

唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症的临床疗效分析

梅治, 李青, 袁元杏, 张爱明, 梁道臣, 赵成毅

(广东省中山市人民医院脊柱外科, 广东 中山 528403)

摘要:目的 观察密固达(唑来膦酸注射液)治疗绝经后骨质疏松症(PMOP)的临床疗效及安全性。方法 回顾性分析我院自 2009 年 10 月~2012 年 10 月收治的 PMOP 患者 352 例,随机分为两组,治疗组:152 例绝经后骨质疏松症妇女注射密固达(5 mg 唑来膦酸注射液),并坚持服用钙尔奇 D 片(含元素钙 600 mg 和 VitD 125 IU)1 片/日;对照组:200 例门诊 PMOP 妇女,口服钙尔奇 1 片/日。分别比较两组治疗前后患者临床疼痛症状、腰椎和髌部骨密度;观察密固达使用过程中药物不良反应。结果 两组患者治疗后 1 年及 2 年,骨痛 VAS 评分明显改善,两组间比较差异有统计学意义($P < 0.001$);治疗 1、2 年后,治疗组患者腰椎 L₂₋₄、髌部的骨密度提高较对照组明显,差异有统计学意义($P < 0.05$);部分患者有不良反应,但发生率低且症状轻微。结论 密固达在治疗 PMOP 患者中可显著提高腰椎、髌部的骨密度,是安全有效的药物。

关键词: 唑来膦酸;骨质疏松症,绝经后;骨密度

中图分类号: R681.4

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2015)03-0411-02

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2015.03.027

随着生活方式改变及人口老龄化加剧,骨质疏松症已跃居我国常见慢性疾病的第四位,骨质疏松症及其相关的骨折也严重威胁着我国中老年人的健康^[1]。据不完全统计^[2],全球约有 2 亿女性患有骨质疏松症,约 30% 的 50 岁以上妇女伴有椎体骨折,约 1/5 的 50 岁以上男性也会发生骨质疏松性骨折。目前,我国骨质疏松症患病率达 16.1%,女性发病率明显高于男性,50 岁以上女性的骨质疏松症患病率超过 30%。本文就我院脊柱外科自 2009 年 10 月~2012 年 10 月收治的 352 例绝经后骨质疏松症(postmenopausal osteoporosis, PMOP)患者,对其中 152 例患者使用密固达(唑来膦酸注射液 5 mg),取得较好临床效果,现报告如下:

1 资料与方法

1.1 研究对象 PMOP 患者,自然停经 1 年以上;年龄 50~87 岁,平均(71.6±12.7)岁。绝经时间 2~35 年,平均(21.8±11.4)年。近 3 个月未使用影响骨代谢药物;排除甲状腺功能亢进、多发性骨髓瘤、长期应用糖皮质激素等所致继发性骨质疏松症;无严重心、肝、肾病变患者(肝功能 ALT 为正常值上限 1.5 倍;血肌酐 > 133 μmol/L 或血肌酐清除率 < 35 ml/min)。随机分为治疗组(152 例)和对照组(200 例),其中治疗组平均年龄(70.3±11.2)岁,对照组平均年龄(73.4±13.1)岁,两组患者在年龄、病情严重程度等方面差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 使用方法 治疗组:静脉注射密固达(唑来膦酸注射液 5 mg,加生理盐水 100 ml 行静脉滴注;北京诺华制药有限公司生产),使用时间不少于 15 min。使用前补充生理盐水或林格氏液 500 ml 静脉滴注,以充分水化,再静脉滴注密固达 5 mg 加生理盐水 100 ml 静脉滴注,其静脉给药时间为 15 min 以上;输注完后再补液 500 ml。其后每日口服钙尔奇 D 片(含元素钙 600 mg 和 VitD 125 IU)1 片,连续服药 24 个月。对照组:门诊患骨质疏松症患者,每日口服钙尔奇 D 片(含元素钙 600 mg 和 VitD 125 IU)1 片,连续服药 24 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 疼痛疗效评估 采用视觉模拟疼痛评分(Visual analog scale, VAS)进行评估^[3];方法为在附有

刻度的 10 cm 长的横线上,刻度 0 表示无痛,刻度 10 表示极痛,让患者在横线上标示自己疼痛的程度,以 0~10 分分值表示。分别在治疗开始前、治疗 1 年后、治疗 2 年后对患者的疼痛程度记录评分。

1.3.2 骨密度测定 采用双能 X 线骨密度仪(DEXA)测定腰椎前后位(L₂₋₄)及右髌部 3 个位点(股骨颈、大转子和 Ward 氏三角区)的骨密度,以 g/cm² 为单位。

1.3.3 安全性指标 记录病情变化及不良反应。治疗前及治疗后检测血、尿常规,肝、肾功能,ECG,血磷、血钙及空腹血糖。

1.4 统计学方法 采取 SPSS 13.0 统计软件包对数据进行处理,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用两独立样本 *t* 检验,治疗前后组间比较采用配对 *t* 检验;计数资料的组间比较采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的疼痛评分比较 两组骨痛症状评分明显下降,与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$);其中治疗组治疗后 1、2 年骨痛症状评分下降明显多于对照组,差异有统计学意义($P < 0.001$),见表 1。

表 1 治疗前后的 VAS 比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	治疗前	治疗后 1 年	治疗后 2 年
治疗组	152	6.25±1.83	3.52±1.53 ^a	2.85±1.22 ^a
对照组	200	6.28±1.92	4.52±1.23 ^a	3.97±1.25 ^a
<i>t</i>		0.148	6.796	8.413
<i>P</i>		0.882	<0.001	<0.001

注:与本组治疗前比较,a: $P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后的骨密度比较 两组患者治疗前腰椎 L₂₋₄、髌部的骨密度差异无统计意义($P > 0.05$);治疗 1、2 年后,两组患者腰椎 L₂₋₄、髌部的骨密度较治疗前提高,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗 1、2 年后,治疗组患者腰椎 L₂₋₄、髌部的骨密度提高较对照组明显,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组治疗前后的骨密度比较 ($\bar{x} \pm s, g/cm^2$)

组别	n	腰椎 L ₂₋₄			髌部		
		治疗前	1 年后	2 年后	治疗前	1 年后	2 年后
治疗组	152	0.70±0.19	0.76±0.14 ^a	0.82±0.18 ^a	0.60±0.18	0.69±0.18 ^a	0.72±0.15 ^a
对照组	200	0.69±0.18	0.73±0.18 ^a	0.72±0.16 ^a	0.61±0.18	0.62±0.13 ^a	0.65±0.10 ^a
t		1.2035	3.6241	4.2152	1.0214	4.3251	5.3141
P		0.3257	0.0082	0.0014	0.3251	0.0026	0.0000

注:与本组治疗前比较,a: $P < 0.05$

2.3 安全性指标 密固达治疗组的不良反应发生情况:流感样症状 13 例(8.55%),发热 28 例(18.42%),肌痛 14 例(9.21%),关节痛 5 例(3.29%),无严重不良反应事件发生。所出现的主要症状可在出现后的 24~72 h 后明显缓解。治疗前及治疗后 1 年、治疗后 2 年心电图、肝功能、肾功能、空腹血糖、血磷、血钙无异常变化。

3 讨论

因绝经后女性的雌激素分泌显著降低,而雌激素可以抑制破骨细胞和影响活性维生素 D、甲状旁腺激素、降钙素等激素的作用,直接作用于成骨细胞,使骨量增加,维持骨形成与吸收的耦联,同时雌激素可以刺激 TGF、IGF 的产生从而增加骨形成^[4]。因此绝经后妇女骨吸收大于骨形成,从而导致骨量减少甚至骨质疏松。有文献报道^[5]绝经后 20 年以上妇女患骨质疏松症的发生概率可高达 54%。

目前,治疗骨质疏松症的药物主要包括钙剂、维生素 D、降钙素、双膦酸盐、雌激素受体调节剂等^[6]。双膦酸盐作为一类有效的骨吸收抑制剂,已成为防治骨质疏松症的主要药物。主要通过抑制破骨细胞焦磷酸合成酶(PPF 合成酶)的抑制,通过抑制破骨细胞介导的骨吸收,而发挥治疗骨质疏松的作用^[7-8]。同时,双膦酸化合物对矿化骨具有高度亲和力,可以选择性的作用于骨骼。唑来膦酸静脉注射后可以迅速分布于骨骼当中,并像其它双膦酸化合物一样,优先聚集于高骨转化部位^[9]。唑来膦酸在静脉给药后可迅速分布到骨组织,双氮原子结构使其与羟基磷灰石的亲和力明显高于其他双膦酸盐,并通过抑制法尼基焦磷酸合成酶的抑制作用来抑制破骨细胞的活性及功能^[10]。

我们通过对 352 例 PMOP 患者的观察随访,其中 152 例观察组行静脉滴注 5 mg 唑来膦酸+钙尔奇治疗,对照组单纯使用钙尔奇治疗。1、2 年后随访,观察组骨密度较治疗前显著提高。同时观察组患者临床疼痛症状也较治疗前有明显的改善,生活质量明显提高。表明唑来膦酸在治疗 PMOP 方面效果好。

临床研究表明,每年一次 5 mg 唑来膦酸注射液治疗骨质疏松症是安全有效的^[10-11]。唑来膦酸盐组患者在初次注射后有短暂的不良反应,发生率明显高于安慰剂组^[12-13],其中最常见症状包括:发热(15%)、肌痛(8%)、流感样症状(7%)、头痛(6%)和关节痛(5%),常发生在静脉输注后 3 d 内,而连续两年应用则流感症状较第一次应用明显减低。患者在接受唑来膦酸第 1、2 和 3 次静脉滴注后的副反应发生率分别为 31.6%、5.6%和 2.8%,可见病人再次使用唑来膦酸,不良反应会明显降低^[14-15]。本组临床观察病例所发

生的不良反应的发生率与文献报道相似,大多出现在使用药物后 24~72 h,可自行缓解,未出现严重不良反应事件。

综上所述,密固达在治疗 PMOP 上是安全有效的,连续注射可以有效改善腰椎及髌部骨量,但 3 年以后长期的有效性仍需临床观察。

参考文献:

- [1] 宋延云,辛健.注射型唑来膦酸盐治疗绝经后骨质疏松症临床观察[J].中国医药导报,2012,9(3):73-74.
- [2] 林华,徐天舒,范璐,等.5mg 唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松及其骨折[J].中华创伤骨科杂志,2012,14(1):31-35.
- [3] 汪茜,黄明炜,廖勇敢,等.唑来膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症临床观察[J].中国老年保健医学,2013,11(4):45-46.
- [4] 谢炎秋,蒋本泰.唑来膦酸与替勃龙治疗绝经后骨质疏松疗效比较及对骨折的预防作用[J].实用药物与临床,2014,17(7):918-920.
- [5] 李国新,袁忠治,温健,等.口服及静脉应用双膦酸盐治疗绝经后的骨质疏松临床研究[J].中国骨质疏松杂志,2013,19(9):988-990.
- [6] 罗政,吴炜戎,蔡晓燕,等.唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症后急性发热反应的临床特点[J].广东医学,2014,10(6):928-930.
- [7] 杨毅,李蓬秋,鲜杨,等.唑来膦酸连续 2 年治疗绝经后女性骨质疏松临床观察[J].中国骨质疏松杂志,2014,21(12):1435-1438.
- [8] 杨毅,李蓬秋,鲜杨,等.唑来膦酸治疗女性绝经后骨质疏松所致急性发热临床分析[J].中国骨质疏松杂志,2013,19(1):58-60.
- [9] 万勇,郎红梅,游志清,等.唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松患者 2 年结果分析[J].西南国防医药,2014,24(2):175-178.
- [10] 马俊华,刘念.唑来膦酸盐治疗绝经后骨质疏松症的疗效及不良反应[J].数理医药学杂志,2013,26(2):226-228.
- [11] 权朋勃,王明礼,郭得辛,等.注射型唑来膦酸与阿仑膦酸钠治疗绝经后骨质疏松症的临床比较[J].中国妇幼保健,2014,29(8):1283-1285.
- [12] 张佳楠,张丽侠,李冲,等.唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松急性期不良反应影响因素的相关分析[J].中国骨质疏松杂志,2014,17(5):538-541.
- [13] 闫晋.唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松症不良反应的预防治疗与护理干预[J].现代医学,2012,40(5):579-582.
- [14] 孙敬华,徐晓峰,迟晓飞,等.连续注射唑来膦酸两年治疗绝经后骨质疏松疗效观察[J].中国骨质疏松杂志,2013,19(6):619-621,640.
- [15] 刘玉妮,韦文合.抗骨质疏松药物致肝损害 1 例[J].右江民族医学院学报,2014,36(2):164.

收稿日期:2015-03-17;修回日期:2015-05-15