

## · 药物研究 ·

# 口服及静脉应用双磷酸盐治疗绝经后的骨质疏松临床研究

李国新 袁忠治 温健 吴海龙 汤晨逢\*

北京大学深圳医院脊柱外科 深圳, 518036

中图分类号: R681 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2013) 09-0988-03

**摘要:** **目的** 探讨口服及静脉应用双磷酸盐治疗绝经后妇女骨质疏松的有效性及其依从性。**方法** 50 例绝经后骨质疏松症患者随机分为福善美组及密固达组, 福善美组口服阿仑膦酸盐每周一次, 密固达组静脉滴注唑来膦酸一次, 两组患者均同时口服钙剂及维生素 D, 分别于 3 周后及 12 个月后进行疼痛评分及骨密度的评价并与治疗前比较。**结果** 治疗后福善美组及密固达组疼痛评分明显下降、骨密度明显升高, 与治疗前比较差异有显著性。**结论** 口服或静脉应用双磷酸盐均安全有效, 但静脉应用双磷酸盐能提高患者抗骨质疏松用药的依从性。

**关键词:** 骨质疏松; 绝经后; 双磷酸盐; 唑来膦酸盐

## Clinical study of oral administration or intravenous injection of bisphosphonate for the treatment of postmenopausal osteoporosis

LI Guoxin, YUAN Zhongzhi, WEN Jian, WU Hailong, TANG Chenjian. Department of Spine Surgery, Beijing University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, China

Corresponding author: TANG Chenfeng, Email: sztcf2001@163.com

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical efficacy and compliance of oral administration or intravenous injection of bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis. **Methods** Fifty patients with postmenopausal osteoporosis were randomly divided into 2 groups: the Fosamax group and the Aclasta group. Patients in Fosamax group received alendronate sodium tablet once a week. Patients in Aclasta group received an intravenous drip of zoledronic acid once a year. Patients in both groups were given calcium and Vitamin D3 at the same time. Visual analogue score (VAS) and bone mineral density (BMD) were determined and compared before and after 3-week and 12-month treatment. **Results** The VAS after the treatment in both groups decreased significantly compared with that before the treatment. BMD increased significantly, and the difference was significant. **Conclusion** Both the oral administration and the intravenous injection of bisphosphonates are safe and effective. Whereas the annual intravenous drip of bisphosphonates can improve the compliance for the treatment of postmenopausal osteoporosis.

**Key words:** Osteoporosis; Postmenopausal; Bisphosphonate; Zoledronic acid

骨质疏松症是以低骨量及骨显微结构退化、骨脆性增加易发生骨折为特征的一种全身系统性骨骼疾病<sup>[1]</sup>。口服双磷酸盐治疗骨质疏松已经在临床中应用数十年, 取得了较好的临床效果。但我们在临床中发现许多患者因为食管炎或上消化道疾病不适合口服双磷酸盐; 有些患者因为合并其他慢性疾病需要同时服用许多其他药物, 停用或漏服双磷酸盐; 有些患者虽然开始规律口服双磷酸盐, 但随访发现骨密度改善不明显而丧失治疗信心等。如何提高骨质疏松长期治疗的依从性是十分棘手的临床问

题<sup>[2]</sup>。每年一次静脉应用唑来膦酸盐为骨质疏松症长期干预提供了一个新的方法。本研究的目的在于探讨在口服及静脉应用双磷酸盐在绝经后骨质疏松症治疗中的有效性和依从性, 现报道如下:

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

选择 2010 年 6 月 ~ 2011 年 6 月门诊和住院治疗的骨质疏松患者中 59 例为研究对象, 均为绝经后妇女。随机分为福善美组和密固达组, 福善美组 32 例, 患者年龄范围 55 ~ 71 岁, 平均 63.2 岁; 密固达组 27 例, 患者年龄范围 53 ~ 70 岁, 平均 61.5 岁。

入选标准:(1)参照世界卫生组织(WHO)推荐的诊断标准,基于双能 X 线的骨密度检测结果,均明确诊断为绝经后原发性骨质疏松症;(2)血钙和肾功能正常(肌酐清除率 $\geq 35$  ml/min);(3)除外继发性骨质疏松及其它可能影响骨代谢的疾病(如糖尿病、甲状腺机能亢进症等)。

1.2 方法

福善美组应用的药品为阿仑膦酸钠片,商品名为福善美,默沙东制药有限公司生产,规格为 70 mg/片/盒。每周固定的一天晨起空腹口服一片(70 mg),服药后 30 min 内禁食并保持直立。密固达组应用的药品为唑来膦酸注射液,商品名密固达,诺华制药有限公司生产,规格为 5 mg/(100 ml. 瓶),无色澄明液体。静脉滴注生理盐水 500 ml 后给予唑来膦酸盐注射液 100 ml,滴注时间不得少于 15 min,每年一次。建议患者输液当天及用药后多喝白开水,口服布洛芬以预防和治疗可能发生的流感样症状等副反应。用药期间两组患者均需坚持服用钙剂和维生素 D。

1.3 观察指标

1.3.1 观察药物应用过程中及应用后有无不良反应。

1.3.2 视觉模拟疼痛评分(Vasual ananlogy scale, VAS):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。分别在治疗开始前、治疗开始后三周对患者的疼痛程度进行评估。

1.3.3 骨密度测定:采用美国 GE 公司生产的双能 X 线骨密度测定仪测定腰椎及股骨近端骨密度,分别在治疗开始前、治疗开始后 12 个月对患者的骨密度进行测定。

1.4 统计学处理

测定结果分别用 SPSS13.0 软件包处理,采用独立 *t* 检验统计比较, $P < 0.05$  为差异显著。

2 结果

2.1 随访过程中,两组患者均无新发生骨折。12 个月后,福善美组 25 例患者获得随访,两例患者因食道刺激不适中途停用福善美片,改为其他抗骨质疏松药物继续治疗;有 9 例患者治疗期间曾中断口服药物,5 例患者中断时间超过两个月。密固达组 27 例患者全部获得随访,治疗过程中共有 6 例患者出现发热、肌痛、头痛、关节痛等流感样症状,应用布洛芬等对症治疗后 3 d 内症状均消除,该组患者均

表示愿再应用第二针治疗。  
2.2 治疗前两组 VAS 相比差异均无显著性( $P > 0.05$ ),治疗后两组 VAS 评分较治疗前明显下降( $P < 0.05$ ),治疗后两组之间 VAS 评分相比差异无显著性( $P > 0.05$ )。详见表 1。

表 1 两组疼痛评分(VAS)比较

| Table 1 Comparison of VAS between treatment group and control group |    |                 |                   |
|---------------------------------------------------------------------|----|-----------------|-------------------|
| 组别                                                                  | 例数 | 治疗前             | 治疗后               |
| 福善美组                                                                | 23 | 7.79 $\pm$ 0.83 | 2.06 $\pm$ 1.26 * |
| 密固达组                                                                | 27 | 7.84 $\pm$ 0.77 | 1.97 $\pm$ 1.35 * |

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$

2.3 治疗前两组骨密度相比差异无显著性( $P > 0.05$ ),治疗后两组骨密度均明显增加,与治疗前相比都有显著差异性( $P < 0.05$ ),治疗后两组骨密度相比差异无显著性( $P > 0.05$ )。详见表 2 及表 3。

表 2 两组腰椎(L1-4)骨密度(BMD)比较

| Table 2 Comparison of BMD of L1-4 between treatment group and control group |    |                         |                         |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|-------------------------|-------------------------|
| 组别                                                                          | 例数 | 治疗前(g/cm <sup>2</sup> ) | 治疗后(g/cm <sup>2</sup> ) |
| 福善美组                                                                        | 23 | 0.722 $\pm$ 0.026       | 0.737 $\pm$ 0.028 *     |
| 密固达组                                                                        | 27 | 0.719 $\pm$ 0.030       | 0.741 $\pm$ 0.027 *     |

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$

表 3 两组股骨近端骨密度(BMD)比较

| Table 3 Comparison of BMD of the proximal femur between treatment group and control group. |    |                         |                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|-------------------------|-------------------------|
| 组别                                                                                         | 例数 | 治疗前(g/cm <sup>2</sup> ) | 治疗后(g/cm <sup>2</sup> ) |
| 福善美组                                                                                       | 23 | 0.607 $\pm$ 0.020       | 0.622 $\pm$ 0.022 *     |
| 密固达组                                                                                       | 27 | 0.604 $\pm$ 0.025       | 0.625 $\pm$ 0.020 *     |

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$

3 讨论

唑来膦酸(密固达)是一种经静脉注射的第三代双膦酸盐,主要是通过甲羟戊酸通路来抑制破骨细胞的形成及破骨细胞介导的骨吸收,并诱导破骨细胞凋亡。唑来膦酸在破骨细胞主要的作用靶点是法呢基焦磷酸合酶,独特含双氮化学结构是其独特临床疗效的保证,其双氮侧链结构主要决定着药物抗骨吸收能力以及作用时间。它具有高度骨亲和力,与羟基磷灰石的结合力最强,活性成份非常缓慢地从骨骼组织释放入全身循环系统中<sup>[3-4]</sup>。一项称为 HORIZON—PFT 的国际性多中心随机双盲对照研究提供了唑来膦酸用于治疗绝经后妇女骨质疏松症的重要疗效数据<sup>[5]</sup>,应用一年一次静脉注射唑来膦酸治疗绝经后骨质疏松患者,唑来膦酸治疗 3 年

间能较安慰剂减少骨质疏松症妇女 70% 的椎骨骨折和 41% 的髌部骨折风险,唑来膦酸治疗 3 年间显著提高了受试者的髌部、腰椎和股骨颈处的骨矿物密度。而且唑来膦酸的耐受性很好,其治疗组患者在研究结束前中止治疗的比例与安慰剂组相当。另一项称为 HORIZON-RFT 的研究应用唑来膦酸治疗发生过髌部骨折的骨质疏松患者,发现唑来膦酸一年一次给药能够提高骨矿物密度并降低骨质疏松骨折患者新发骨折发生率和死亡率,其中新发椎骨和新发非椎骨骨折风险分别降低 46% 和 27%<sup>[6]</sup>。

依从性是患者按医生的规定进行治疗且与医嘱一致的行为。通常认为依从性与给药频率和服药时间密切相关。随着给药频率和服药时间的增加,依从性逐渐降低。因为抗骨质疏松治疗是长期的,所以依从性是双膦酸盐类药物治疗骨质疏松症临床成功的关键因素。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)或上消化道刺激等因素,或者服药后不能坚持直立 30min(如因骨折或疼痛而不能站立),不适合口服双膦酸盐。有些患者因为定期去大医院就诊取药不方便,或常合并其他慢性疾病需要同时服用许多其他药物,或常常遗忘服药时间而停用或漏服双膦酸盐,影响患者对口服双膦酸盐的依从性。有研究表明,口服双膦酸盐类药物治疗在 1 年后的患者依从性为 18% ~ 78%<sup>[7-9]</sup>。药物依从性好的骨质疏松患者与药物依从性差的患者比较,椎体骨折及髌部骨折风险下降更明显<sup>[10-12]</sup>。唑来膦酸静脉一年一次方便用药,可获得更好的依从性。有学者根据药物经济学分析,并从成本—效益分析的结果来看,一年一次静脉滴注唑来膦酸比口服双膦酸盐更适于预防骨质疏松性骨折的发生<sup>[13]</sup>。

本研究中治疗一年后两组的腰椎及股骨近端骨密度均高于治疗前,说明无论口服还是静脉应用双膦酸盐都能有效治疗骨质疏松。治疗后福善美组的骨密度值低于密固达组,但差异无统计学意义。治疗过程中福善美组有 9 例患者出现了中断治疗,其一年用药的依从性为 61%;而密固达组患者随访时均表示愿再应用第二针治疗,说明静脉应用双膦酸盐能提高骨质疏松药物治疗的依从性。文献报道,唑来膦酸给药后的不良反应主要为发热、肌痛、头痛、关节痛等流感样症状<sup>[5,6,14]</sup>。本研究中也出现了这些不良反应,发生率为 22%。这些症状通常发生

于给药后当天下午或第 2 天,于 3 d 内自行缓解,提前应用布洛芬可减轻流感样症状。本研究中并无心房纤颤、下颌骨坏死等严重并发症发生。

【 参 考 文 献 】

[ 1 ] NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. JAMA, 2001,285:785-795.

[ 2 ] Lin H,Chen X,Zhu XF et al. Healthy management of the patient in highly risk of osteoporosis. Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research, 2009,2(2):93-98.

[ 3 ] Lewiecki EM. Intravenous zoledronic acid for the treatment of osteoporosis[J]. Curr Osteoporos Rep,2008,6(1):17-23.

[ 4 ] Li EC, Davis LE. Zoledronic acid: a new parenteral bisphosphonate[J]. Clin Ther,2003,25(11):2669-2708.

[ 5 ] 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.

[ 6 ] Lyles KW, Colon—Emetic CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture[J]. N J Med,2007,357(18):1799-1809.

[ 7 ] Penning-van Beest FJ, Erkens JA, Olson M, et al. Loss of treatment benefit due to low compliance with bisphosphonate therapy[J]. Osteoporos Int, 2008,19(4):511-517.

[ 8 ] Cramer JA, Cold DT, Silverman SL, et al. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis[J]. Osteoporos Int,2007,18(8):1023-1031.

[ 9 ] Cramer JA, Amonkar MM, Hebhorn A, et al. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. Curr Med Res Opin,2005,21:1453-1460.

[ 10 ] Lo JC, Pressman AR, Omar MA, et al. Persistence with weekly alendronate therapy among postmenopausal women. Osteoporos Int,2006,17:922-928.

[ 11 ] Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, et al. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice[J]. Osteoporos Int,2004,15(12):1003-1008.

[ 12 ] 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.

[ 13 ] Fan CS, Dong ZH, Tao LB, et al. Comparison of cost effectiveness of zoledronic acid and alendronate for prevention of the osteoporosis fracture. China Journal of Pharmaceutical Economics. 2009,23(5):12-23.

[ 14 ] Nelson B, Watts NB, Dims L, et al. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis [J]. JCEM, 2010, 95: 1555-1565.

(收稿日期: 2013-02-19)

# 口服及静脉应用双磷酸盐治疗绝经后的骨质疏松临床研究

作者：[李国新](#)，[袁忠治](#)，[温健](#)，[吴海龙](#)，[汤晨逢](#)，[LI Guoxin](#)，[YUAN Zhongzhi](#)，[WEN Jian](#)，[WU Hailong](#)，[TANG Chenjian](#)

作者单位：[北京大学深圳医院脊柱外科, 深圳, 518036](#)

刊名：[中国骨质疏松杂志](#) 

英文刊名：[CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS](#)

年，卷(期)：2013, 19(9)

本文链接：[http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zggzsszz201309025.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201309025.aspx)