、利赛膦酸钠(35 mg 每周一次) 和伊班膦酸钠(150 mg 每周一次) 被广泛用于治疗骨质疏松症。口服和静脉注射双膦酸盐类药物的不良反应在许多方面都不同。最近报道了数个迄今为止还未被承认的双膦酸盐类药物的副作用。这篇综述将回顾这些药物副作用。

2 不良反应事件

2.1 上消化道不良反应事件

在口服剂型被用于治疗骨质疏松症后不久, 与双膦酸盐类药物相关的上消化道不良反应事件被陆续报道出来, 如恶心、呕吐、上腹部疼痛和消化不良等。这些不良反应是由双膦酸盐类药物对上消化道黏膜的刺激引起的, 反应程度具有剂量依赖性和接触时间依赖性。在早些时候, 通过对阿仑膦酸钠的上市后检测, 报道了数例食管炎伴随食管腐蚀或者消化道溃疡的案例。在这些检测中值得注意的是, 食管并发症越严重的病人往往是那些没有按照服药说明使用药物的患者: 他们只用少量或者不用水来吞服阿仑膦酸钠、在咽下药片时或一小段时间后便躺下、在出现病征或先前已存在食管疾病时仍然继续服用阿仑膦酸钠。^[1] 减少食管炎风险的建议包括: 早上起床后用 180~240 ml 水来送服阿仑膦酸钠; 服药后保持身体竖直至少 30 min 直到吃下当天的第一顿饭; 食道不良症状出现后立刻停止服药。^[1] 这一口服双膦酸盐类药物的正确方法的说明被写入了药物标签, 这可能是后来该类药物上消化道副作用的发生率减少的原因。

在一项骨折干预实验(FIT)中^[2] 研究了阿仑膦

作者单位: 510515 广州, 南方医科大学第一临床医学院

通讯作者: 李义凯, Email: ortho@fimmu.com

酸钠对于上消化道的安全性。在这一大型随机双盲空白对照实验中,对服用阿仑膦酸钠 5 mg/d 或 10 mg/d 用于治疗骨质疏松症的美国女性进行了 3.8 年的随访。上消化道所有不良反应事件的发生率在阿仑膦酸钠组和对对照组中十分相近(47.5% 比 46.2%)。在发生上消化道不良反应事件的病人中,阿仑膦酸钠的使用并不与这些事件发生风险的显著增加有关。

通过对动物和实验室研究、流行病学研究、内窥镜检查 and 随机对照试验的资料的回顾得出:随机对照试验的证据显示,合理正确地服用双膦酸盐类药物将不会增加或者仅稍微增加上消化道不良反应的风险。^[3]

2.2 肾毒性

静脉注射双膦酸盐类药物开始使用后,出现了肾衰竭的病例。因此使用静脉注射双膦酸盐类药物治疗患有肾功能不全的骨质疏松病人应当慎重。一种可能的肾毒性的机制是,双膦酸盐类对金属离子有强吸引力(包括钙离子),它们倾向于与金属离子形成可溶或不可溶的复合物和聚合体,特别是当大量药物被快速注入时。这些聚合物可以被阻滞在肾内并导致肾损伤。有研究表明口服双膦酸盐类药物并不明显影响肾功能,而静脉给药时确实更易引起肾毒性,特别是快速静脉给药(一般指时间 ≤ 15 min)会造成严重肾毒性。^[4]因此美国临床肿瘤学会也建议帕米膦酸盐静脉输注时间应控制在 2 h,以避免产生损害^[5]。

2.3 眼部不良反应事件

双膦酸盐类导致的最常见的眼部不良反应是非特异性结膜炎,^[6]它常常不需要特殊治疗便会改善且不受继续使用双膦酸盐类药物治疗的影响。极少数情况下,需要使用非甾体类抗炎眼药水治疗。^[8]据报道有少数其他眼部不良反应,如眼睑水肿、视神经炎或球后视神经炎、眼眶周围水肿、脑神经麻痹和眼睑下垂。^[6]葡萄膜炎和巩膜炎是双膦酸盐类治疗导致的最严重的眼部不良反应,一旦发生则需停止使用双膦酸盐类药物。^[6,7]在对静脉注射帕米膦酸二钠导致的炎症性眼部不良反应(巩膜炎和葡萄膜炎)进行回顾分析后,发现巩膜炎病人具有相关的急性期反应(发热和流感样症状),这些反应常出现在用帕米膦酸钠治疗的病人中。^[6]因此,眼部的炎症可能是对药物的系统性不良反应的局部表现。另外氨基双膦酸盐的直接刺激作用也许仅在药物局部浓度很高时才发生。当口服给药或缓慢静脉输注

时,血液中的药物浓度较低,眼部不良反应常不发生,估计只有当静脉大剂量给药时,对药物有较高亲和力的组织中才能达到高浓度。^[8]

通过对一个大群体在使用双膦酸盐类药物后的 6 个月内的巩膜炎或葡萄膜炎的发病率的计算(85%的病人口服阿仑膦酸钠 70 mg/wk)得出,在每 10000 个病人中有 7.9 个在服用双膦酸盐类药物后的 6 个月内发生巩膜炎或葡萄膜炎。与没有使用双膦酸盐类药物的病人相比,6 个月内的发病相对风险为 1.23(95% 置信区间,0.85 ~ 1.79)。在使用者和非使用者、口服药物者和肠外给药者之间,这一差异没有显著意义。根据这项研究显示,双膦酸盐导致的严重眼部不良反应十分少见而静脉给药患者比口服药物的患者出现不良反应的时间要早一些。^[7]

由于使用双膦酸盐类治疗所致的最常见的眼部不良反应是通常是自限性的非特异性结膜炎,很有可能一些不明原因的结膜炎被归咎于双膦酸盐,因为双膦酸盐也是市场上几乎所有肥皂的成分之一。已知的与巩膜炎和葡萄膜炎有关的疾病有:强直性脊柱炎、Behcet 综合征、牛皮癣、Reiter 综合征、炎症性肠病、多软骨炎、Wegener 肉芽肿病、风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、结节病、梅毒。因此,有可能一些病例中的葡萄膜炎或巩膜炎是系统性疾病继发症或者是由一些药物如利福布丁、甲氧苄啶磺胺甲氧基异恶唑、乙胺嗪、美替洛尔^[7]与双膦酸盐一起作用形成的促发因素所导致。医务人员在给患有这些疾病或者正在服用上述药物的病人开双膦酸盐类药物时也许应该更慎重。

2.4 急性期反应

已知静脉注射氨基双膦酸盐类会导致类似于急性期反应(AFR)的不良反应。^[9]临床上,这一系统性的反应以发热为特征,有时候伴寒颤和流感样症状如疲劳、心神不宁、肌肉痛、关节痛和骨痛^[9,10]。这种由双膦酸盐类诱发的 AFR 是剂量依赖性的,主要发生于首次使用双膦酸盐类的病人第一次注射氨基双膦酸盐之后,很少发生于后续给药过程中。急性期反应在静脉注射氨基双膦酸盐类的 28 ~ 36 h 内表现最为明显,尽管持续给药治疗,2 ~ 3 d 后仍会减弱。

在初次接受氨基双膦酸盐静脉注射的病人中有 30% ~ 35% 出现发热、心慌和肌痛。^[11]然而,在一组因使用芳香酶抑制剂治疗乳腺癌而导致骨质疏松的妇女中,使用唑来膦酸治疗骨质疏松后急性期反应的发生率明显增高,高达 70%^[12]。

初次服用每周一次或每月一次剂量的口服双膦酸盐类药物也可能导致轻度至中度的急性期反应,就是说与服用每日一次的剂型相比,此种急性期反应的发生更频繁^[13]。这种类型的反应在使用非氨基双膦酸盐类药物(依替膦酸钠、替鲁膦酸盐)时没有发现^[10]。

这种双膦酸盐类诱发的急性期反应是由白介素 6^[14], 肿瘤坏死因子 α 和其他受体激活的 $\gamma\delta T$ 细胞和巨噬细胞释放的细胞因子介导的^[9,15]。双膦酸盐诱发的急性期反应通常是良性且自限的,可以用退烧药治疗。

2.5 低钙血症和继发性甲状旁腺功能亢进

氨基双膦酸盐是破骨细胞骨再吸收的有效抑制剂。这一作用的结果就是,开始使用阿仑膦酸钠治疗的 6 个月后,血清中钙和磷减少,甲状旁腺激素(PTH)明显增加并呈剂量依赖性。在使用口服双膦酸盐治疗后产生有症状的低钙血症比较少见,且通常在开始治疗的两个星期后发生。效能更强的静脉注射双膦酸盐与口服双膦酸盐相比,可能更频繁地引发有症状的低钙血症,通常在双膦酸盐注射后的几天内发生。因此,尽管预防注射了维生素 D 和钙补充剂,在这些使用唑来膦酸治疗的患有不同恶性肿瘤的病人中仍有 8% 出现了有症状的低钙血症和低镁血症^[16]。双膦酸盐诱发的低钙血症和继发性甲状旁腺机能亢进可通过在给予双膦酸盐的前两周补充适量的维生素 D 和钙补充剂来避免或者减弱。有效治疗癌症病人的继发性甲状旁腺功能亢进是十分必要的,因为高浓度甲状旁腺素能促进肿瘤的生长^[17]。

2.6 骨骼肌疼痛

2008 年 1 月 7 日美国食品与药物管理局(FDA)发布的一项警告中声明:“使用双膦酸盐的病人可能会出现严重的骨、关节和/或肌肉(骨骼肌)疼痛,有时甚至导致失能。这一严重的骨骼肌疼痛可能会在开始使用双膦酸盐的数日、数月或数年内出现。据报道一些病人在停止使用双膦酸盐后这些症状完全消除了,而另一些人的症状缓解缓慢或不完全。这种严重的骨骼肌疼痛与首次使用静脉注射双膦酸盐类或者首次服用周剂量或月剂量的口服双膦酸盐类药物所导致的以发烧、发冷、骨痛、肌痛和关节痛为特点的急性期反应形成鲜明的对比,后者即使维持双膦酸盐用药也会在数日内消退”。在 1995 到 2002 年间,FDA 收到了 116 例在使用了阿仑膦酸钠后出现严重的骨、关节和/或肌肉疼痛的

报告,其中女性 112 例,男性 4 例。疼痛影响全身各处的骨、关节和肌肉,并且有时呈游走性疼痛。疼痛的发生时间从服用阿仑膦酸钠后的数天至 52 个月不等(平均 91 d,中位数 14 d)。在此期间 FDA 还收到了 6 例使用利赛膦酸钠导致骨、关节和肌肉疼痛的报告。Bock^[18]等人对一个大型的患有骨质疏松症并使用阿仑膦酸钠或利赛膦酸钠日剂量或周剂量治疗的病人群体的骨骼肌不良反应事件发生率进行了统计。只有首次使用药物治疗后的 48 h 内发生的不良反应且没有其他明显诱因的事件被纳入评估。在使用阿仑膦酸钠 10 mg/d 或利赛膦酸钠 5 mg/d 的病人中,没有一例出现了明显的骨骼肌不良反应。与此相反,20% 首次使用 70 mg/wk 阿仑膦酸钠的病入和 25% 首次使用 35 mg/wk 利赛膦酸钠的病入出现了各种不良反应,包括关节痛(12.6%),背部疼痛(9.1%),肌肉疼痛(4.2%),骨痛(4.2%),胸部疼痛(1.8%)和发热(1.2%)。值得注意的是,在首先使用日剂量双膦酸盐治疗随后转用周剂量治疗的病人中,无一发生了骨骼肌的不良反应。双膦酸盐类药物导致骨骼肌疼痛的机制仍不清楚,但 FDA 仍将继续评价有关不良反应并及时发布信息。

2.7 下颌骨坏死

在一项国外的研究中,252 例患有各种恶性肿瘤患者在使用双膦酸盐治疗后,17 例(6.7%)发生了下颌骨坏死。颌骨坏死的发生率随着暴露于药物的时间的延长而增加,从治疗 4~12 个月到 37~48 个月,发生率从 1.5% 增加到 7.7%^[19]。颌骨坏死的特定的风险因素包括:头颈部放射疗法(导致所谓的放射性骨坏死),牙周疾病,涉及骨手术的牙科手术,安装假牙不当而导致无齿区域和创伤。癌症病人的额外风险因素包括了恶性疾病、化疗、皮质类固醇和系统或局部的感染。继发于癌症和/或癌症治疗的全血细胞减少症是感染和骨髓炎的危险因素。凝血紊乱产生血栓而导致的血管功能不全被认为与颌骨坏死有关^[20]。与药物相关的危险因素包括个别双膦酸盐类药物的效能(静脉注射双膦酸盐唑来膦酸和帕米膦酸钠比口服双膦酸盐类药物效能更强)和疗程的延长。

口服双膦酸盐导致颌骨坏死的风险虽然极其的小,但当治疗时间超过 3 年时其发生风险似乎会增加。当出现某些确定的合并症,如长期使用皮质类固醇时,这一时限可能会缩短^[21]。

血清 I 型胶原 C 末端的末端肽(CTX)被发现与

颌骨坏死的发生风险有关。因此,CTX 值小于 150 pg/ml 的病人患颌骨坏死的风险较高,CTX 值介于 100 pg/ml 和 150 pg/ml 之间的病人患病风险中等而 CTX 值在 150 pg/ml 以上的病人患病风险最小。所以建议停止使用双膦酸盐并让骨转换得到恢复,使 CTX 高于 150 pg/ml^[22]。

目前已经累积了大量关于与双膦酸盐治疗相关的颌骨坏死的文献,大体上包括了病例报告和综述。尽管已被广泛的报道,双膦酸盐类药物是否是颌骨坏死的成因仍然有争论,双膦酸盐类导致颌骨坏死的机制仍然不清楚。对于使用静脉注射双膦酸盐治疗的癌症病人,发生颌骨坏死的原因仍然不确定,因为有数个颌骨坏死危险因素混杂共存。对于使用口服双膦酸盐治疗骨质疏松症的病人,颌骨坏死十分罕见,且口服双膦酸盐和颌骨坏死之间的潜在联系仍然倍受怀疑。

2.8 心房颤动

在一项美国的研究中^[23],719 名有房颤的女性病人和 966 名没有房颤的女性病人被分为两组并加以对比分析。在房颤组,6.5% 的患者使用了阿仑膦酸钠治疗,而在无房颤组有 4.1% 的病人使用了该药物($P=0.03$)。因此得出阿仑膦酸钠使用者发生房颤的风险比从未使用过该药物的患者要高(比值比 1.86,95% 置信区间 1.09 ~ 3.15)。而与之相反的是,另一项研究认为双膦酸盐并不会增加发生房颤的风险^[24]。在这项研究中 13586 位曾有房颤或房扑的女性的报告被纳入研究并和 68054 位无心脏病发症的对照组女性做对比。在患有房颤或房扑的病人中,3.2% 使用了双膦酸盐(伊替膦酸钠或阿仑膦酸钠),对照组中这一比例为 2.9%。房颤的相对风险为 0.95(95% 置信区间 0.84 ~ 1.07)。

然而,发表在 2007 年 5 月 3 日的《新英格兰医学杂志》上的文章显示,在两项不同的研究中^[25,26],严重房颤事件的发生率在服用双膦酸盐类药物唑来膦酸和阿仑膦酸钠的 65 ~ 89 岁女性骨质疏松症患者中有所增加。这两项实验表明,严重心房颤动而非所有类型心房颤动的发生频率由于双膦酸盐治疗而增加的这一现象可能预示着双膦酸盐增加了病人由于其他原因发生心房颤动的危险性。

因此,在双膦酸盐疗法和心房颤动之间的可能联系被研究出来之前,临床医生在给曾患有心房颤动或倾向于发生心房颤动的病人开双膦酸盐类药物处方的时候应慎重。必须提及的是,2008 年 11 月 12 日,FDA 宣布:一项对临床试验的回顾分析并没

有发现双膦酸盐治疗和心房颤动之间的明确联系,因此 FDA 建议医疗保健专业人士不需要改变他们开双膦酸盐类药物的处方模式而病人不需要停止双膦酸盐类药物治疗。

2.9 不规则股骨干骨折

2005 年曾有报道 9 例长期使用阿仑膦酸钠治疗(3 ~ 8 年)的病人发生异常、不稳定性、非脊骨骨折^[27]。其中 5 位病人有持续的股骨干骨折(2 位病人双侧骨折)。对这些病人的骨组织活检显示出骨转化的极度抑制,这大概解释了骨髓性的增加而导致了不规则性骨折。9 位病人中有 6 位表现出骨折愈合延迟或不愈合。最近报道了 3 例类似的接受长期阿仑膦酸钠治疗的病例,患者有严重的骨转换抑制和股骨应力性骨折。这些研究人员推测,由于股骨干骨折在使用双膦酸盐类药物的病人中十分罕见,患有此种骨折的病破骨细胞可能遗传性地对双膦酸盐类的抑制过度敏感^[28]。在另外一个回顾性病例对照研究中^[29],70 位老年患者中有 50 位被诊断出转子下骨折,20 位有股骨干骨折。其中二十五位(36%)长时间使用阿仑膦酸钠治疗。这 25 人中的 19 人(76%)在大腿骨转子下皮质肥厚区出现了独特的横骨折。这种独特的 X 线断裂模式在未经阿仑膦酸钠治疗的病人中只出现了一例(2%)。阿仑膦酸钠的使用是这种骨折模式的重要风险因素(比值比 = 139.33,95% CI 19.0 ~ 939.4, $P<0.0001$)^[30]。这些研究者着重强调大腿的前驱疼痛或不明确的不适感应该是进行射线超声检验股骨的标志,对侧股骨同样应该接受射线超声检验^[31]。

对有限数目的使用双膦酸盐治疗并有股骨干骨折的病人的研究表明,带有疼痛的股骨皮质肥厚的应力性骨折,常常在数周或数月后发展为完全骨折^[29,31]。使用双膦酸盐长期治疗(大于两年)的病人应该被告知,大腿上端或腹股沟的局部疼痛或不适可能是近端股骨干骨折的前驱症状,对此病人应向外科医生咨询。

2.10 其他各种不良反应事件

曾报告有少数与双膦酸盐有关的皮肤反应,如阿仑膦酸钠和帕米膦酸钠导致荨麻疹^[32]。值得注意的是,对两位曾因帕米膦酸钠导致荨麻疹的病人使用阿仑膦酸钠并没有引起荨麻疹,而其中一位病人随后使用氯屈膦酸钠治疗也没有发生不良反应。罕有阿仑膦酸钠、利赛膦酸钠和依替膦酸钠导致皮疹/瘙痒症的病例。阿仑膦酸钠导致的皮肤反应还

包括扁平苔藓,表皮漩涡状红斑,结节样皮疹和浅表血管海绵样皮炎。

少数几例在开始双膦酸盐治疗开始后的数月^[33-35]或数年^[36]内发生肝炎并在停药后数月痊愈的病例被报道出来。肝组织活检^[33,35]表明药物可能对肝脏有损害作用。

2009 年 1 月, FDA 药物风险评估部门的 Wysowski^[37]给出了口服双膦酸盐使用者患食管癌的一份报告。从 1995 年至 2008 年, FDA 收到了 23 例美国地区患有食管癌的病人的报告, 怀疑阿仑膦酸钠是诱因。来自欧洲和日本的 31 位病人也同样报告患有食管癌, 其中 21 例把阿仑膦酸钠作为嫌疑药物, 六例把利赛膦酸钠、伊班膦酸钠或依替膦酸钠作为嫌疑药物。从使用阿仑膦酸钠开始到诊断食管癌的时间, 美国病例中为 2.1 年, 欧洲和日本的病例中为 1.3 年。暴露于药物到诊断出食管癌的这—较短的时间显示, 药物似乎是肿瘤促进剂而非肿瘤启动剂^[38]。四位病人在患有 Barrett 食管的情况下仍然使用了双膦酸盐治疗骨质疏松症 Wysowski 建议医生应避免给有 Barrett 食管的病人开双膦酸盐类药物。

在 2010 年较早时候的一项对口服双膦酸盐类药物与食管癌的患者资料回顾调查研究中,^[39]提取了英国全科医师研究数据库中从 1996 年 1 月至 2006 年 12 月的相关患者资料, 对使用口服双膦酸盐和不用的患者进行了对比, 发现口服双膦酸盐类药物与食管癌并无显著性关联。而来自牛津大学癌症流行病学小组及药品、保健品管理机构的研究人员在 2010 年 9 月发布的研究报告中表示, 长期服用双膦酸盐类药物(五年以上)的患者罹患食道癌的风险将加倍。对 1995 年~2005 年间, 40 岁以上患者进行分析发现, 有 2954 名食道癌患者, 2018 名胃癌患者以及 10461 名结肠直肠癌患者。食道癌在 60~79 岁人群中的发病率约为千分之一, 根据研究, 服用五年双膦酸盐类药物的食道癌发病率在千分之二。此项研究与上文提到的研究有冲突, 两者使用的数据库是一样的, 但考虑到后者的报道跟踪时间是前者的两倍, 所以应更具统计学意义。

3 总结

双膦酸盐类药物在妇女绝经后骨质疏松症以及男性和继发性骨质疏松症的治疗中必不可少。它们可以降低大约 50% 的椎骨骨折风险和 20%~50% 包括髌骨骨折在内的非椎骨骨折风险。双膦酸盐对

于成千上万患有骨质疏松症和其他代谢性骨功能障碍的病人的治疗带来的有益影响是巨大的。双膦酸盐同样对患有各种涉及骨的严重疾病的病人的治疗发挥着重要作用。双膦酸盐治疗骨质疏松的总体安全性和耐受性是非常好的且与此种疗法有关的其他任何严重不良反应事件也十分罕见。这一综述的目的是增加临床医师对较早和最近报道的有关双膦酸盐的不良反应事件的认识, 并希望能进一步增加这一被证明是对许多病人有益的疗法的安全性。

【参考文献】

- [1] De Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med*, 1996, 335: 1016-1021.
- [2] Bauer DC, Black D, Ensrud K, et al. Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate. The fracture intervention trial. *Arch Intern Med*, 2000, 160:517-525.
- [3] Cryer B, Bauer DC. Oral bisphosphonates and upper gastrointestinal tract problems: what is the evidence? *Mayo Clin Proc*, 2002, 77: 1031-1043.
- [4] Yanik B, Bavbek N, Yanik T, et al. The effect of alendronate, risedronate, and raloxifene on renal functions, based on the Cockcroft and Gault method, in postmenopausal women. *Ren Fail*, 2007, 29(4):471.
- [5] De Lemos ML, Taylor SC, Barnett JB, et al. Renal safety of 1-hour pamidronate infusion for breast cancer and multiple myeloma patients: comparison between clinical trials and population-based database. *J Oncol Pharm Pract*, 2006, 12(4):193.
- [6] Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Jensvold B. Scleritis and other ocular side effects associated with pamidronate disodium. *Am J Ophthalmol*, 2003, 135:219-222.
- [7] French DD, Margo CE. Postmarketing surveillance of uveitis and scleritis with bisphosphonates among a national veteran cohort. *Retina*, 2008, 28:889-893.
- [8] HUANG Jian-quan, FU De-xing, SUN Chun-hua. ADRs Induced by Diphosphonate and Notice in the Application of Diphosphonate. *J Evaluation and Analysis of Drug-Use in Hospitals of China*, 2008, 8(5):326.
- [9] Adami S, Bhalla AK, Dorizzi R. The acute-phase response after bisphosphonate administration. *Calcif Tissue Int*, 1987, 41:326-331.
- [10] Olson K, Van Poznak C. Significance and impact of bisphosphonate-induced acute phase responses. *J Oncol Pharm Practice*, 2007, 13: 223-229.
- [11] Olson K, Van Poznak C. Significance and impact of bisphosphonate-induced acute phase responses. *J Oncol Pharm Practice*, 2007, 13: 223-229.
- [12] Adami S, Bhalla AK, Dorizzi R. The acute-phase response after bisphosphonate administration. *Calcif Tissue Int*, 1987, 41: 326-331.

- [13] Miller PD, McClung MR, Macovei L, et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Min Res*, 2005, 20: 1315-1322.
- [14] Schweitzer DH, Oostendorp-vande Ruit M, van der Pluijm G, et al. Interleukin-6 and the acute phase response during treatment of patients with Paget's disease with the nitrogen-containing bisphosphonate dimethylamono hydroxyl-popyridine bisphosphonate. *J Bone Min Res*, 1995, 10: 956-962.
- [15] Hewitt RE, Lissina A, Green AE, et al. 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: 101-111.
- [16] Chennuru S, Koduri J, Bauman MA. Risk factors for symptomatic hypocalcemia complicating treatment with zoledronic acid. *Intern Med J*, 2008, 38: 635-637.
- [17] Berruti A, Tucci M, Generali D, et al. Management of the side-effects of intravenous bisphosphonates: targeting the serum parathyroid hormone elevation. *Ann Oncol*, 2006, 17: 1854-1855.
- [18] Bock O, Boerst H, Thomasius FE, et al. Common musculoskeletal adverse effects of oral treatment with once weekly alendronate and risedronate in patients with osteoporosis and ways for their prevention. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2007, 7: 144-148.
- [19] Bamias A, Kastiris E, Bania C. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 8580-8587.
- [20] Ruggiero S, Gralow J, Marx RE. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract*, 2006, 2: 7-14.
- [21] American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, September 9, 2006 http://www.aaoms.org/docs/position_papers/osteonecrosis.
- [22] Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*, 2007, 65: 2397-2410.
- [23] Heckert SR, Li G, Cummings SR, et al. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Intern Med*, 2008, 168: 826-831.
- [24] Sorensen HT, Christensen S, Mehnert F, et al. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ*, 2008, 336: 813-816.
- [25] Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 2007, 356: 1809-1822.
- [26] Cummings SR, Schwartz AV. Alendronate and atrial fibrillation. *N End J Med*, 2007, 356: 1895-1896.
- [27] Odvina CV, Zerwekh JE, Rao ES, et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90: 1294-1301.
- [28] Visekruna M, Wilson D, McKienan FE. Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93: 2948-2952.
- [29] Neviaser AS, Lane JM, Lenart BA, et al. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma*, 2008, 22: 346-350.
- [30] Kontoleon P, Ilias I, Stavropoulos PG, et al. Urticaria after administration of alendronate. *Acta Derm Venereol*, 2000, 80: 398.
- [31] Kwek EB, Gosh SK, Koh JS, et al. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? *Injury*, 2008, 39: 234-231.
- [32] Brinkmeier T, Kögler K, Lepoittevin JP, et al. Adverse cutaneous drug reaction to alendronate. *Contact Dermatitis*, 2007, 57: 123-125.
- [33] Halabe A, Lifschitz BM, Azuri J. Liver damage due to alendronate, 2000, 343: 365-366.
- [34] Carrère C, Duvaal JL, Godard B, et al. Severe acute hepatitis induced by alendronate. *Gastroenterol Clin Biol*, 2002, 16: 179-180.
- [35] Yanik B, Turkay C, Atalar H. Hepatotoxicity induced by alendronate therapy. *Osteoporos Int*, 2007, 18: 829-831.
- [36] Phillips MB. Risedronate-induced hepatitis. *Am J Med*, 2007, 120: 1-2.
- [37] Wysowski DK. Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med*, 2009, 360: 89-90.
- [38] Chustecka Z. Esophageal cancer in patients taking oral bisphosphonates, 2009. <http://www.i-nobel.com/bbs/read.php?tid=281897>.
- [39] Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, et al. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *JAMA*, 2010, 304(6): 657-663.

(收稿日期: 2010-08-24)

使用双膦酸盐类药物的不良反应

作者: 余伯龙, 李义凯, YU Bolong, LI Yikai
作者单位: 南方医科大学第一临床医学院, 广州, 510515
刊名: 中国骨质疏松杂志 **ISTIC**
英文刊名: CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS
年, 卷(期): 2011, 17(1)

参考文献(78条)

1. [Adami S;Bhalla AK;Dorizzi B The acute-phase response after bisphosphonate administration](#)[外文期刊] 1987
2. [De Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ Esophagitis associated with the use of alendronate](#) 1996
3. [HUANG Jian-quan;FU De-xing;SUN Chan-hua ADRs Induced by Diphosphonate and Notice in the Application of Diphosphonate](#) 2008(05)
4. [Bauer DC, Black D, Ensrud K Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate. The fracture intervention trial](#) 2000
5. [French DD;Margo CE Postmarketing surveillance of uveitis and scleritis with bisphosphonates among a national veteran cohort](#) 2008
6. [Cryer B, Bauer DC Oral bisphosphonates and upper gastrointestinal tract problems: what is the evidence](#) 2002
7. [Fraunfelder FW;Fraunfelder FT;Jensvold B Scleritis and other ocular side effects associated with pamidronate disodium](#)[外文期刊] 2003(2)
8. [Yanik B, Bavbek N, Yanik T The effect of alendronate, risedronate, and raloxifene on renal functions, based on the Cockcroft and Gault method, in postmenopausal women](#) 2007(4)
9. [De Lemos ML;Taylor SC;Barnett JR Renal safety of 1-hour pamidronate infusion for breast cancer and multiple myeloma patients: comparison between clinical trials and population-based database](#) 2006(04)
10. [De Lemos ML, Taylor SC, Barnett JR Renal safety of 1-hour pamidronate infusion for breast cancer and multiple myeloma patients: comparison between clinical trials and population-based database](#) 2006(4)
11. [Cardwell CR;Abnet CC;Cantwell MM Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer](#) [外文期刊] 2010(06)
12. [Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Jensvold B Scleritis and other ocular side effects associated with pamidronate disodium](#) 2003
13. [Chustecka Z Esophageal cancer in patients taking oral bisphosphonates](#) 2009
14. [French DD, Margo CE Postmarketing surveillance of uveitis and scleritis with bisphosphonates among a national veteran cohort](#) 2008
15. [Wysowski DK Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use](#)[外文期刊] 2009
16. [HUANG Jian-quan, FU De-xing, SUN Chan-hua ADRs Induced by Diphosphonate and Notice in the Application of Diphosphonate](#) 2008(5)
17. [Phillips MR Risedronate-induced hepatitis](#) 2007
18. [Adami S, Bhalla AK, Dorizzi B The acute-phase response after bisphosphonate administration](#) 1987

19. [Yanik B;Turkay C;Atalar H Hepatotoxicity induced by alendronate therapy\[外文期刊\] 2007\(6\)](#)
20. [Olson K.Van Poznak C Significance and impact of bisphosphonate-induced acute phase responses 2007](#)
21. [Carrère C;Duvaal JL;Godard B Severe acute hepatitis induced by alendronate 2002](#)
22. [Olson K.Van Poznak C Significance and impact of bisphosphonate-induced acute phase responses 2007](#)
23. [Halabe A;Lifschitz BM;Azuri J 查看详情 2000](#)
24. [Adami S.Bhalla AK.Dorizzi R The acute-phase response after bisphosphonate administration 1987](#)
25. [Brinkmeier T;Kügler K;Lepoittevin JP Adverse cutaneous drug reaction to alendronate 2007](#)
26. [Miller PD.McClung MR.Macovei L Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis:1-year results from the MOBILE study 2005](#)
27. [Kwek EB;Gosh SK;Koh JS An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures:a long-term complication of alendronate therapy 2008](#)
28. [Schweitzer DH.Oostendorp-vande Ruit M.van der Pluijm G Interleukin-6 and the acute phase response during treatment of patients with Paget's disease with the nitrogen-containing bisphosphonate dimethylamono hydroxyl-popyrolydine bisphosphonate 1995](#)
29. [Kontoleon P;Ilias I;Stevropoulos PG Urticaria after administration of alendronate 2000](#)
30. [Hewitt RE.Lissina A.Green AE 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 2005](#)
31. [Neviaser AS;Lane JM;Lenart BA Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use \[外文期刊\] 2008\(5\)](#)
32. [Chennuru S.Koduri J.Bauman MA Risk factors for symptomatic hypocalcemia complicating treatment with zoledronic acid 2008](#)
33. [Visekruna M;Wilson D;McKienan FE Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility\[外文期刊\] 2008\(8\)](#)
34. [Berruti A.Tucci M.Generali D Management of the sideeffects of intravenous bisphosphonates:targeting the serum parathyroid hormone elevation 2006](#)
35. [Odvina CV;Zerwekh JE;Rao ES Severely suppressed bone turnover:a potential complication of alendronate therapy 2005](#)
36. [Bock O.Boerst H.Thomasius FE Common musculoskeletal adverse effects of oral treatment with once weekly alendronate and risedronate in patients with osteoporosis and ways for their prevention 2007](#)
37. [Yanik B;Bavbek N;Yanik T The effect of alendronate,risedronate,and raloxifene on renal functions, based on the Cockcroft and Gault method, in postmenopausal women\[外文期刊\] 2007\(04\)](#)
38. [Bamias A.Kastritis E.Bamias C Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates:incidence and risk factors 2005](#)
39. [Cryer B;Bauer DC Oral bisphosphonates and upper gastrointestinal tract problems:what is the evidence 2002](#)
40. [Ruggiero S.Gralow J.Marx RE Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer 2006](#)

41. [Bauer DC;Black D;Ensrud K Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate.The fracture intervention trial](#) 2000
42. [American Association of Oral and Maxillofaciai Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws](#) 2006
43. [Cummings SR;Schwatz AV Alendronate and atrial fibrillation](#)[外文期刊] 2007
44. [Marx BE.Cillo JE Jr.Ulloa JJ Oral bisphosphonate-inducedosteonecrosis:risk factors,prediction of risk using serum CTX testing,prevention,and treatment](#) 2007
45. [Black DM;Delmas PD;Eastell R Onceyearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis](#)[外文期刊] 2007(18)
46. [Heckhert SR,Li G.Cummings SR Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women](#) 2008
47. [Sorensen HT;Christensen S;Mehnert F Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter:population based case-control study](#)[外文期刊] 2008
48. [Sorensen HT.Christensen S.Mehnert F Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter:population based case-control study](#) 2008
49. [Heckhert SR;Li G;Cummings SR Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women](#) 2008
50. [Black DM.Delmas PD.Eastell R Onceyearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis](#) 2007
51. [Marx BE;Cillo JE Jr;Ulloa JJ Oral bisphosphonate-inducedosteonecrosis:risk factors,prediction of risk using serum CTX testing,prevention,and treatment](#) 2007
52. [Cummings SR.Schwatz AV Alendronate and atrial fibrillation](#) 2007
53. [American Association of Oral and Maxillofaciai Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws](#) 2006
54. [Odvina CV.Zerwekh JE.Rao ES Severely suppressed bone turnover:a potential complication of alendronate therapy](#) 2005
55. [Ruggiero S;Gralow J;Marx RE Practical guidelines for the prevention,diagnosis,and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer](#)[外文期刊] 2006
56. [Visekruna M.Wilson D.McKienan FE Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility](#) 2008
57. [Bamias A;Kastritis E;Bamia C Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates:incidence and risk factors](#)[外文期刊] 2005(34)
58. [Neviaser AS.Lane JM.Lenart BA Low-enrgy femoral shaft fractures associated with alendronate use](#) 2008
59. [Bock O;Boerst H;Thomasius FE Common musculoskeletal adverse effects of oral treatment with once weekly alendronate and risedronate in patients with osteoporosis and ways for their prevention](#) 2007
60. [Kontoleon P.Ilias I.Stevropoulos PG Urticaia after administration of alendronate](#) 2000
61. [Berruti A;Tucci M;Generali D Management of the sideeffects of intravenous](#)

[bisphosphonates:targeting the serum parathyroid hormone elevation](#)[外文期刊] 2006(12)

62. [Kwek EB, Gosh SK, Koh JS](#) [An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures:a long-term complication of alendronate therapy](#) 2008
63. [Chennuru S;Koduri J;Bauman MA](#) [Risk factors for symptomatic hypocalcemia complicating treatment with zoledronic acid](#)[外文期刊] 2008(8)
64. [Brinkmeier T, Kügler K, Lepoittevin JP](#) [Adverse cutaneous drug reaction to alendronate](#) 2007
65. [Hewitt RE;Lissina A;Green AE](#) [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](#)[外文期刊] 2005(1)
66. [Halabe A, Lifschitz BM, Azuri J](#) [查看详情](#) 2000
67. [Schweitzer DH;Oostendorp-vande Ruit M;van der Pluijm G](#) [Interleukin-6 and the acute phase response during treatment of patients with Paget's disease with the nitrogen-containing bisphosphonate dimethylamono hydroxyl-popyrolydine bisphosphonate](#) 1995
68. [Carrère C, Duvaal JL, Godard B](#) [Severe acute hepatitis induced by alendronate](#) 2002
69. [Miller PD;McClung MR;Macovei L](#) [Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis:1-year results from the MOBILE study](#) 2005
70. [Yanik B, Turkay C, Atalar H](#) [Hepatotoxicity induced by alendronate therapy](#) 2007
71. [Adami S;Bhalla AK;Dorizzi R](#) [The acute-phase response after bisphosphonate administration](#)[外文期刊] 1987
72. [Phillips MR](#) [Risodronate-induced hepatitis](#) 2007
73. [Olson K;Van Poznak C](#) [Significance and impact of bisphosphonate-induced acute phase responses](#) 2007
74. [Wysowski DK](#) [Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use](#) 2009
75. [Olson K;Van Poznak C](#) [Significance and impact of bisphosphonate-induced acute phase responses](#) 2007
76. [Chustecka Z](#) [Esophageal cancer in patients taking oral bisphosphonates](#) 2009
77. [De Groen PC;Lubbe DF;Hirsch LJ](#) [Esophagitis associated with the use of alendronate](#) 1996
78. [Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM](#) [Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer](#) 2010(6)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201101020.aspx