

绝经后妇女使用抗骨质疏松症药物的依从性及其影响因素分析

杜艳萍 朱汉民 李慧林 洪维 程群

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)02-0139-05

摘要: 目的 探讨影响绝经后妇女使用抗骨质疏松症药物依从性的相关因素。方法 收集2010年3月~2011年3月至我院骨质疏松科初诊并经过双能X线检测确诊为骨质疏松症的绝经后妇女200例。从给药对象处方抗骨质疏松症药物起,3个月、6个月、12个月进行随访,确定患者用药情况,对自行停药的患者询问其停药原因。此外,所有入组对象在初诊时完成患者一般情况的问卷调查,每次随访时完成有关疾病和药物评价的问卷调查,对问卷调查中的各项内容与患者在随访期间是否出现自行停药进行 Logistic 回归分析。结果 患者在不同时间段内停药率和原因不相同,1年内的累积停药率高达35.0%。与停药相关因素有教育程度、起病症状、骨质疏松家族史、服用5种以上其他药物、骨质疏松症状改善、服药是否方便、药物副作用以及药物价格。结论 绝经后妇女使用抗骨质疏松症药物治疗的依从性较差,可通过增加患者对于疾病和药物的了解和认知,加强老年病人用药的管理、对不同停药原因采取相应的措施以及识别停药高危人群来提高依从性。

关键词: 骨质疏松症;治疗依从性;影响因素

The analysis of compliance of anti-osteoporosis drug use and the influential factors in postmenopausal women DU Yanping, ZHU Hanmin, CHENG Qun, et al. Prevention and Treatment Center of Osteoporosis, Huadong Hostpital, Fudan University, Shanghai 200040, China

Corresponding author: CHENG Qun, Email: quncheng.med@gmail.com

Abstract: **Objective** To explore the relative factors for the therapeutic compliance of drugs for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women. **Methods** Clinical data of 200 postmenopausal women diagnosed with osteoporosis by dual energy absorptiometry in the prevention and treatment center of osteoporosis from March 2010 to March 2011 were collected. All included subjects were followed up for 3, 6, and 12 months after the drug being administered. The status of drug use was determined. The reasons for drug discontinuation would be asked in withdrawal patients. Additionally, all subjects were investigated using the questionnaire of general condition at first consultation. The questionnaire of the disease evaluation should be completed at each follow-up. Logistic regression was used to evaluate every item in questionnaire and drug withdrawal. **Results** Withdrawal rate and reasons at different time period of the treatment were different. The cumulative discontinuation rate was 35.0% in 12 months. The relative factors for drug discontinuation included education, family history of osteoporosis, symptoms, more than 5 kinds of drugs used, relief, convenience, side effect, and cost. **Conclusion** The therapeutic compliance of anti-osteoporosis drug use in the postmenopausal women is poor. The compliance can be improved through increasing the knowledge of osteoporosis and drugs, strengthening the management of medication in elderly patients, taking appropriate measures for different withdrawal reasons, and identifying the patients with high-risk of withdrawal.

Key words: Osteoporosis; Therapeutic compliance; Influential factors

作者单位:200040 上海,复旦大学附属华东医院骨质疏松防治中心

通讯作者:程群,Email: quncheng.med@gmail.com

骨质疏松症是以骨量低下,骨微结构破坏,导致骨脆性增加,易发生骨折为特征的全身性骨病,它是影响中老年人群生活质量和病死率的重要原因。随着世界人口的老齡化,骨质疏松症的发病率也在逐年上升,现已跃居世界常见病的第七位^[1]。而我国至少有 6944 万骨质疏松症患者,50 岁以上人群的患病率高达 30.8%^[2]。由于骨质疏松症是个慢性疾病,需要长期服药,而不少患者出于各种原因往往会自行停药,从而影响了药物的疗效。本文以罹患骨质疏松症绝经后妇女为研究对象,跟踪随访 12 个月,分析影响其用药依从性的原因,同时探讨相应对策。

1 材料和方法

1.1 研究对象

收集 2010 年 3 月~2011 年 3 月至我院骨质疏松科初诊的患者,均为绝经后妇女,进行双能 X 线骨密度检测(HOLOGIC 公司,Delphi A),并根据世界卫生组织推荐的诊断标准,诊断为骨质疏松症,共 200 例。年龄 48~82 岁,平均年龄为 65.2 ± 12.4 岁。

1.2 方法

从给入组对象处方抗骨质疏松症药物起,3 个月、6 个月、12 个月进行随访,确定患者用药情况。对自行停药的患者电话随访,明确其停药原因。所有入组对象在初诊时完成有关患者一般情况的问卷调查,内容包括教育程度、既往骨折史、骨质疏松家族史、服用其他药物史、是否存在症状,每次随访时完成有关疾病和药物评价的问卷调查,内容包括治疗后症状改善情况、服药是否方便、药物副作用以及自觉药物价格是否昂贵。其中判别患者症状是否改善使用的是 EQ-5 健康量表,问卷的设计参考了相关文献^[3]。

1.3 统计学处理

结果采用 SPSS11.5 软件进行统计处理。计数资料给出各类的例数,用率比描述,并进行 χ^2 检验,对问卷调查中的各项内容与患者是否自行停药进行 Logister 回归分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 入组对象

从处方抗骨质疏松药物起,3 个月内,3~6 个月,6~12 个月停药的情况如表 1 所示,在用药不同

时间段,患者停药的率有所差异,其中 3~6 个月的停药率最高,且与另外两个时间段相比,皆存在统计学意义($P < 0.05$)。治疗 12 个月内,累计停药率为 35%。

表 1 用药不同时间段,患者的停药率

项目	3 个月内	3~6 个月	6~12 个月
停药率	11.5%	18.1% ^{**}	10.3%
累计停药率	11.5%	27.5%	35.0%

注:与 3 个月内比较,^{*} $P < 0.05$;与 6~12 个月比较,^{*} $P < 0.05$

2.2 患者停药原因的分析

对于分别在用抗骨质疏松药物治疗 3 个月、3~6 个月以及 6~12 个月出现自行停药的患者跟踪随访,询问其停药的原因。停药原因如表 2 所示,主要是集中在缺乏疾病知识、害怕副作用、服药不方便、经济原因、缺乏服药习惯、缺乏疗效这些方面。其中在治疗 3 个月内停药的患者其停药主要原因集中在害怕药物副作用、无服药习惯以及缺乏疾病知识。而在治疗 3~6 个月内停药的患者,其停药的主要原因为害怕药物副作用、以为已治愈,因无服药习惯而停药的患者比例明显减少(与治疗 3 个月内停药相比, $P < 0.05$),同时出现因经济原因而停药的患者(与治疗 3 个月内停药相比, $P < 0.05$)。在治疗 6~12 个月内患者停药的主要原因与 3~6 个月内自行停药的原因相似,并且因为经济因素而停药患者比例进一步增加。

表 2 用药不同时间段,患者的停药原因

原因	构成比%(例数)		
	3 个月内	3~6 个月	6~12 个月
缺乏疾病知识,以为已治愈	21.7(5)	31.3(10)	40.0(6) [*]
害怕副作用	34.8(8)	31.3(10)	26.7(4)
服药不方便(包括服药次数或种类太多)	13.0(3)	12.4(4)	6.7(1)
经济原因	0(0)	9.4(3) [*]	13.3(2) [*]
生活不规律,无服药习惯	26.1(6)	9.4(3) [*]	6.7(1) [*]
缺乏疗效	4(1)	6.2(2)	6.7(1)
合计	100(23)	100(32)	100(15)

注:与 3 个月内比较,^{*} $P < 0.05$

2.3 骨质疏松症治疗药物依从性 Logistic 回归分析

根据患者就诊时回答的问卷调查结果,进行药物依从性的 Logistic 回归分析。问卷内容及影响因素水平的定义如表 3 所示。影响因素包括年龄、教育程度、起病症状、既往骨折史、骨质疏松家族史、服用 5 种以上其他药物、骨质疏松症状改善、服药方

便、药物副作用以及药物价格。

表 3 影响因素水平表

因素水平	变量资料与分级	
持续用药组 & 停药组	1 = 停药组	0 = 持续用药组
年龄	连续变量	
教育程度	1 = 高中以上	0 = 高中以下
起病症状	1 = 有	0 = 无
既往骨折史	1 = 有	0 = 无
骨质疏松家族史	1 = 有	0 = 无
服用其他药物史(≥5 种)	1 = 有	0 = 无
骨质疏松症状改善	1 = 有	0 = 无
服药是否方便	1 = 方便	0 = 不方便
药物副作用	1 = 发生或担心	0 = 无
药物价格	1 = 昂贵	0 = 便宜

表 4 影响药物依从性原因的 Logistic 回归分析

变量	OR(95% CI)	P 值
年龄	0.73(0.58 ~ 1.03)	0.239
教育程度	0.43(0.26 ~ 0.73)	0.028
起病症状	0.76(0.52 ~ 0.91)	0.048
既往骨折史	0.57(0.29 ~ 1.13)	0.321
骨质疏松家族史	0.69(0.59 ~ 0.82)	0.013
服用其他药物史(≥5 种)	1.07(1.02 ~ 1.12)	0.026
骨质疏松症状改善	0.50(0.33 ~ 0.54)	0.020
服药方便	0.42(0.25 ~ 0.73)	0.021
药物副作用	2.13(1.88 ~ 2.56)	0.006
药物价格	2.25(2.14 ~ 2.48)	<0.001

如表 4 所示,将以上这些因素与使用抗骨质疏松药物的依从性进行 Logistic 回归分析,结果显示教育程度、起病症状、骨质疏松家族史、服用 5 种以上其他药物、骨质疏松症状改善、服药方便、药物副作用以及药物价格与患者的依从性相关。

3 讨论

3.1 绝经后妇女使用抗骨质疏松症药物依从性较差

骨质疏松症是一慢性疾病,需要长期治疗,目前抗骨质疏松症的治疗都在 3~5 年以上,有些学者甚至主张终生用药。但是本研究却显示目前我国绝经后妇女使用抗骨质疏松症药物治疗,自行停药率十分高,仅仅在治疗 1 年后,停药率就高达 35.0%。

本研究数据显示在不同时间段患者自行停药的原因有所差别。在治疗 3 个月内停药的患者其停药主要原因集中在害怕药物副作用、无服药习惯以及

缺乏疾病知识。初诊患者从未进行抗骨质疏松症治疗,对于疾病危害性认识的缺乏以及对新药的恐惧是这个时间段患者自行停药的主要原因。而在治疗 3~6 个月内停药的患者,其停药的主要原因为害怕药物副作用、以为已治愈。大多数患者在治疗半年内其主观症状以及客观指标都会有所缓解,因此不少患者认为骨质疏松症已经治愈,不需再继续治疗。另一方面,随着用药时间的推移,患者开始逐渐担忧药物副作用的出现。另外在这段时间内,还出现了因为经济因素而停药的患者,无服药习惯已经不是患者自行停药的主要原因。在治疗 6~12 个月内患者停药的主要原因与 3~6 个月内自行停药的原因相似,并且因为经济因素而停药患者比例进一步增加。这 3 个阶段中,3~6 个月内患者停药的比率最高。停药的主要原因集中在对疾病缺乏认识、担心药物副作用以及经济因素,与国外的研究结果类似^[4]。

3.2 绝经后妇女自行停用抗骨质疏松药物的相关因素分析

Logistic 回归分析的结果显示,与抗骨质疏松药物依从性相关的因素包括教育程度、起病症状、骨质疏松家族史、服用 5 种以上其他药物、骨质疏松症状改善、服药方便、药物副作用以及药物价格。

①患者的一般情况与停药的相关性:包括教育程度和骨质疏松家族史。教育程度较高的患者其停药率是较低者的 0.43 倍。教育程度在一定程度上反映了患者接受新知识、新观点的能力,并且对自身的健康更加关注。另外有骨质疏松家族史的患者可能从已罹患骨质疏松症的亲人身上感受到骨质疏松症所带来的巨大危害,因此停用抗骨质疏松症药物的几率也要小于无家族史的患者。

②骨质疏松症的症状和停药的相关性:骨质疏松症的典型症状包括疼痛、脊柱变形以及脆性骨折。但是骨质疏松早期症状较为隐蔽,部分患者甚至没有不适症状。Logistic 回归分析的结果显示,无明显症状、体检时发现的骨质疏松的患者,其停药概率明显高于有症状的患者。另外对于那些治疗后自觉症状不缓解的患者其停药的可能也较大。这也与国外报道的结果相符^[5]。

③药物使用情况与停药的相关性:在服用抗骨质疏松药物的同时另外还服用其他 5 种以上药物的患者其停药率会大大升高,因为这部分患者除了骨质疏松症以外还罹患其他疾病,而与其他如心脑血管疾病或肝肾功疾病相比,骨质疏松症容易被忽

视,因此当患者自觉服用药物太多或对药物有顾虑时,首先会选择停用抗骨质疏松药物;此外骨质疏松症是慢性疾病,需要长期治疗,而且主要患病人群为老年人,他们往往还罹患其他疾病需要服药,因此服药的方便性是增加依从性一个很重要的因素^[6]。国外的研究发现,骨质疏松患者使用每月一次的药物其依从性要大于使用每周一次药物的患者^[7,8]。另外一项研究也同样显示了半年注射一次的抗骨质疏松症药物 denosumab 其依从性要大于每周使用一次的药物^[9]。Logistic 回归分析的结果还显示,担心药物的副作用是降低依从性的一个重要因素。McHorney、Yood 在各自的研究结果中也阐述了这一点^[10,11]。对于药物副作用的担心来源于两方面,一是初诊患者从来未服用过抗骨质疏松药物,对服用的新药有顾虑;二是对于服药已有一段时间的患者,随着用药时间的增加,患者担心长时间服药会导致相关脏器的损伤;与所有慢性病一样,药物的价格也是决定患者是否能够长期坚持用药的一个因素^[12]。对于药物价格较高以及患者无或仅有较少的医疗保险,都是其难以坚持用药的原因。

根据本研究 Logistic 回归分析的结果,教育程度较低、无起病症状、无骨质疏松家族史、服用多种药物、用药后症状改善不明显的患者都是自行停药的高危人群,对于这样的患者临床医生需要给予更多的关注,提高他们抗骨质疏松症治疗的依从性。

3.3 提高患者使用抗骨质疏松症药物依从性的对策

事实上,对于骨质疏松症的患者来说,其依从性越差,就越难达到最佳的治疗效果,另外还有些患者不规则用药,症状稍缓解就自行停药,症状加重了又再次就诊,如此反复,其实是增加了社会医疗资源的浪费。因此,增加药物的依从性不仅对患者自身,对全社会都是有益的,但是患者使用抗骨质疏松药物的依从性取决于很多因素,目前仍没有很好的手段来提高患者的依从性^[13]。

本文根据研究所显示的与停药相关的因素,给出一些对策:

增加患者对于骨质疏松症和治疗药物的了解和认知。应用专家讲解、社区宣教、组织患者俱乐部以及媒体宣传等方式向患者介绍骨质疏松症的危害以及抗骨质疏松症药物治疗的必要性,包括使用 FRAX 工具,帮助患者计算 10 年骨折风险等^[14]。Horne 的研究显示,慢性疾病患者多了解治疗的必要性,依从性会增高^[15]。对于已经治疗的患者,可

以定期宣教骨质疏松症小常识,特别是在生活方式上的调整给予指导,让患者觉得自己不仅仅是被治疗,而是和医生一起配合,共同参与到治疗中的,此外还可以向患者介绍其使用的抗骨质疏松药物的特性以及骨质疏松症规范治疗必要性,尽可能减少患者因为对药物及疾病的认识不足而自行停药。

加强老年病人用药的管理,让患者养成按时服药的习惯。如在日历上用红笔圈好用药日期,把药物放在醒目位置,用较大的字体写明用药时间、剂量等,或把用药同生活中必做的事情相联系,如早晨空腹喝水或一日三餐等,对于记忆较差者除向患者本人反复交代外,同时需向家属交代,帮助提醒督促。

综上所述,绝经后妇女使用抗骨质疏松症药物治疗的依从性较差,可通过增加患者对于疾病和药物的了解和认知,加强老年病人用药的管理、对不同停药原因采取相应的措施以及识别停药高危人群来提高依从性,加强治疗效果。

【参 考 文 献】

- [1] Dawson-Hughes B, Tosteson AN, Melton LJ, et al. National Osteoporosis Foundation Guide Committee. Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA. *Osteoporos Int*, 2008, 19(4):449-458.
- [2] 朱汉民,等.骨质疏松防治中国白皮书. *中华健康管理学杂志*, 2009, 3(3):148-154.
- [3] Barrett-Connor E, Wade SW, Do TP, et al. Treatment satisfaction and persistence among postmenopausal women on osteoporosis medications: 12-month results from POSSIBLE US? *Osteoporos Int*, 2011, Epub ahead of print.
- [4] Unson CG, Siccione E, Gaztambide J, et al. Nonadherence and osteoporosis treatment preferences of older women: a qualitative study. *J Womens Health (Larchmt)*, 2003, 12:1037-1045.
- [5] Tosteson AN, Grove MR, Hammond CS, et al. Early discontinuation of treatment for osteoporosis. *Am J Med*, 2003, 115:209-216.
- [6] Rossini M, Bianchi G, Di Munno O, et al. Treatment of Osteoporosis in clinical Practice (TOP) Study Group (2006) Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporos Int*, 2006, 17:914-921.
- [7] Hadji P, Minne H, Pfeifer M, et al. Treatment preference for monthly oral ibandronate and weekly oral alendronate in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized crossover study (BALTO II). *Joint Bone Spine*, 2008, 75:303-310.
- [8] Payer J, Killinger Z, Sulková I, et al. Preferences of patients receiving bisphosphonates-how to influence the therapeutic adherence. *Biomed Pharmacother*, 2008, 62:122-124.

(下转第 138 页)

以从相关基因参与的信号,在通路下游基因中找到与疾病相关的基因,通过基因-信号通路-下游靶基因的研究方法,进一步深入研究。最后,将多个相关基因的调控机制综合分析,实现揭示疾病证候实质的目标。

【参 考 文 献】

- [1] Eisman JA. Genetics of Osteoporosis. *Endocr Rev*, 1999, 20(6): 788-804.
- [2] Su PJ, Zhang H, Chen GF. Research of quality of life and TCM syndrome of Primary Osteoporosis. *The Journal of Traditional Chinese Orthopedics and Traumatology*, 2008, 20(7): 8-10.
- [3] 刘忠厚, 扬定焯, 朱汉民, 等. 中国人骨质疏松症建议诊断标准(第二稿). *中国骨质疏松杂志*, 2000, 6(1): 1-3.
- [4] 沈自尹, 王文健. 中医虚证辨证参考标准. *中西医结合杂志*, 1986, 6(10): 598.
- [5] State Council of the People's Republic of China. Administrative Regulations on Medical Institution, 1994-09-01.
- [6] Tang CH, Li WH, Yan SL. Pre-test the development history of syndrome of deficiency of kidney-YANG. *Journal of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine*, 2008, 10(10): 35-37.
- [7] Yu H, Guo LX. Research of Biochemistry and Molecular Biology of Kidney Yang deficiency. *Information on Traditional Chinese Medicine*, 2005, 2(26): 41-44.
- [8] Ni HM, He YM, Fang SQ. Study of the diferential genetic expression with gene chip technique in teenagers with kidney-yang asthenia constitution. *Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2007, 34(9): 1220-1222.
- [9] Chen XL, Gao ZF, Ding WJ. Comparative study on biochemical index, immunological index and differential expression gene profiles in patients with Kidney Yang-deficiency syndrome. *Journal of Sichun of Traditional Chinese Medicine*, 2007, 25(5): 11-13.
- [10] Mochida GH, Ganesh VS, Felie JM, et al. A homozygous mutation in the tight-junction protein JAM3 causes hemorrhagic destruction of the brain, subependymal calcification, and congenital cataracts. *Am J Hum Genet*, 2010, 87(6): 882-889.
- [11] Wang F, Cheng YJ, Huang CB, et al. Gene expression profiling reveals abnormal gene expression leukocyte transendothelial migration pathway and cell adhesion molecules pathway in patients with sjogren's syndrome. *Chin J Clin Healthc*, 2010, 13(1): 68-70.
- [12] Bergmann C, Wobser M, Morbach H, et al. Primary hypertrophic osteoarthropathy with digital clubbing and palmoplantar hyperhidrosis caused by 15-PGHD/HPGD loss-of-function mutations. *Exp Dermatol*, 2011 20(6): 531-533.
- [13] Yüksel-Konuk B, Sirmaci A, Ayten GE, et al. Homozygous mutations in the 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase gene in patients with primary hypertrophic osteoarthropathy. *Rheumatol Int*, 2009, 30(1): 39-43.
- [14] Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL, et al. A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis. *Science*, 2005, 308(5729): 1801-1804.
- [15] Heeringa SF, Möller CC, Du J, et al. A novel TRPC6 mutation that causes childhood FSGS. *PLoS One*, 2009, 4(11): e7771.
- [16] Hansen CG, Bright NA, Howard G, et al. SDPR induces membrane curvature and functions in the formation of caveolae. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(7): 807-814.
- [17] Nabi IR. Cavin fever: regulating caveolae. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(7): 789-791.
- [18] 高博, 尹桂山. 补肾药对肾阳虚鼠下丘脑蛋白激酶的影响. *中国中医基础医学杂志*, 2000, 6(1): 33-35.
- [19] Xu CP, Li Z. Research of adrenal axis of Kidney Yang deficiency. *Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine*, 2008, 17(6): 961-962.
- [20] 沈自尹. 肾的研究(续集). 上海: 上海科学技术出版社, 1990: 313.
- [21] 高博, 姚玉霞, 张效云, 等. 肾阳虚大鼠下丘脑神经元型 NsmRNA 表达及补肾药的调整作用. *中国中医基础医学杂志*, 2001, 7(8): 23-24.

(收稿日期: 2011-09-13)

(上接第 142 页)

- [9] Kendler DL, Bessette L, Hill CD, et al. Preference and satisfaction with a 6-month subcutaneous injection versus a weekly tablet for treatment of low bone mass. *Osteoporos Int*, 2010, 21: 837-846.
- [10] McHorney CA, Schousboe JT, Cline RR, et al. The impact of osteoporosis medication beliefs and side-effect experiences on non-adherence to oral bisphosphonates. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23(12): 3137-3152.
- [11] Yood RA, Mazor KM, Andrade SE, et al. Patient decision to initiate therapy for osteoporosis: the influence of knowledge and beliefs. *J Gen Intern Med*, 2008, 23: 1815-1821.
- [12] Unson CG, Siccion E, Gaztambide J, et al. Nonadherence and osteoporosis treatment preferences of older women: a qualitative study. *J Womens Health (Larchmt)*, 2003, 12: 1037-1045.
- [13] Gleeson T, Iversen MD, Avorn J, et al. Interventions to improve adherence and persistence with osteoporosis medications: a systematic literature review. *Osteoporos Int*, 2009, 20(12): 2127-2134.
- [14] Kanis JA, Oden A, Johansson H, et al. FRAX and its applications to clinical practice. *Bone*, 2009, 44: 734-743.
- [15] Home R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosomatic Res*, 1999, 47(6): 555-567.

(收稿日期: 2011-09-13)

绝经后妇女使用抗骨质疏松症药物的依从性及其影响因素分析

作者: [杜艳萍](#), [朱汉民](#), [李慧林](#), [洪维](#), [程群](#), [DU Yanping](#), [ZHU Hanmin](#), [LI Huilin](#), [HONG Wei](#),
[CHENG Qun](#)
作者单位: [复旦大学附属华东医院骨质疏松防治中心, 上海, 200040](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年, 卷(期): 2012, 18(2)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201202010.aspx