

唑来膦酸盐与骨质疏松症

张晓梅 刘忠厚

中图分类号: R96 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2009)11-0857-08

摘要:目的 双膦酸盐是目前抗骨质疏松治疗最常用药物。唑来膦酸盐是每年 1 次静脉注射用双膦酸盐,探讨唑来膦酸盐对骨质疏松的治疗作用及安全性分析。方法 PubMed 上检索应用唑来膦酸盐治疗骨质疏松及其他疾病的相关文献并进行分析。结果 HORIZON-PFT 3 年研究表明唑来膦酸盐与安慰剂比较,能明显降低椎体、非椎体骨折风险,增加骨密度,降低骨转换标志物水平,增加骨小梁容量。在 90 d 内行髌部骨折外科治疗的患者中进行的 HORIZON-RFT 研究发现唑来膦酸盐与安慰剂比较能够明显降低再发骨折风险,降低全因死亡率,增加髌部及股骨颈骨密度。绝经后低骨密度妇女从阿伦膦酸钠改为唑来膦酸盐 3 个月内平均骨转换标志物水平先下降,后逐渐增至绝经前妇女正常范围,且可维持腰椎骨密度值 12 个月。另一研究表明与阿伦膦酸钠比较,唑来膦酸盐能更迅速的降低骨吸收标志物,抑制骨吸收。在安全性方面唑来膦酸盐可能的副作用包括急性一过性不良反应,如发热、肌痛、流感样症状,主要为轻到中度,常发生在静脉输注后 3 d 内,3~7 d 左右缓解。研究表明唑来膦酸盐短期内可能引起肾功能的变化,但长期对肾功能未发现明显影响。颌骨骨质疏松性坏死可能与唑来膦酸盐相关,但发生率较低,且多发生在恶性肿瘤如多发性骨髓瘤和转移癌的患者中,尚未证实颌骨骨质疏松性坏死风险增高与用于治疗骨质疏松症批准剂量的唑来膦酸盐有关。其他少见的副作用包括房颤、无症状及一过性低钙血症,尚需要大样本长期研究证实。结论 每年 1 次唑来膦酸盐是治疗绝经后骨质疏松新的选择。

关键词:双膦酸盐;唑来膦酸盐;骨折;骨质疏松

DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2009.11.018

Zoledronate and osteoporosis ZHANG Xiaomei, LIU Zhonghou. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 311036, China

Abstract: **Objective** Bisphosphonates are now the most widely used drugs for osteoporosis. Zoledronate is an annual bisphosphonates by intravenous injection. To explore the treatment effect and safety of zoledronate for osteoporosis. **Methods** We have performed a literature search in PubMed, using the following terms: zoledronate, osteoporosis, bisphosphonates. We have selected articles relevant to the treatment of postmenopausal osteoporosis and other diseases with zoledronate. **Results** These studies have shown that compared to other bisphosphonates, an annual intravenous bisphosphonates-zoledronate had better compliance. In the Reduced Incidence with Zoledronate Once Yearly Pivotal Fracture Trial (HORIZON-PFT) in postmenopausal women with low bone mineral density or with prevalent vertebral fracture, women taking zoledronate had a relative risk reduction in vertebral and hip fracture, at 3 years, compared to placebo. HORIZON Recurrent Fracture Trial (HORIZON-RFT) in patients with sustaining an initial hip fracture showed that after a median follow-up of 1.9 years, a relative risk reduction of clinical fractures was observed and death from all causes was reduced in the zoledronate group. Hip BMD increased in the zoledronate group. In patients with postmenopausal osteoporosis which used alendronate previously, a reduction in markers of bone resorption was caused during the first 3 months and then increased to the normal range before menopausal stage and BMD was stable for 12 months in the zoledronate group. A single zoledronate infusion reduced bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal

作者单位: 311036 杭州 杭州师范大学附属医院内分泌科(张晓梅);中国老年学学会骨质疏松委员会(刘忠厚)

通讯作者: 张晓梅, Email: z.x.mei@163.com

women with low bone mineral density. Zoledronate was generally safe in those trials. Common side effects included a slight to moderate degree of acute phase of influenza-like symptoms commonly occurred during the first 3 days. We found that transient changes in renal function can occur following an annual zoledronate infusion but, in the long term, renal function was not different from control patients. The incidence of osteonecrosis of the jaw was rare and commonly occurred in the patients with malignant tumor. Other possible rare side effects included severe atrial fibrillations, asymptomatic and transient hypocalcemia. **Conclusions** Annual zoledronate is a new option for the treatment of postmenopausal osteoporosis.

Key words: Bisphosphonates; Zoledronate; Bone fracture; Osteoporosis

骨质疏松症是老年人尤其是绝经后妇女常见的疾病。妇女绝经后由于雌激素降低常导致骨量的下降^[1]。65 岁以上近 40% 的美国妇女除年龄外至少有一个骨质疏松危险因素, 20% 有两个或更多的骨质疏松危险因素^[2]。骨质疏松症是由各种因素导致骨重建过程中骨吸收与骨形成平衡破坏所致。表现为骨密度下降, 骨骼硬度下降, 广泛性骨脆性增强以及骨折风险增加。骨质疏松症引起骨折危害是巨大的, 可导致生活质量下降甚至丧失劳动能力, 给个人和社会造成沉重的经济负担。

目前骨质疏松症的防治方法除了负重锻炼外, 药物治疗主要有补充钙和维生素 D 治疗, 激素治疗及雷洛昔芬、雷奈酸锶、鲑鱼降钙素、特立帕肽和双膦酸盐等。其中双膦酸盐主要通过抑制破骨细胞介导的骨吸收发挥抗骨折作用, 是目前抗骨质疏松治疗最常用药物^[3], 主要有唑来膦酸盐 (zoledronate)、阿仑膦酸钠 (alendronate)、伊班膦酸钠 (ibandronate)、利塞膦酸钠 (risedronate)、etidronate 和 clodronate。

1 双膦酸盐依从性分析

目前双膦酸盐剂型有口服及静脉输注两种。口服双膦酸盐如阿仑膦酸钠胃肠道吸收不佳, 生物利用度较差, 须空腹服用 (如果同时服用咖啡或果汁能够减少 60% 双膦酸盐的吸收)^[4]。为避免上消化道刺激, 服阿仑膦酸钠后患者至少需直立 30 min^[5]。有些患者由于此前存在胃肠道疾病 (如食管狭窄或食道返流), 可能不适合口服双膦酸盐, 或由于上消化道刺激等因素影响患者对口服双膦酸盐的依从性^[6]。在接受每周 1 次阿仑膦酸钠或利塞膦酸钠的患者中几乎 50% 的患者坚持治疗时间少于 1 年^[7,8]。在 2124 例绝经后骨质疏松妇女中进行的队列研究显示只有 43% 的患者在开始治疗 1 年后还坚持每日或每周 1 次双膦酸盐药物治疗^[9]。12 个月的研究显示在发生上消化道不良反应后, 每月 1 次伊班膦酸钠停药率低于每周 1 次阿仑膦酸钠组患者停药率^[10]。另一项研究也发现每月 1 次伊班膦酸钠的

患者 6 个月时坚持服药的比率 (56%) 明显高于每周 1 次阿仑膦酸钠的患者 (38.6%)^[11]。对口服双膦酸盐依从性不良限制了双膦酸盐预防骨折的作用^[12-14]。药物依从性好的骨质疏松患者 2 年后与药物依从性差的患者比较骨折风险下降 16%^[12]。药物依从性差的骨质疏松患者骨折发生率增加 17%, 全因住院风险增加 37%。药物依从性好的人群总的非椎体骨折及髌部骨折风险下降更明显^[14]。依从性好的患者比依从性差的患者椎体骨折的相对危险度下降 48%^[15]。故良好的依从性对达到双膦酸盐理想的治疗效果非常重要, 而延长用药间隔, 降低药物副作用可能增强患者对药物的依从性。Saag 等^[16]研究结果表明与每周口服 1 次阿仑膦酸钠比较, 66.4% 的患者更倾向于选择 1 年 1 次静脉内注射唑来膦酸盐。

唑来膦酸盐是每年 1 次静脉注射用双膦酸盐, 在欧洲^[17]及美国^[18]等多个国家被批准用来治疗绝经后妇女骨质疏松症。多个临床研究证实, 相对于口服双膦酸盐, 每年 1 次静脉注射唑来膦酸盐的绝经后骨质疏松或低骨密度妇女药物依从性更好^[16,19,20]。

2 唑来膦酸盐药理作用

唑来膦酸盐 (zoledronate) 是唯一在绝经后骨质疏松妇女中被证实有效的静脉用三代含氮双膦酸盐。唑来膦酸盐是强力骨吸收抑制剂^[21,22]。主要是通过抑制甲羟戊酸通路, 抑制破骨细胞的形成及破骨细胞介导的骨吸收, 诱导破骨细胞凋亡^[23]。静脉注射后大部分唑来膦酸盐与骨结合, 后药物缓慢释放入血, 维持一定的血药浓度。唑来膦酸盐不被降解, 以原型从肾脏排泄。

不同的双膦酸盐与羟磷灰石之间的亲和常数存在差异, 总的来说唑来膦酸盐 (zoledronate) > 阿仑膦酸钠 (alendronate) > 伊班膦酸钠 (ibandronate) > 利塞膦酸钠 (risedronate) > etidronate > clodronate, 这决定了不同双膦酸盐的生物学特性, 唑来膦酸盐对羟基

磷灰石的亲和力明显高于其他双膦酸盐^[24]。唑来膦酸盐与骨矿的高亲和力可能与其在绝经后骨质疏松妇女中作用时间较长有关。

在卵巢切除小鼠中使用唑来膦酸盐发现,唑来膦酸盐维持骨量的作用呈剂量相关性,且作用可持续 32 w 以上。与阿伦膦酸钠比较,唑来膦酸盐防止骨量丢失的强度高 10 倍^[25]。

除用于治疗绝经后骨质疏松,唑来膦酸盐还用于治疗 Paget's 病、高钙血症、多发性骨髓瘤、前列腺癌患者由于雄激素缺乏引起的骨量丢失、前列腺癌骨转移和溶骨性骨转移。

3 唑来膦酸盐相关临床研究

3.1 HORIZON-PFT 研究 (Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Fracture Trial)^[19]

HORIZON-PFT 研究是国际性、多中心、随机双盲、安慰剂对照研究。包括 7765 例绝经后骨质疏松

妇女,随访 3 年。其中 3889 例随机接受唑来膦酸盐 5 mg 每年 1 次静脉输注,3876 例接受安慰剂治疗,分别在 12、24、36 个月随访。主要终点是新发椎体骨折和髌部骨折。次要终点包括 BMD、骨转化标志物 and 安全性终点。唑来膦酸盐组患者与安慰剂组患者比较,3 年时椎体骨折相对风险降低 70%,髌部骨折相对风险降低 41%,非椎体骨折、总的临床骨折和临床椎体骨折风险分别下降 25%、33% 和 77%,多发椎体骨折风险降低 89%(Table 1)。唑来膦酸盐组与安慰剂组比较,以下部位骨密度(BMD)明显增加,包括髌部(6.02%),腰椎(6.71%),股骨颈(5.06%) (Fig.1)。静点唑来膦酸盐 12 个月后,骨转换标志物 β -CTX、PINP、BSAP 的平均水平较安慰剂组分别降低 59%、58% 和 30%。每年 1 次静脉输注唑来膦酸盐,第二次输注后第 12 个月与 6 个月比较,骨转换标志物未持续下降,仍保持在绝经前妇女正常范围 (Fig.2)。

Table 1 Various fracture risk reduction with zoledronic acid compared with placebo in HORIZON-PFT study^[19]

Type of fracture	Placebo (%)	Zoledronic acid (%)	Relative risk or Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Morphometric vertebral fracture	10.9	3.3	0.30 (0.24 ~ 0.38)	< 0.001
Hip fracture	2.5	1.4	0.59 (0.42 ~ 0.83)	0.002
Nonvertebral fracture	10.7	8.0	0.75 (0.64 ~ 0.87)	< 0.001
Any clinical fracture	12.8	8.4	0.67 (0.58 ~ 0.77)	< 0.001
Clinical vertebral fracture	2.6	0.5	0.23 (0.14 ~ 0.37)	< 0.001
Multiple (≥ 2) morphometric vertebral fractures	2.3	0.2	0.11 (0.05 ~ 0.23)	< 0.001

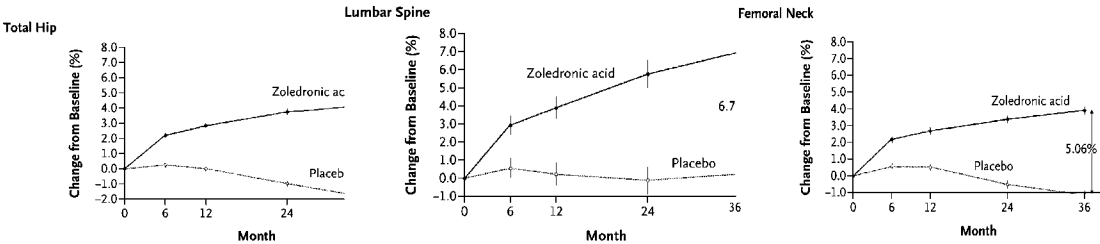


Fig.1 BMD with zoledronic acid compared with placebo in HORIZON-PFT study^[19]

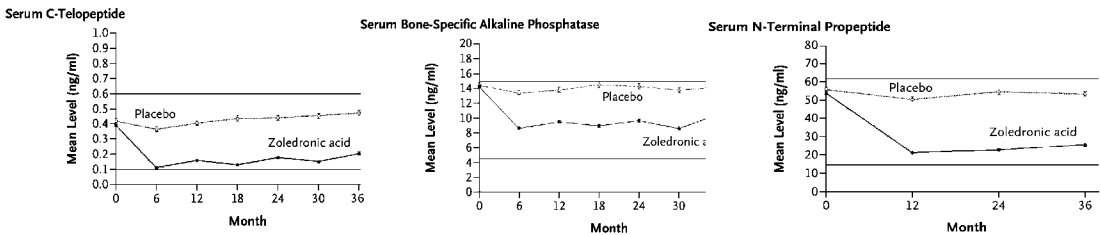


Fig.2 Changes in bone turnover markers with zoledronic acid compared with placebo in HORIZON-PFT study^[19]

对 HORIZON-PFT 研究中使用唑来膦酸盐或安慰剂治疗 3 年的 152 例患者进行髂棘活检^[26]。其中 147 例活检者(79 例唑来膦酸盐治疗 68 例安慰剂治疗) 同时进行 μ CT 分析。 μ CT 结果表明相对于安慰剂组 , 唑来膦酸盐组骨小梁容量更高。另外 , 应用唑来膦酸盐治疗的患者骨小梁数目增加 , 断裂下降 , 交联强度有改善趋势 , 未发现骨质量异常改变。

3.2 HORIZON-RFT 研究(The Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Recurrent Fracture Trial)^[27]

HORIZON-RFT 研究是一个国际性、多中心、随机双盲、安慰剂对照研究 , 在 2127 例 90d 内行髌部骨折外科治疗的患者(76% 为女性) 中研究唑来膦酸盐的临床作用。所有患者(平均年龄 74.5 岁) 同时接受维生素 D 及钙剂治疗。主要终点事件是新发

临床骨折。1065 例患者接受每年 1 次静脉注射 5 mg 唑来膦酸盐 , 1062 例患者接受安慰剂治疗。经过中位随访时间 1.9 年后 , 唑来膦酸盐组新发临床骨折风险下降 35% , 临床椎体骨折风险下降 46% , 临床非椎体骨折风险下降 27% , 髌部骨折风险降低 30%。唑来膦酸盐组全因死亡率下降 28%(table 2)。唑来膦酸盐组较安慰剂组髌部 BMD 明显增加。唑来膦酸盐组总髌 BMD 在 12、24、36 个月时分别增加 2.6%、4.7% 和 5.5%。而安慰剂组在上述 3 个时间点总髌部 BMD 分别下降 1.0%、0.7% 和 0.9%。唑来膦酸盐组股骨颈 BMD 在 12、24、36 个月时分别增加 0.8%、2.2% 和 3.6% , 而安慰剂组股骨颈 BMD 上述 3 个时间点分别降低 1.7%、2.1% 和 0.7%。HORIZON-RFT 是唯一在近期髌部骨折的患者中进行并发表的再发骨折风险的研究。

Table 2 Various fracture risk reduction with zoledronic acid compared with placebo in HORIZON-RFT study^[27]

Variable	Placebo(%)	Zoledronic acid(%)	Hazard Ratio(95% CI)	P Value
Fracture-no.(cumulative%)				
Hip fracture	139(13.9)	92(8.6)	0.65(0.50 ~ 0.84)	0.001
Nonvertebral	107(10.7)	79(7.6)	0.73(0.55 ~ 0.98)	0.03
Hip	33(3.5)	23(2.0)	0.70(0.41 ~ 1.19)	0.18
Vertebral fracture	39(3.8)	21(1.7)	0.54(0.32 ~ 0.92)	0.02
Death-no.(%)	141(13.3)	101(9.6)	0.72(0.56 ~ 0.93)	0.01

3.3 此前使用阿伦膦酸钠的绝经后低骨密度妇女应用唑来膦酸盐研究^[20]

McClung 等报道了绝经后低骨密度妇女此前应用阿伦膦酸钠治疗后直接改为唑来膦酸盐的为期 12 个月研究。接受阿伦膦酸钠 70 mg 每日 1 次口服至少 1 年的绝经后低骨密度患者 , 分为唑来膦酸盐 5 mg 静脉内注射加 52 w 口服安慰剂($n = 113$) 或者静脉注射安慰剂加 52 w 口服阿伦膦酸钠 70 mg 治疗($n = 112$)。从阿伦膦酸钠改为唑来膦酸盐可维持腰椎骨密度值 12 个月不变。继续使用阿伦膦酸钠组的患者骨转换标志物无明显变化 , 改为唑来膦酸盐组 3 个月平均骨转换标志物水平较前下降 , 3 个月到 6 个月又缓慢增加至基线水平 , 此后继续增高 , 但仍停留在绝经前妇女正常范围(Fig.3)。骨组织学证实唑来膦酸盐组骨重塑正常。治疗终点调查问卷显示 78.7% 的患者倾向于选择每年 1 次静脉注射。该研究表明绝经后低骨密度的患者 , 从接受每周 1 次阿伦膦酸钠 70 mg 口服调整为每年 1 次静脉内注射唑来膦酸盐 5 mg , 短期较阿伦膦酸钠可更强

的抑制骨转换标志物 , 后骨转换标志物逐渐增高 , 1 年内可维持在绝经前妇女正常范围且同时维持腰椎骨密度不变。

3.4 唑来膦酸盐与阿伦膦酸钠对骨吸收标志物作用比较的 24 w 研究^[16]

在这个随机、双盲、多中心的在绝经后低骨密度妇女中开展的 24 w 研究中 , 单次静脉注射唑来膦酸盐 5 mg($n = 69$) 与每周 1 次阿伦膦酸钠 70 mg($n = 59$) 比较 , 唑来膦酸盐组各时间点相对于基线的尿 NTX 和血清 β -CTX 下降更明显。1 w 时与安慰剂组比较唑来膦酸盐组尿 NTX 明显下降 , 提示唑来膦酸盐相对于阿伦膦酸钠可能降低骨吸收标志物速度更快 , 即更迅速抑制骨吸收。唑来膦酸盐组骨形成标志物骨碱性磷酸酶(BSAP) 下降速度不如尿 NTX 迅速 , 在 12 w 时 BSAP 明显低于阿伦膦酸钠组。研究终点两组骨转换标志物均维持在绝经期前妇女正常范围(Fig.4)。

3.5 唑来膦酸盐对累及骨骼的朗格罕细胞增多症

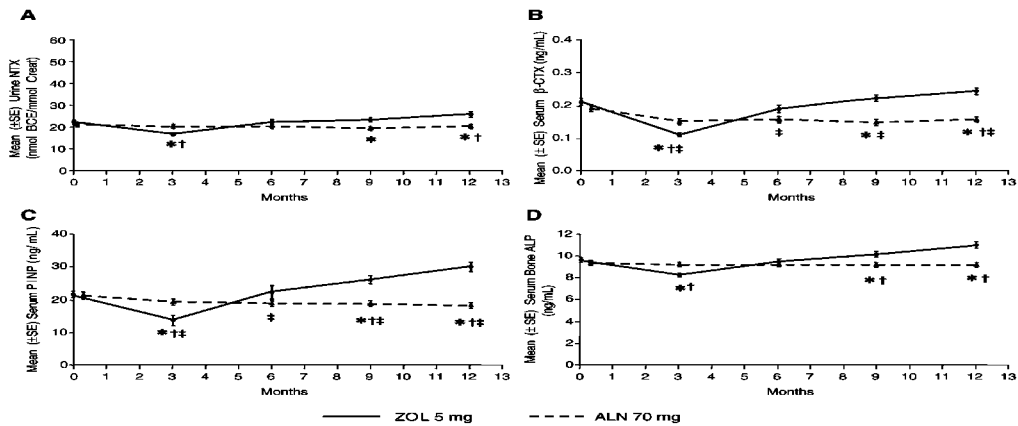


Fig.3 Changes in bone turnover markers with zoledronic acid previously treated with alendronate compared with alendronate all the time^[20]

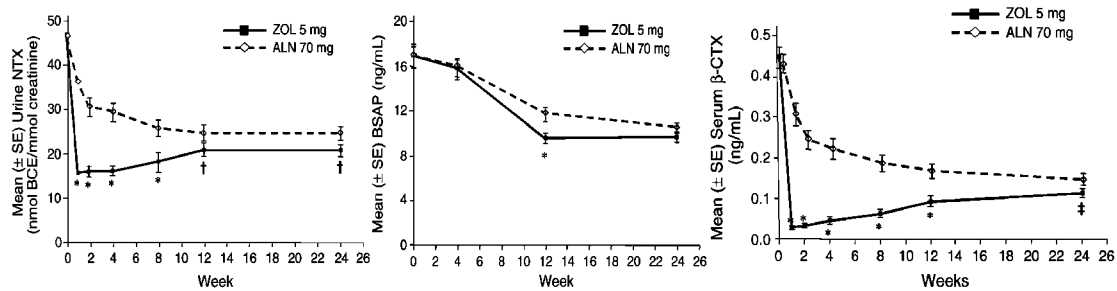


Fig.4 Changes in bone turnover markers with zoledronic acid compared with alendronate for 24 weeks^[16]

研究^[28]

朗格罕细胞增多症(LCH)是病因不明的一组发生率较低的骨髓增生症。6例患者年龄24~52岁,经病理证实为累及骨骼的LCH。应用唑来膦酸盐4mg每月1次治疗。所有患者多部位骨骼受累,此前予以止痛治疗并对病变部位进行放疗和化疗。应用唑来膦酸盐9个月后,疼痛减轻,脊柱和下肢活动能力部分恢复。

3.6 在人类免疫缺陷病毒(HIV)感染男性中应用唑来膦酸盐的研究^[29,30]

在HIV感染的男性中静脉注射唑来膦酸盐4mg 3个月时骨吸收标志物降低60%~70%,骨形成标志物降低20%。其余指标在3到12个月之间逐步下降。对每年1次连续两年静点唑来膦酸盐($n=17$)和安慰剂($n=16$)的HIV感染的男性中进一步观察发现,第二次静点唑来膦酸盐后12个月和24个月,与安慰剂组比较,唑来膦酸盐组骨转换标志物更低,BMD更高。表明唑来膦酸盐持续抗骨吸收作用可能超过12个月。

4 唑来膦酸盐安全性

4.1 急性一过性不良反应

在HORIZON-PFT研究^[19],唑来膦酸盐组患者在初次注射后有短暂的流感样症状,发生率明显高于安慰剂组。其中最常见的症状包括:发热(发生率15%)、肌痛(发生率8%)、流感样症状(发生率7%)、头痛(发生率6%)和关节痛(发生率5%)。这些症状主要为轻到中度,常发生在静脉输注后3d内,3d左右缓解,也有持续7至14d。再次注射后急性期反应发生率减低。在HORIZON-RFT研究^[27],初次注射后唑来膦酸盐组6.8%的患者而安慰剂组0.7%的患者经历流感样症状,在注射药物同时服用对乙酰氨基酚能够减轻流感样症状。24w研究^[16]显示最初3d流感样症状发生率唑来膦酸盐5mg组(63.8%)明显高于阿伦膦酸钠70mg组(37.3%)。3d后两组间该差异消失,并且发生一过性不良反应的患者中仍有73.8%的患者表明愿意接受1年1次治疗。另一研究^[20]表明从阿伦膦酸钠换为唑来膦酸盐的患者没有急性期流感样症状发

生表明长期应用双膦酸盐后急性期流感样症状发生率可能会降低。

4.2 肾脏安全性

HORIZON-RFT 研究提示唑来膦酸盐组与安慰剂组相对于基线血肌酐变化无显著差异^[27]。有关 HORIZON-PFT 研究的肾脏安全性分析^[31]表明,注射后 9~11 d,1.3% 应用唑来膦酸盐治疗的患者血肌酐较基线升高超过 0.5 mg/dL,而安慰剂组该异常比例为 0.4% ($P=0.001$)。使用唑来膦酸盐后血肌酐较基线升高超过 0.5 mg/dL 的患者在基线肌酐清除率为 30~34 mL/min 的患者中发生率最高(10.6%)。两组尿蛋白变化无显著差异。随访 3 年发现唑来膦酸盐组和安慰剂组肌酐清除率或血肌酐水平无显著差异,表明 5 mg 唑来膦酸盐静脉输注短期内可能引起肾功能的变化,但长期对肾功能无明显影响 (Fig. 5)。

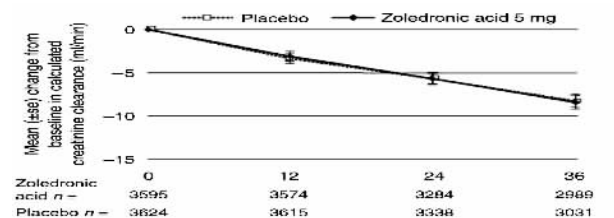


Fig. 5 Long term renal safety with zoledronic acid compared with placebo in HORIZON-PFT^[31]

唑来膦酸盐主要通过肾脏排泄,若静点速度过快(小于 15 min)可能与引起肾脏功能异常有关^[32]。伴有肾脏病史或同时使用肾毒性药物,应用双膦酸盐可能会加重肾脏损害^[33-35]。由于缺少循证医学证据,双膦酸盐不建议在肌酐清除率小于 35 mL/min 的患者中使用^[36]。

4.3 颌骨骨质疏松性坏死 (ONJ)

HORIZON-PFT 研究发现唑来膦酸盐组 1 例 ONJ,安慰剂组 1 例 ONJ。两个病例通过抗生素和/或清创治疗均愈合^[19]。在 HORIZON-RFT 研究中,没有 ONJ 病例报告^[27]。绝大多数双膦酸盐相关的 ONJ 病例(94%)发生在恶性肿瘤如多发性骨髓瘤和转移癌的患者中^[37]。ONJ 的发生可能与患者免疫功能下降及创伤愈合能力下降有关,并且这些发生 ONJ 的患者使用双膦酸盐的剂量大约是普通骨质疏松患者的 5 到 10 倍^[38]。至今尚未证实 ONJ 风险增高与用于治疗骨质疏松症批准剂量的静脉用双膦酸盐有关^[39,40]。虽然 ONJ 的病理及病因目前不清,但考虑可能与一些风险因素有关,如双膦酸盐治疗时

间糖皮质激素,拔牙,颌骨手术及口腔创伤等^[38]。

4.4 心血管事件

在 HORIZON-PFT 研究^[19]中,唑来膦酸盐组严重房颤发生率高于安慰剂组(1.3% vs. 0.5%, $P < 0.001$)。房颤通常发生在使用唑来膦酸盐超过 30d 时^[19]。其中 559 例患者行心电图检查显示 9~11 d 在唑来膦酸盐组与安慰剂组之间房颤和其他心律失常发生率无显著差别(唑来膦酸盐组 2.1% vs. 安慰剂组 2.8%)。表明唑来膦酸盐相关心血管事件与急性输注无关。在 HORIZON-RFT 研究^[27]两组之间房颤发生率无显著差异,唑来膦酸盐组 1.1% 而安慰剂组为 1.3%。

4.5 低钙血症

HORIZON-PFT 研究^[19]中,唑来膦酸盐组 3862 例患者注射后 9 到 11 d 低钙血症(< 2.075 mmol/L)发生率为 1.27%,高于安慰剂组 0.03% 的发生率。HORIZON-RFT 研究^[27]中,唑来膦酸盐组有 3 例患者(0.3%)而安慰剂组没有患者确诊低钙血症。HORIZON-PFT 研究及 HORIZON-RFT 研究中低钙血症均为无症状性及一过性^[19,27]。24 w 研究^[16]中唑来膦酸盐组与安慰剂组均无低钙血症发生。

4.6 其他

24 w 研究^[16]中唑来膦酸盐 5 mg 组有 13 例患者(19.7%)而阿伦膦酸钠 70 mg 组 2 例患者(3.5%)出现谷丙转氨酶(ALT)增高,多为一过性增高,24 w 时基本恢复正常。超过 98% 的转氨酶增高的患者在开始注射唑来膦酸盐时至少服用 1 次 1000 mg 的对乙酰氨基酚,ALT 增高原因不排除与对乙酰氨基酚有关。本文其他研究未见肝功异常报道。HORIZON-PFT 研究^[19]发现用药后最初 15d 唑来膦酸盐组炎症性眼病(主要为结膜炎)发生率(3.34%)高于安慰剂组(2.65%)。HORIZON-RFT 研究^[27]中有 4 例患者(0.4%)而安慰剂组有 1 例患者(0.1%)有眼病报道。本文其他研究未见此类报道。

5 唑来膦酸盐应用前景

骨质疏松症是严重危害绝经后妇女健康的疾病。在欧洲^[17]及美国^[18]等国家,唑来膦酸盐 5 mg 每年 1 次静脉输注已被批准用于绝经后骨质疏松妇女的治疗。在我国,诺华公司生产的唑来膦酸盐注射剂(密固达)在获得中国食品药品监督管理局批准后已正式在中国上市。相对于其他双膦酸盐更频繁的用药频率及相对复杂的给药形式,唑来膦酸盐由于用药间隔时间长,每年 1 次静点和没有口服上

消化道副作用等更易于被患者接受。应用唑来膦酸盐有助于增加患者的依从性^[41]。大样本的研究已证实唑来膦酸盐对绝经后骨质疏松妇女有显著降低椎体及非椎体骨折风险的作用;对既往有髌部骨折史的患者使用唑来膦酸盐能够预防新的临床骨折的发生^[19, 27]。现有研究也表明唑来膦酸盐具有较好的安全性和耐受性。但唑来膦酸盐能否在临床得到推广及应用还受到价格因素,是否被纳入医疗保险范畴,大样本更长期研究结果,临床患者评价及医生对药物熟悉程度很多因素的影响。

【参 考 文 献】

- [1] World Health Organization. Prevention and management of osteoporosis. World Health Organ Tech Rep Ser 2003 921 :1-164.
- [2] Gehlbach SH, Avrunin JS, Puleo E, et al. Fracture risk and antiresorptive medication use in older women in the USA. Osteoporos Int 2007, 18 :805-810.
- [3] Epstein S. Update of current therapeutic options for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Clin Ther 2006, 28(2): 151-173.
- [4] Gertz BJ, Holland SD, Kline WF, et al. Studies of the oral bioavailability of alendronate. Clin Pharmacol Ther 1995, 58 :288-298.
- [5] De Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, et al. Esophagitis associated with use of alendronate. N Engl J Med, 1996, 335 :1016-1021.
- [6] Epstein S, Delmas PD, Emkey R, et al. Oral ibandronate in the management of postmenopausal osteoporosis: review of upper gastrointestinal safety. Maturitas, 2006, 54 :1-10.
- [7] Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, et al. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. Curr Med Res Opin, 2005, 21 :1453-1460.
- [8] Lo JC, Pressman AR, Omar MA, et al. Persistence with weekly alendronate therapy among postmenopausal women. Osteoporos Int, 2006, 17 :922-928.
- [9] Penning-van Beest FJAGW, Erkens JA, Herrings RMC. Persistence with bisphosphonate therapy and the impact of dosing frequency in patients with post-menopausal osteoporosis. Value Health, 2004, 7 : 724 (Abstract P058).
- [10] Emkey RM, Ragi-Eis S, Sedarati F, et al. Tolerability of monthly ibandronate and weekly alendronate in women with postmenopausal osteoporosis: results from the Motion Study. Presented at the American College of Rheumatology, Poster Number : 159, Boston, MA, November 6-11, 2007.
- [11] Weiss TW, von Allmen H, Henderson SC, et al. Persistency rates across weekly and monthly bisphosphonates: results from the IMS Health Longitudinal Prescription Database[poster P8.13]. Presented at the National Osteoporosis Foundation 7th International Symposium on Osteoporosis: Translating Research into Clinical Practice. Washington, DC, April 18-22, 2007.
- [12] Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, et al. The impact of compliance

with osteoporosis therapy on fracture rates in clinical practice. Osteoporos Int 2004, 15 :1003-1008.

- [13] Huybrechts KF, Ishak KJ, Caro JJ. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. Bone, 2006, 38 :922-928.
- [14] Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. Mayo Clin Proc 2006, 81 :1013-1022.
- [15] Siris ES, Silverman S, Abbott T, et al. Adherence to bisphosphonates (BPs) is associated with reduced fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis(PMO). Menopause, 2005, 12 (Abstract P-75).
- [16] Saag K, Lindsay R, Kriegman A, et al. A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. Bone 2007 40 :1238-1243.
- [17] European Medicines Agency. Aclasta: summary of product characteristics[online]. Available from URL. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/aclasta/H-595-Plen.pdf> [Accessed 2008 Jan 21].
- [18] Food and Drug Administration. Reclast(r) (zoledronic acid) injection : US prescribing information[online]. Available from URL : <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/022080lbl.pdf>. [Accessed 2008 Jan 24].
- [19] Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med, 2007, 356 (18): 1809-1822.
- [20] McClung M, Recker R, Miller P, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. Bone 2007, 41 (1): 122-128.
- [21] Li EC, Davis LE. Zoledronic acid : a new parenteral bisphosphonate. Clin Ther, 2003, 25 (11): 2669-2708.
- [22] Russell RG. Bisphosphonates : from bench to bedside. Ann NY Acad Sci, 2006, 1068 :367-401.
- [23] Coxon FP, Helfrich MH, Van't Hof RJ, et al. Protein geranylation is required for osteoclast formation, function, and survival: inhibition by bisphosphonates and GGTI-298. J Bone Miner Res, 2000, 15 (8): 1467-1476.
- [24] Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ, et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: Differences in interactions with hydroxyapatite. Bone, 2006, 38(5) :617-627.
- [25] Gasser JA, Ingold P, Venturiere A, et al. Long-term protective effects of zoledronic acid on cancellous and cortical bone in the ovariectomized rat. J Bone Miner Res, 2008, 23(4) :544-551.
- [26] Recker RR, Delmas PD, Halse J, et al. Effects of intravenous zoledronic acid once yearly on bone remodeling and bone structure. J Bone Miner Res, 2008, 23(1):6-16.
- [27] Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. N Engl J Med, 2007, 357 :1799-1809.

- [28] Montella L , Merola C , Merola G , et al. Zoledronic acid in treatment of bone lesions by Langerhans cell histiocytosis. *J Bone Miner Metab* , 2009 27 :110-113.
- [29] Bolland MJ , Grey AB , Horne AM , et al. Effects of Intravenous Zoledronate on Bone Turnover and BMD Persist for at Least 24 Months. *J Bone Miner Res* 2008 , 23(8) :1304-1308.
- [30] Bolland MJ , Grey AB , Horne AM , et al. Annual zoledronate increases bone density in highly active antiretroviral therapy-treated human immunodeficiency virusinfected men : A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 92(4) :1283-1288.
- [31] Boonen S , Sellmeyer DE , Lippuner K , et al. Renal safety of annual zoledronic infusions in osteoporotic postmenopausal women. *Kidney Int* , 2008 , 74(5) :641-648.
- [32] Green JR , Seltenmeyer Y , Jaeggi KA , et al. Renal tolerability profile of novel , potent bisphosphonates in two short-term rat models. *Pharmacol Toxicol* , 1997 80(5) : 225-230.
- [33] Weinman EJ , Patak RV. Acute renal failure in cancer patients. *Oncology* , 1992 , 4(9) : 47-52.
- [34] Kintzel PE. Anticancer drug-induced kidney disorders. *Drug Saf* , 2001 , 24 : 19-38.
- [35] Markowitz GS , Appel GB , Fine PL , et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol* , 2001 , 12(6) : 1164-1172.
- [36] Skerjanec A , Berenson J , Hsu C , et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of zoledronic acid in cancer patients with varying degrees of renal function. *J Clin Pharmacol* 2003 , 43(2) : 154-162.
- [37] Woo SB , Hellstein JW , Kalmar JR. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006 , 144(10) :753-761.
- [38] Grbic JT , Landesberg R , Lin SQ , et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial. *J Am Dent Assoc* 2008 , 139 :32-40.
- [39] Shane E , Goldring S , Christakos S , et al. Osteonecrosis of the jaw : more research needed. *J Bone Miner Res* , 2006 , 21(10) :1503-1505.
- [40] Khosla S , Burr D , Cauley J , et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw : report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* , 2007 , 22(10) : 1479-1491.
- [41] Gold DT , Alexander IM , Ettinger MP. How can osteoporosis patients benefit more from their therapy ? Adherence issues with bisphosphonate therapy. *Ann Pharmacother* , 2006 , 40(6) : 1143-1150.

(收稿日期 2009-08-20)