唑来膦酸钠应用近期安全性观察

袁元杏 李青 张非 赵成毅 梅治 张爱明 姚海燕

中图分类号: R969 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2012)10-0921-04

摘要: **目的** 了解唑来膦酸钠用药后的近期副反应。**方法** 自2009年11月至2012年2月对156例骨质疏松症患者应用唑来膦酸钠治疗,观察患者自用药1个月以来的临床表现,重点包括疼痛、发热及其他不良事件。同期观察因脊柱骨折行椎体成形术而未应用唑来膦酸钠治疗的患者107例,比较两组相应事件发生的差异。**结果** 本组患者全部得到随访,结果显示唑来膦酸钠组疼痛发生率17.3%,发热发生率12.8%,对照组疼痛发生率1.87%,发热发生率0.93%,两组差异有显著性($P < 0.001$)。另外唑来膦酸钠组出现1例皮肤过敏,1例心肌缺血、心绞痛。1例多发性骨髓瘤病情加重。1例出现肺炎呼吸衰竭死亡。**结论** 唑来膦酸钠在骨质疏松症治疗的应用中,有疼痛加重、发热等副反应,甚至可能有致皮肤过敏、心绞痛、多发性骨髓瘤病情加重、肺炎呼吸衰竭等不良事件,建议在用药当天密切监护下使用,并加强用药后2w内的随访。

关键词: 骨质疏松; 副反应; 唑来膦酸钠

The observation of short-term safety of zoledronic sodium application YUAN Yuanxing, LI Qing, ZHANG Fei, et al. The Second Orthopedic Department of Zhongshan People's Hospital, Zhongshan 528403, China

Corresponding author: YUAN Yuanxing, Email: yuanyuanxingone@163.com

Abstract: Objective To investigate the short-term side effects after the medication of zoledronic sodium. **Methods** One hundred and fifty-six osteoporosis patients from November 2009 to February 2012 were treated with zoledronic sodium. Clinical manifestations were observed in patients within 1 month after the medication, including pain, fever, and other adverse events. One hundred and seven patients with spinal fractures treated with vertebroplasty but without the medication of zoledronic sodium were observed simultaneously. The difference of the incidence of side effects between the two groups was compared. **Results** All the patients were followed up. The results revealed that in zoledronic sodium group, the incidence of pain and fever was 17.3% and 12.8%, respectively. In control group, the incidence of pain and fever was 1.87% and 0.93%, respectively. The difference between the two groups was significant ($P < 0.001$). In addition, in zoledronic sodium group, one patient with skin allergy and one patient with myocardial ischemia and angina were observed. The situation of one patient with multiple myeloma was aggravated. And one patient had pneumonia and died of respiratory failure. **Conclusion** The application of zoledronic sodium in osteoporosis patients can cause pain, fever and other side effects, and may even cause skin allergy, angina, exacerbation of multiple myeloma, pneumonia, respiratory failure, and other adverse events. Close supervision after the medication at the same day is recommended, and the follow-up after the medication for the first 2 weeks should be strengthened.

Key words: Osteoporosis; Side effects; Zoledronic sodium

近年来在学术界的积极推动下,骨质疏松症的规范化治疗已逐渐确立起来。双膦酸盐在提高骨质疏松症患者骨密度、减少再发骨折率起到良好作

用^[1],因而已在临床中逐步得到推广应用,但人们对其副作用的担心仍受人们关注。2009年11月至2012年2月,我院对应用唑来膦酸钠治疗的156例骨质疏松患者进行了为期1个月的副反应观察,结果报告如下。

作者单位: 528403 广东中山,中山市人民医院骨二科

通讯作者: 袁元杏, Email: yuanyuanxingone@163.com

1 材料和方法

1.1 研究对象

本组156例,其中男52例,女104例,年龄47~91岁,平均 71.6 ± 12.7 岁。近期3年内有骨折史143例,其中脊柱新鲜骨折者116例。长期服用糖皮质激素1年以上者34例。伴糖尿病28例,肺气肿26例,甲状腺疾病11例,红斑狼疮7例,帕金森病2例。均有腰痛主诉症状。入院后均行碱性磷酸酶、肾功能、血钙及X线、MR、骨密度(DXA法)检查。骨密度检查 $BMD \leq -2.5SD$ 者118例, $-2.5SD < BMD \leq -1.0SD$ 伴脆性骨折史的患者38例。本组有脊柱新鲜骨折者均接受经皮椎体成形术或经皮后凸成形术治疗。取同期因脊柱新鲜骨折接受椎体成形术治疗而未应用双膦酸盐类药物的患者107例作对照,对照组男36例,女71例,年龄55~90岁。平均 73.5 ± 14.2 岁。骨密度检查 $BMD \leq -2.5SD$ 者65例, $-2.5SD < BMD \leq -1.0SD$ 者30例, $BMD > -1.0SD$ 者12例。研究组与对照组在性别、年龄、生活状况及基础疾病方面相仿。

1.2 疼痛与发热的观察

为便于了解患者用药前后疼痛程度的变化,本组对每例入组患者均按以下标准由患者主诉其疼痛程度:1、不痛;2、轻度疼痛,对睡眠无影响;3、中度疼痛,可以忍受,对睡眠有影响,但可入睡;4、重度疼痛,无法忍受,对睡眠有影响,无法入睡;5、严重疼痛,疼痛程度超过以往任何疼痛。本组患者多数入院时均有疼痛症状,故以用药后疼痛加重或伴有全身乏力、疼痛性质与此前相异者视为有用药后疼痛副反应,否则视作无药物疼痛副反应;对用药后24h内出现体温超过 38.5°C 视为有发热副反应。

1.3 患者应用唑来膦酸钠的纳入标准

女性50岁以上已绝经、男性60岁以上,有明确腰痛不适或身高变矮等症状、骨密度检查 $BMD \leq -2.5SD$ 或 $-2.5SD < BMD \leq -1.0SD$ 伴脆性骨折史、肾功能良好、血钙正常,经患者同意接受治疗者,可应用唑来膦酸钠治疗。

1.4 随访方式

所有患者在接受研究时签署知情同意书,领取体温计,接受疼痛评分及体温测量方法的指导,与随访医生互留通讯电话及地址,期间患者有任何不适均直接与随访医生沟通,同时随访医生按计划主动联系患者。随访共分6次,包括用药前1w内第1次基线随访,用药当日第2次随访,用药后1至3d

第3次随访,用药后4至6d第4次随访,用药后 $2w \pm 3d$ 第5次随访,用药后 $4w \pm 3d$ 第6次随访。

1.5 唑来膦酸钠使用方法

一般在完成椎体成形术等主要治疗,患者剧痛症状得到控制后次日开始应用。在注射前先给患者补充液体500~1000mL以充分水化,再经静脉以不小于半小时的速度输入100mL剂量为5mg的唑来膦酸钠,输后再予液体500~1000mL。观察患者尿量,血压、脉率、体温等生命体征的变化以及流感样症状的存在情况,所有患者均住院观察。用药后有主诉难以忍受的全身酸痛或体温高于 38.8°C 的发热者,予NSAIDs类药物口服或予地塞米松静注。

1.6 观察重点

①患者用药后一切新发的副反应;②患者用药后发热、疼痛等情况;③与用药前比较,患者用药后1个月后的碱性磷酸酶、肾功能和血钙变化。

1.7 统计学处理

本组资料应用SPSS13.0统计学软件进行分析,对用药前后1个月患者的碱性磷酸酶、血肌酐和血钙等指标应用配对资料 T 检验方法进行比较。同时以对照组作对比,对研究组及对照组患者1个月以来的发热、疼痛情况应用计数资料卡方检验进行分析。检验水准: $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

本组患者全部得到随访。出现发热者20例,发生率为12.8%;均于用药2h后逐渐出现;出现全身肌肉酸痛者27例,发生率为17.3%,也于用药2h后逐渐出现。发生发热者均伴有全身肌肉酸痛,两者发生时间几乎同步,但有全身肌肉酸痛者不一定伴有发热。对体温高于 38.8°C 的发热患者,本组予布洛芬3例、西乐葆5例、扶它林2例、地塞米松5例治疗,均于用药后24h内退热,没有再次发热。对全身酸痛较重者予布洛芬3例、西乐葆5例,均于3d后疼痛症状缓解。对照组出现发热者1例,发生率为0.93%;出现肌肉酸痛者2例,发生率为1.87%,用药组与对照组比较,发热与疼痛发生率差异有显著性意义($P < 0.001$) (见表1)。另外用药组1例在用药5d后出现全身皮肤搔痒,皮肤出现散在斑丘疹,经住院抗过敏治疗达2w后症状缓解。1例用药后半小时内出现心绞痛。急查心电图显示ST段缺血改变及T波倒置(入院检查心电图无异常),予含服硝酸甘油片及其他抗心绞痛药物1h后缓解。1例此前1个月可疑多发性骨髓瘤用药后2w

再次查骨髓像确诊多发性骨髓瘤,接受多次化疗,1年后出现氮质血症。1例用药6d后不明原因高热,查胸片示肺炎,肺炎2d后呼吸衰竭死亡。全组患者碱性磷酸酶、肾功能(血肌酐)和血钙等指标在用药后1个月与用药前比较无明显差异(见表2)。

表1 研究组及对照组患者发热及疼痛发生情况比较(单位:例)

分组	例数	发热数	疼痛
用药组	156	20	27
对照组	107	1	2

注:经卡方检验,用药组发热及疼痛发生率增高有显著差异($\chi^2=71.4, P < 0.001$)

表2 用药组 ALP、CR、Ca⁺ 血清水平用药前后对比(单位:U/L、mmol/dL、g/dL)

指标	用药前	1月后	t 值	P 值
ALP	77 ± 18	82 ± 16	0.92	> 0.05
CR	84 ± 15	76 ± 17	0.78	> 0.05
Ca ⁺	2.3 ± 0.5	2.2 ± 0.4	0.73	> 0.05

注:* 经配对 T 检验,患者 ALP、CR、Ca⁺ 血清水平用药前后差异无显著性($P > 0.05$)

3 讨论

3.1 唑来膦酸钠副作用的产生机理

唑来膦酸与其他双膦酸盐一样,进入体内后大部分经肾排出体外,其余被骨组织迅速吸收,并直接与骨表面结合,当破骨细胞侵蚀骨组织的时候,会将骨表面的双膦酸盐吸收入破骨细胞体内,破骨细胞内 FPP 合成酶是甲羟戊酸代谢途径中合成细胞结构蛋白所必需的酶,甲羟戊酸代谢途径存在于所有高等真核生物和很多病毒中,双膦酸盐抑制了 FPP 合成酶的作用,导致了破骨细胞凋亡、无法进行骨吸收,从而达到抗骨质疏松的治疗作用^[2]。而 FPP(法尼基焦磷酸)合成酶受抑制后,香叶基焦磷酸(IPP)的堆积,导致 T 细胞活化、增殖分泌大量 IFN- γ 、TNF- α ,继而通过激活等连锁反应产生大量 IL-6,激发炎症反应进程,引发流感样症状及发热、全身肌痛、关节疼痛及头痛等症状。

3.2 唑来膦酸钠副作用产生后的对策

基于唑来膦酸钠副作用产生的机理,患者用药后出现流感样症状及发热、全身肌痛、关节疼痛及头痛等症状时,给予 NSAIDs 类药物可取得良好效果^[3]。NSAIDs 类药物是环氧酶抑制剂,环氧酶包括 Cox-1 和 Cox-2 两种,Cox-2 在正常情况下在细胞中含量极少,但当单核细胞、巨噬细胞、滑膜细胞、

软骨细胞、纤维母细胞、血管平滑肌或内皮细胞等细胞接触了内毒素、脂多糖、TNF、IL-1、IL-6 等炎症因子后,这些细胞经诱导可产生大量的 Cox-2,进而促进组织大量合成致炎性 PGs,引起组织的炎症反应。同时 NSAIDs 类药物不但抑制 Cox-2 合成酶,而且能抑制与中性粒细胞结合的磷脂酶 A₂ 和磷脂酶 C 以及超氧阴离子的生成、抑制中性粒细胞活化和 T、B 淋巴细胞增殖、抑制溶酶体和 5-羟色胺的释放,从而多方面阻断了炎症反应过程的发展,起到消除唑来膦酸钠流感样症状及发热、全身肌痛、关节疼痛及头痛等的作用。本研究中对产生以上副作用的患者应用 NSAIDs 类药物后症状均得到迅速缓解。结果显示效果良好。

3.3 唑来膦酸钠的安全性问题

唑来膦酸钠在应用中除了常见的发热、全身肌痛、关节疼痛及头痛等副反应外^[4],本研究还发现在观察期间出现了皮肤过敏、心绞痛、多发性骨髓瘤病情加重、肺炎呼吸衰竭死亡等不良事件,当然个别事件尚难确认与药物的应用有明确的相关性。但是在用药后出现了类似不良事件,应引起足够的重视。假如不良事件与药物相关,是否与用药剂量增大有关(同类药物择泰成份相同,剂量为 4mg,每个月 1 次静滴应用,已在临床中安全应用)?这是值得我们深思的问题,进一步的资料尚需我们继续观察。但基于以上事件的发生,建议在用药当天进行密切的监护,同时最少两周内对患者进行密切的随访,并注意让患者在近期的一切诊疗活动中告知医生在近期内有应用唑来膦酸钠药物史(包括剂量及用法),以利于发现可疑的副作用并及时进行积极的处理。

3.4 应用唑来膦酸钠的优点与注意事项

应用唑来膦酸钠的最大优点是提供静脉用药,药物的生物利用度高,同时因半衰期长,只需 1 年 1 次。极大的方便了患者,很好地解决了药物依从性问题^[5]。但剂量的增大,亦有在一旦出现严重副作用时难于处理的困难。在应用药物时应注意以下问题:首先本药物进入人体后约 39% 以原形经肾排出,因此肾功能良好以及给药前适当水化是保证用药安全的首要条件,其次,用药后患者血钙可能会降低,为防低钙血症的发生,用药前需确保患者血钙正常,并在用药后需持续补充钙剂和维生素 D。最后,因药物进入人体后抑制了细胞内 FPP 合成酶的作用,导致了 T 细胞的活化增殖分泌出大量 TNF- α 、IL-6、IFN- γ 等细胞因子,部分患者会有发热、肌痛、关节疼痛、头痛及流感样症状等各种不适。因此用

药前需要与患者充分沟通可能发生的各种副反应, 以免引起患者不必要的恐慌。

【参 考 文 献】

- [1] Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. For the Horizon pivotal fracture trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 2007, 356: 1809-1822.
- [2] 朱汉民. 双膦酸盐和骨质疏松. *中国实用内科杂志*, 2011, 31(7): 517-518.
- [3] 范春, 张苗海, 王丛笑, 等. 非甾体类镇痛消炎药作用机制的新探索. *中国临床医生*, 2002, 30(08): 53-54.
- [4] 黄志勇, 谭志明, 庄宇, 等. 唑来膦酸钠治疗骨质疏松症的效果评价(附 60 例). *航空航天医药*, 2010, 21(8): 1333-1334.
- [5] 王利, 杨毅, 张学军, 等. 唑来膦酸治疗原发性骨质疏松症 50 例的疼痛缓解及安全性观察. *中国骨质疏松杂志*, 2011, 17(12): 1092-1094
- (收稿日期: 2012-04-07, 修回日期: 2012-05-18)
-
- (上接第 927 页)
- [10] 苏欣, 廖二元. 甲状旁腺激素及其类似剂治疗骨质疏松症的研究进展. *国际内科学杂志*, 2007, 34(11): 645-648.
- [11] Hodsman AB, Hanley DA, Ettinger MP, et al. Efficacy and Safety of Human Parathyroid Hormone-(1-84) in Increasing Bone Mineral Density in Postmenopausal Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88: 5212-5220.
- [12] Kraus D, Jäger A, Abuduwali N, et al. Intermittent PTH(1-34) signals through protein kinase A to regulate osteoprotegerin production in human periodontal ligament cells *in vitro*. *Clin Oral Investig*, 2012, 16: 611-618.
- [13] Zoidis E, Ghirlanda-Keller C, Schmid C. Stimulation of glucose transport in osteoblastic cells by parathyroid hormone and insulin-like growth factor I. *Mol Cell Biochem*, 2011, 348: 33-42.
- [14] Miao D, He B, Jiang Y, et al. Osteoblast-derived PTHrP is a potent endogenous bone anabolic agent that modifies the therapeutic efficacy of administered PTH 1-34. *J Clin Invest*, 2005, 115: 2402-2411.
- [15] 金群华, 吴兴临. 人重组甲状旁腺素治疗骨质疏松及其骨折的研究进展. *中国骨肿瘤骨病*, 2007, 6(3): 175-178.
- [16] 宋庆明, 盛正妍, 刘皋林. 特立帕肽治疗骨质疏松症的应用进展. *国际药学研究杂志*, 2008, 35(6): 415-418, 424.
- [17] 褚加成, 李剑, 欧阳玲莉, 等. 甲状旁腺激素预防和治疗绝经后骨质疏松症疗效的系统评价. *中国循证医学杂志*, 2008, 8(10): 879-886.
- (收稿日期: 2012-03-31, 修回日期: 2012-05-27)