

不同给药方案阿仑膦酸钠治疗绝经后妇女骨质疏松症 18 个月效果研究

李征宇 刘建 孟国林 贾帅军 董鑫 段春光

中图分类号: R681;R977 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)04-0354-04

摘要: 目的 阿仑膦酸钠是临床治疗绝经后妇女骨质疏松症的首选药物。本实验观察阿仑膦酸钠不同给药方案对绝经后妇女骨质疏松症的治疗效果以及不良反应的发生情况。方法 本实验为开放、随机、平行对照临床研究。纳入西安两社区绝经后妇女共 80 名, 年龄 49 ~ 79 岁, 绝经年限 3 ~ 31 年。实验分为低剂量组和常规剂量组。低剂量组为每两周口服阿仑膦酸钠一次, 每次 70mg, 疗程 18 个月。常规剂量组为每周口服阿仑膦酸钠一次, 每次 70mg, 疗程 18 个月。两组同时每日服用钙尔奇 D₃ 600mg。实验主要观察指标为: 第二腰椎到第四腰椎(L₂-L₄)、股骨颈、大转子、股骨干骨密度值变化, 血液指标(血钙、血磷、碱性磷酸酶), 肝肾功能指标(丙氨酸氨基转移酶、血肌酐), 不良反应及新发骨折情况。结果 80 例患者全部进入结果分析: ①骨密度测定: 每组患者治疗 18 个月后 L₂-L₄、股骨颈、股骨大转子、股骨干的骨密度与治疗前相比均明显升高, 差异有显著性意义(P < 0.05)。低剂量组与常规剂量组相比 L₂-L₄ 骨密度、股骨颈骨密度、股骨干骨密度值差异无统计学意义(P > 0.05), 表明两种给药方案相比增加骨密度效果相似。②两组患者血液指标及肝肾功能指标治疗前后均在正常范围内, 显示两种用药方法均安全可靠。③不良反应主要为上腹部不适, 两组不良反应差异有统计学意义(P < 0.05), 低剂量组显著低于常规剂量组。④两组患者均无新发骨折病例。结论 阿仑膦酸钠治疗绝经后妇女骨质疏松症安全有效, 低剂量用药方案与常规剂量用药方案相比增加骨密度效果和药物安全性相似, 用药更加简单方便, 不良反应更小, 经济效益更高, 是临床值得推荐的用药方案。

关键词: 阿仑膦酸钠; 骨质疏松症; 绝经后; 骨密度

Efficacy analysis of different proposals using alendronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis in 18 months LI Zhengyu, LIU Jian, MENG Guolin, et al. The Fourth Military Medical University, Xijing Orthopedic Hospital, Xi'an 710032, China

Corresponding author: LIU Jian, Email: ljreny@fmmu.edu.cn

Abstract: Objective Alendronate is a clinical preferred drug for treating postmenopausal osteoporosis. This research wants to observe effects of different proposals using alendronate on efficacy and side effects in women with postmenopausal osteoporosis. **Methods** The study was a open, randomized, controlled clinical trial. Eighty postmenopausal women from 2 different communities in Xi'an, aged 49 ~ 79 years old with menopause time 3 ~ 31 years, were enrolled. Patients were randomly divided to low does group and routine dose group. Patients in low dose group received 70 mg alendronate every 2 weeks for 18 months. Patients in normal does group received 70 mg alendronate every week for 18 months. They both were given Caltrate D₃ 600mg every day. BMD of the lumbar vertebrae 2 ~ 4 (L₂ - L₄), the femoral neck, the greater trochanter, and the femoral shaft was measured. Adverse reactions, new fractures, and changes in blood (calcium, phosphorus, alkaline phosphatase), liver and kidney functions (ALT, Cr) were detected. **Results** All 80 patients were included in the analysis. 1) BMD in L₂ - L₄, the femoral neck, the greater trochanter, and the femoral shaft increased in both groups (P < 0.05) after the treatment. No difference was found between the lower does group and the normal dose group in the BMD of the L₂ - L₄, the femoral neck and the femoral

基金项目: “十一·五”国家科技支撑计划课题(2006BAI02B03)

作者单位: 710032 西安, 第四军医大学附属西京骨科医院

通讯作者: 刘建, Email: ljreny@fmmu.edu.cn

shaft. 2) The blood index and liver and kidney functions were in the normal ranges before and after the treatment in both groups, indicating both dose proposals were safe. 3) The mainly adverse reaction was abdominal discomfort. The occurrence was lower in low dose group than in normal dose group ($P < 0.05$). 4) No new fractures were found in both groups. **Conclusion** It is safe and effective to use alendronate to treat postmenopausal osteoporosis. The low dose proposal has the same effects as the normal dose in BMD increase and drug safety. It is also an easily and economic proposal for the treatment, and is worth of recommendation in the clinic.

Key words: Alendronate; Osteoporosis; Postmenopausal; BMD

据世界卫生组织统计,目前骨质疏松症发病率已在世界常见病、多发病中跃居第7位,随着中国步入老龄社会,绝经后妇女骨质疏松症的发生率也逐年上升,而其引发的骨质疏松性骨折也带来了严重的社会压力和经济压力^[1],因而早期预防骨质疏松症、防止骨质疏松性骨折显得尤为重要。阿仑膦酸钠是第3代双膦酸盐类药物,可以减少骨量丢失,增加骨密度,预防骨质疏松性骨折的发生^[2]。但其上消化道副作用较大,在实际应用中患者依从性不高,在一定程度上限制了其广泛应用^[3]。本试验通过对80例绝经后妇女分别服用低剂量和常规剂量阿仑膦酸钠18个月后的疗效观察,探索一种简单有效,不良反应更少,经济效益更高、依从性更好的给药方案,以期促进绝经后妇女骨质疏松症的治疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本实验研究为开放、随机、平行对照临床研究。纳入西安两社区绝经后妇女共80名,年龄49~79岁,平均年龄(65.58 ± 6.99)岁,绝经年限3~31年,平均绝经(16.88 ± 8.15)年。纳入患者健康状况良好,愿意配合治疗及检查,并签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)46岁至79岁女性,自然绝经1年以上,且绝经年龄≥40岁;(2)患者健康状况良好,每天至少可站立或下地活动30分钟以上;(3)腰椎(L₂-L₄)或股骨颈骨密度T值≤-1;(4)腰椎解剖结构适于双能X线骨密度测量,至少三个腰椎可被测量,无严重脊柱侧弯、创伤及骨科手术后遗症;(5)患者理解研究过程,愿意坚持研究药物治疗,并签署知情同意书。

排除标准:(1)各种原因不能作出知情同意;(2)对双膦酸盐有过敏或不耐受史;(3)有严重脏器病史,如肝、肾、胃肠道疾病;(4)近一年内使用过双膦酸盐类、甲状旁腺激素类药物,近六个月使用过雌激素、活性维生素D或降钙素,两年内使用过氟制剂;(5)三个

月内进行了两周以上影响骨代谢的治疗,如糖皮质激素或孕激素;(6)有其他代谢性骨病,如甲旁亢、甲旁减、成骨不全等;(7)有未控制的高血压、心绞痛或近一年内患心肌梗塞;(8)有类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮或其他结缔组织病。

1.3 分组及用药方案

本实验分为低剂量组和常规剂量组。低剂量组:每两周口服阿仑膦酸钠1次,每次70mg,疗程18个月。常规剂量组:每周口服阿仑膦酸钠1次,每次70mg,疗程18个月。两组同时每日服用钙尔奇D₃600mg。本实验用药为两种,实验用药为阿仑膦酸钠(70mg/片)为石家庄欧意药业生产,批准文号:国药准字H20061303,产品批号:6152090401。钙尔奇D₃片(600mg/片)为Wyeth惠氏制药有限公司生产,批准文号:国药准字H10950029,产品批号1006331。

1.4 观察项目

①两组治疗前后第二腰椎到第四腰椎(L₂-L₄)、股骨颈、大转子、股骨干骨密度值变化。②两组治疗前后血液生化指标和肝肾功能变化情况。③两组治疗前后不良反应情况。④两组新发骨折情况。

1.5 统计学方法

使用SPSS 19.0进行统计学分析。各组治疗方案前后骨密度值变化、肝肾功能指标、血液生化指标等计量资料均采用配对t检验。两组给药方案之间骨密度值变化、肝肾功能指标、血液生化指标等采用重复测量方差分析。不良反应人数、新发骨折人数等计数资料采用卡方检验, $P < 0.05$ 时差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

两组共有患者80例,全部进入结果分析。治疗前两组患者在入组年龄、绝经时间、平均骨密度方面均无统计学差异($P > 0.05$),见表1。

2.2 骨密度值变化

2.2.1 各组给药方案之间治疗前后骨密度变化

低剂量组患者治疗 18 个月后 L₂-L₄、股骨颈、股骨大转子、股骨干的骨密度与治疗前相比均明显升高,差异有显著性意义($P < 0.05$)。常规剂量组患者治疗 18 个月后 L₂-L₄、股骨颈、股骨大转子、股骨干的骨密度与治疗前相比也明显升高,差异同样有显著性意义($P < 0.05$)。表明两种用药方案治疗后均可显著增加患者骨密度值。(见表 2)

表 2 各组患者治疗前后骨密度变化比较

分组	治疗	L ₂ -L ₄	股骨颈	股骨大转子	股骨干
低剂量组 (mg/cm ²)	治疗前	877.67 ± 164.49	707.60 ± 92.13	598.12 ± 94.60	931.60 ± 129.68
	治疗后	924.55 ± 171.12	829.35 ± 186.63	635.87 ± 93.85	958.57 ± 127.04
	t	-7.288	-3.926	-5.328	-5.203
	P	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
常规剂量组 (mg/cm ²)	治疗前	944.57 ± 148.87	726.70 ± 74.19	646.80 ± 81.29	999.87 ± 121.19
	治疗后	997.05 ± 154.21	752.82 ± 75.95	677.70 ± 75.36	1021.65 ± 117.70
	t	-9.535	-7.995	-5.985	-3.856
	P	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.2.2 两组给药方案之间骨密度值变化比较

对两组给药方案治疗 L₂-L₄、股骨颈、股骨大转子、股骨干骨密度值进行重复测量方差分析后发现,两组之间 L₂-L₄ 骨密度、股骨颈骨密度、股骨干骨密度差异无统计学意义($P > 0.05$),两组股骨大转子骨密度差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组给药方案骨密度变化比较

	L ₂ -L ₄	股骨颈	股骨大转子	股骨干
III型平方和	2.491 × 10 ⁵	3.187 × 10 ⁴	1.201 × 10 ⁵	3.880 × 10 ⁵
均方	2.491 × 10 ⁵	3.187 × 10 ⁴	1.201 × 10 ⁵	3.880 × 10 ⁵
F	3.294	1.553	5.737	1.160
P	0.073	0.216	0.019	0.690

2.3 血液生化指标及肝肾功能变化

对各组给药方案治疗 18 个月前后的血钙(Ca)、

表 1 两组患者基线资料比较

分组	人数	年龄(年)	绝经时间(年)	治疗前平均骨密度(mg/cm ²)
低剂量组	40	64.83 ± 7.64	17.12 ± 8.30	707.60 ± 92.13
常规剂量组	40	65.47 ± 6.44	15.72 ± 6.80	726.70 ± 74.19
t		-0.357	0.750	-1.020
P		0.723	0.458	0.314

血磷(P)、碱性磷酸酶(Alp)、丙氨酸氨基转移酶(Alt)、血肌酐(Ser)进行分析后发现,低剂量组和常规剂量组血钙、血磷、碱性磷酸酶、血肌酐治疗前后差异均有统计学意义($P < 0.05$)。丙氨酸氨基转移酶低剂量组治疗前后差异无统计学意义($P > 0.05$),常规剂量组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$)。以上指标的临界值均未超出医学参考值范围,表明两种用药方案均安全可靠(见表 4)。进一步采用重复测量方差分析研究两组给药方案对各指标的影响,血钙、血磷、碱性磷酸酶、血肌酐两组给药方案之间差异无统计学意义,丙氨酸氨基转移酶差异有统计学意义($P < 0.05$),低剂量组丙氨酸氨基转移酶低于常规剂量组,表明低剂量给药方案对患者肝功能影响较小,用药安全性更高(见表 5)。

表 4 每组给药方案治疗前后血液指标及肝肾功能变化比较

分组	治疗	Ca(mmol/L)	P(mmol/L)	Alp(IU/L)	Alt(IU/L)	Ser(μmol/L)
低剂量组	治疗前	2.45 ± 0.10	1.27 ± 0.15	73.42 ± 18.48	16.30 ± 7.70	70.62 ± 8.10
	治疗后	2.40 ± 0.90	1.19 ± 0.15	52.12 ± 14.90	16.12 ± 6.72	73.37 ± 9.43
	t	2.392	2.831	9.839	0.182	-2.649
	P	0.022	0.007	< 0.001	0.857	0.012
常规剂量组	治疗前	2.43 ± 0.11	1.28 ± 0.12	67.50 ± 14.96	18.35 ± 6.02	72.82 ± 8.48
	治疗后	2.39 ± 0.09	1.19 ± 0.14	49.70 ± 11.08	21.75 ± 11.50	74.32 ± 10.12
	t	2.430	3.799	11.152	-2.055	-2.061
	P	0.020	0.004	< 0.001	0.047	0.046

2.4 不良反应及新发骨折情况

两组患者的不良反应主要为上腹部不适,常规剂量组发生 3 人(其中 2 人为反酸,1 人为浅表性胃溃疡,发生率 7.5%),低剂量组 1 人发生反酸(发生率 2.5%)。两组不良反应差异有统计学意义($P < 0.05$),低剂量组显著低于常规剂量组。两组患者均无新发骨折病例。

表 5 两组给药方案血液指标及肝肾功能变化比较

	Ca(mmol/L)	P(mmol/L)	Alp(IU/L)	Alt(IU/L)	Ser(μmol/L)
III型平方和	0.001	0.013	403.004	900.938	228.150
均方	0.001	0.013	403.004	900.938	228.150
F	0.081	0.332	0.691	6.066	0.953
P	0.776	0.566	0.408	0.016	0.332

3 讨论

骨质疏松症是以全身性骨量减少、骨密度值降低及骨的微结构退化为基本特征,导致骨骼疼痛、骨折危险性增加的疾病。骨质疏松症既有骨量(骨密度)的变化,又有骨质(骨结构)的变化。绝经后妇女雌激素分泌减少,导致降钙素相对不足,对破骨细胞的抑制降低,导致骨吸收增加^[4]。双膦酸盐类药物可以抑制破骨细胞前体的分化和形成,促进破骨细胞凋亡,并且附着于骨表面,干扰破骨细胞接受骨吸收信号,影响破骨细胞活性^[5]。阿仑膦酸钠属于第3代双膦酸盐类药物,抑制骨吸收能力较强^[6],一般治疗剂量不会引起骨矿化障碍。阿仑膦酸钠是目前被批准用于临床防治骨质疏松症的双膦酸盐类药物之一,适用于治疗绝经后妇女骨质疏松症和预防骨质疏松性骨折^[7],与其他抗骨质疏松症药物比较,阿仑膦酸钠是最强的抗骨折药物^[8]。动物研究发现阿仑膦酸钠通过作用于破骨细胞,降低吸收凹的大小,使骨形成量超过骨吸收量,使每一骨重建位点都有净增加,使绝经后的骨转换率降低至绝经前的水平,减少骨小梁穿孔危险,保持骨强度,适于长期治疗。国外已有研究^[9]发现破骨细胞的骨吸收周期需要大约2周时间,阿仑膦酸钠在5mg~80mg间的生物利用度相似,对骨吸收的影响与剂量累积有关,药物持续存在于激活的重吸收部位,可以阻止骨吸收的进行。本实验通过观察低剂量组和常规剂量组患者L₂-L₄、股骨颈、大转子、股骨干骨密度值变化,发现各组治疗18个月后骨密度值与治疗前相比显著增加,对患者的骨质疏松症治疗均有统计学意义($P < 0.05$),并且两组之间L₂-L₄骨密度、股骨颈骨密度、股骨干骨密度值差异无统计学意义($P > 0.05$),表明两组治疗方案对骨质疏松症疗效相似。

阿仑膦酸钠的主要不良反应为恶心、呕吐、腹痛等上消化道症状,其主要原因是药物对消化道黏膜的刺激。有研究报道^[10]经动物实验表明:服药频率与剂量相比,服药频率是引起刺激症状更为重要的因素。国外研究^[11]也发现,阿仑膦酸钠服用越频繁,发生不良反应的可能性越大。因此在不影响疗效的情况下,适当减少服药总量及服药频率,可能会降低其对消化道的刺激,从而降低不良反应的发生。本实验通过对低剂量组(70mg/两周)和常规剂量组(70mg/周)的不良反应发生率研究后发现,两组不良反应差异存在统计学意义($P < 0.05$),低剂量组发生率显著小于常规剂量组发生率。在用药安全方面,两组患者

血液指标及肝肾功能治疗前后均在正常范围内,表明两种用药方法均安全可靠,且低剂量组丙氨酸氨基转移酶显著低于常规剂量组,对患者肝功能影响较小,用药安全性更高。

阿仑膦酸钠治疗骨质疏松症安全有效,可以显著抑制骨吸收、增加骨密度,是绝经后妇女首选的抗骨质疏松症药物。低剂量剂量给药方案(70mg/两周)与常规给药方案(70mg/周)相比增加骨密度效果和药物安全性相似,用药更加简单方便,不良反应更小,经济效益更高,是临床值得推荐的用药方案。

【参考文献】

- [1] Van staa TP, Leufkens HGM, Cooper C, et al. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis; a meta-analysis. *Osteoporosis Int*, 2002, 13(10): 777-787.
- [2] Schacht E, Dukas L, Richy F, et al. Combined therapies in osteoporosis; bisphosphonates and vitamin D-hormone analogs. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2007, 7(2): 174-184.
- [3] Ettinger MP, Gallagher R, MacCosbe PE, et al. Medication persistence with weekly versus daily doses of orally administered bisphosphonates. *Endocr Pract*, 2006, 12(5): 522-528.
- [4] Pandey R, Quinn J, Sabokbar A, et al. Bisphosphonate inhibition of bone resorption by particulate biomaterial-associated macrophages. *Acta Orthop Scand*, 1996, 67: 221-228.
- [5] Burgess TL, Qian YX, Kaufman S, et al. The ligand for osteoprotegerin (OPG) directly activates mature osteoclasts. *Cell Biol*, 1999, 145: 527-538.
- [6] Cranney A, Guyatt G, Griffith L, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev*, 2002, 23(4): 570-578.
- [7] Black DM, Cummings SR, Karf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet*, 1996, 348(9041): 1535-1541.
- [8] Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(13): 202-211.
- [9] Bone HG, Adami S, Rizzoli R, et al. Weekly administration of alendronate: rationale and plan for clinical assessment. *Clin Ther*, 2000, 22(11): 15-28.
- [10] Peter CP, Handt LK, Smith SM, et al. Esophageal irritation due to alendronate sodium tablets; possible mechanisms. *Dig Dis Sci*, 1998, 43(9): 98-102.
- [11] 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(2): 144-148.

(收稿日期: 2011-01-05)