

高龄老年骨质疏松症患者应用唑来膦酸注射液的安全性及疗效初步分析

贾秀娟 贾黎* 钟丽娜 章政

青岛大学医学院附属医院老年科, 青岛 266003

中图分类号: R969 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2013) 10-1080-04

摘要: **目的** 观察唑来膦酸注射液(密固达)治疗 80 岁以上高龄老年骨质疏松症患者的安全性,并进行疗效分析。**方法** 将肌酐清除率 ≥ 30 mL/min 且伴明显骨痛症状的 60 例高龄老年骨质疏松症患者随机分成研究组和对照组,每组各 30 例。研究组采用密固达联合钙剂和维生素 D 治疗,对照组单纯使用钙剂和维生素 D 治疗。治疗前和治疗 12 个月后分别进行疼痛评分、生活质量测评及骨密度测定。**结果** 研究组应用密固达后肾功能无明显损害,无严重毒副反应发生,疼痛评分变化达显著和有效标准的分别为 16 例和 10 例,疼痛缓解总有效率为 86.7%;而对照组达到相应标准的分别为 1 例和 3 例,总有效率为 13.3%。治疗后研究组患者的生活质量得到显著改善;且腰椎(L₂₋₄)、右股骨颈及右侧全髋的骨密度较治疗前显著增加;上述指标与对照组相比均有显著差异($P < 0.01$)。**结论** 密固达治疗高龄老年骨质疏松症有较高的安全性和较好的疗效。

关键词: 唑来膦酸;骨质疏松症;高龄老年人;疼痛;生活质量

Preliminary analysis of the safety and efficacy of zoledronic acid injection on osteoporosis in advanced aged patients

JIA Xiujuan, JIA Li, ZHONG Lina, ZHANG Zheng

Department of Geriatrics, the Affiliated Hospital of Medical College of Qingdao University, Qingdao 266003, China

Corresponding author: JIA Li, Email: ljl345@163.com

Abstract: **Objective** To observe the safety of zoledronic acid injection (Aclasta) in the treatment of osteoporosis in advanced aged patients (over 80 years old), and to analyze its efficacy. **Methods** Sixty advanced aged osteoporosis patients, who had creatinine clearance rate (Ccr) ≥ 30 mL/min and obvious ostealgia, were randomly divided into study group and control group (30 patients in each group). Patients in study group were treated with zoledronic acid combined with calcium and vitamin D, while patients in control group were treated with calcium and vitamin D only. The pain score, the quality of life, and bone mineral density (BMD) in both groups were determined before and 12 months after the treatment. **Results** No significant damage of renal function in study group was observed. And there were no other severe adverse reactions. The changes of pain score in 16 patients met the marked effective standards, and the changes in 10 patients met effective standards. The total effective rate of pain relieving was 86.7% in study group. Whereas, the relevant number in control group was 1 and 3, respectively, and the total effective rate was 13.3%. After the treatment, the quality of life improved obviously. BMD of the lumbar vertebrae (L₂₋₄), the right femoral neck, and the right hip increased significantly compared with that before the treatment. And all these indexes had significant difference compared with those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion** Zoledronic acid is safe and effective in the treatment of osteoporosis in advanced aged patients.

Key words: Zoledronic acid; Osteoporosis; Advanced age; Pain; Quality of life

双膦酸盐是临床上治疗骨质疏松症的重要药物之一。唑来膦酸注射液(密固达)作为 1 年 1 次静脉滴注用的双膦酸盐药物,近年来在临床上的使用呈逐渐增长的趋势。我们对伴有骨痛症状的、临床诊断为骨质疏松症、且无密固达应用禁忌症的 80 岁

以上高龄老年患者,静脉滴注密固达治疗,观察其安全性,并将其对患者疼痛、生活质量及骨密度的影响进行初步分析。

1 材料和方法

1.1 研究对象

*通讯作者: 贾黎, Email: ljl345@163.com

选择 2011 年 1 月~2011 年 12 月于我院就诊的 ≥ 80 岁高龄老年骨质疏松症患者 60 例,其中男性 13 例,女性 47 例,年龄 80~90 岁,平均 83.4 岁。骨质疏松症是以 Lunar 双能 X 线骨密度仪测得的骨密度低于同性别骨峰值 2.5 个标准差以上为诊断标准,所有患者均有明显的骨痛症状且伴日常生活功能受限。排除低钙或高钙血症、血清肌酐清除率(creatinine clearance rate, Ccr) < 30 mL/min、骨折急性期、预期寿命 < 1 年、不能获得知情同意者。

1.2 研究方法

将入选患者随机分为对照组和研究组,每组 30 例,两组在性别、年龄、骨密度、根据视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)测定的疼痛评分以及根据欧洲骨质疏松基金会生活质量问卷(Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis, QUALEFFO-41)测定的生活质量评分方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

对照组予以钙剂和维生素 D 口服。研究组服用等剂量的钙剂和维生素 D,并在征得患者及家属的知情同意后,予以密固达 5 mg 静脉滴注,滴注时间不少于 30 min;用药前及用药 3 d 内嘱患者多饮水,以促进药物排泄、减少肾脏毒性的发生。12 个月后进行相关指标的测定并进行比较。

1.3 观察指标及评价标准

1.3.1 安全性指标:观察密固达输液过程中及输液后有无过敏、发热、恶心、呕吐、心慌、心悸等不良反应;输液前后测定肝肾功能、血糖及电解质,并计算 Ccr。

1.3.2 骨痛症状:骨痛症状评分标准:以 VAS 进行疼痛评分(0~10 分)。0 分:静息及活动时均无骨痛;1~3 分:静息时无疼痛,日常活动时有轻微疼痛,不影响睡眠;4~6 分:静息时轻微疼痛,日常活动时疼痛加重,不影响睡眠;7~10 分:静息或日常活动时疼痛剧烈,影响睡眠。治疗后较治疗前评分减少 4 分以上为显效,减少 2~3 分为有效,减少 < 2 分甚至增加者为无效。总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.3 生活质量:根据 QUALEFFO-41^[1]客观地对患者进行生活质量评分,得分越低说明生活质量越高。

1.3.4 骨密度:采用 Lunar 双能 X 线骨密度仪检测患者治疗前和治疗后 12 个月腰椎(L₂₋₄)椎体及右髋部股骨颈、大转子及 Ward 三角区的骨密度,并计

算右髋部的全髋密度。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 17.0 统计学软件,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 密固达应用的安全性指标

2.1.1 密固达输液过程中的不良反应:所有患者在输液过程中没有发生过敏、恶心、呕吐及心律失常等不良反应。

2.1.2 密固达输液后不良反应事件:超过半数患者(56.0%)出现了短暂的副反应,包括发热、关节痛、肌痛和流感样症状(寒战、鼻塞、流涕等),其中发热 13 例(43.3%)、肌痛 3 例(10.0%)、关节痛 4 例(13.3%)、流感样症状 5 例(16.7%);绝大多数症状在口服解热镇痛类药物 3 日内缓解,无严重并发症,如肾功能恶化、严重心律失常、眼部不良反应等发生。静滴密固达后肝肾功能、血糖、电解质及 Ccr 等均无明显变化($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后相关生化指标的比较

Table 1 Comparison of the related biochemical indexes before and after the treatment between two groups

项目	对照组		研究组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
谷丙转氨酶	16.13 $\pm$ 5.44	15.93 $\pm$ 5.38	16.82 $\pm$ 4.68	16.43 $\pm$ 4.27
谷草转氨酶	22.43 $\pm$ 5.40	23.02 $\pm$ 4.73	23.09 $\pm$ 4.93	22.96 $\pm$ 5.02
总胆红素	12.41 $\pm$ 3.68	12.94 $\pm$ 3.04	13.02 $\pm$ 3.38	12.57 $\pm$ 3.27
直接胆红素	3.06 $\pm$ 1.21	3.37 $\pm$ 1.32	3.34 $\pm$ 1.62	3.45 $\pm$ 1.42
白蛋白	37.90 $\pm$ 1.74	37.79 $\pm$ 1.58	38.01 $\pm$ 1.28	37.98 $\pm$ 1.37
尿素氮	5.84 $\pm$ 1.34	5.98 $\pm$ 1.56	5.67 $\pm$ 1.74	5.59 $\pm$ 1.29
肌酐	103.89 $\pm$ 8.71	104.32 $\pm$ 7.57	104.03 $\pm$ 8.18	104.52 $\pm$ 7.98
空腹血糖	5.92 $\pm$ 1.31	5.79 $\pm$ 1.28	5.78 $\pm$ 1.48	5.74 $\pm$ 1.19
钾	4.14 $\pm$ 0.35	4.13 $\pm$ 0.32	4.09 $\pm$ 0.19	4.11 $\pm$ 0.27
钠	140.29 $\pm$ 2.89	139.78 $\pm$ 2.78	139.56 $\pm$ 2.07	140.08 $\pm$ 2.15
氯	105.07 $\pm$ 2.72	105.45 $\pm$ 2.29	104.87 $\pm$ 2.39	105.02 $\pm$ 2.17
钙	2.29 $\pm$ 0.21	2.28 $\pm$ 0.12	2.30 $\pm$ 0.19	2.29 $\pm$ 0.13
磷	1.27 $\pm$ 0.18	1.28 $\pm$ 0.17	1.28 $\pm$ 0.20	1.27 $\pm$ 0.19
镁	1.01 $\pm$ 0.10	1.02 $\pm$ 0.13	1.03 $\pm$ 0.14	1.02 $\pm$ 0.14
Ccr	42.01 $\pm$ 7.04	41.77 $\pm$ 7.98	41.93 $\pm$ 6.84	41.79 $\pm$ 7.45

2.2 两组患者治疗前后骨痛症状比较

研究组经治疗后 VAS 评分变化达到显效标准的有 16 例,达到有效标准的有 10 例,疼痛缓解总有效率为 86.7%;而对照组达到显效和有效标准的分别有 1 例和 3 例,总有效率为 13.3%;两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.3 两组患者治疗前后生活质量比较

高龄老年骨质疏松症患者治疗前后生活质量评分变化见表 2。从表中可知,研究组在治疗后生活质量评定的 7 个维度评分较治疗前均有明显下降,差异有统计学意义($P < 0.01$);且研究组较对照组在治疗后生活质量评分也有显著下降($P < 0.01$),表明密固达治疗可显著改善患者的生活质量。

表 2 两组患者治疗前后生活质量评分的比较
Table 2 Comparison of the scores of the quality of life before and after the treatment between two groups

QUALEFFO-41 项目	对照组		研究组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
疼痛	10.57 ± 1.16	10.43 ± 1.24	10.77 ± 1.19	6.25 ± 0.44 ^{Δ*}
日常活动	6.54 ± 0.68	6.49 ± 0.75	6.47 ± 0.56	4.54 ± 0.32 ^{Δ*}
家务劳动	9.79 ± 1.35	9.98 ± 1.37	9.82 ± 1.39	7.79 ± 0.56 ^{Δ*}
日常运动	16.54 ± 1.73	16.67 ± 1.82	16.49 ± 1.73	13.54 ± 1.03 ^{Δ*}
社会功能	21.56 ± 2.92	21.30 ± 2.75	21.47 ± 2.92	17.56 ± 2.16 ^{Δ*}
总体情况	13.36 ± 1.78	13.45 ± 1.67	13.43 ± 1.69	11.16 ± 1.14 ^{Δ*}
精神状态	20.35 ± 2.49	20.22 ± 2.37	20.29 ± 2.38	16.55 ± 2.02 ^{Δ*}
总分	98.71 ± 12.11	98.54 ± 11.97	98.74 ± 11.86	77.39 ± 7.67 ^{Δ*}

注:与对照组治疗后比较, ^Δ $P < 0.01$; 与研究组治疗前比较, * $P < 0.01$

2.4 两组患者治疗前后骨密度的比较

治疗前两组腰椎及髋部骨密度比较差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 12 个月后研究组腰椎(L_{2-4})、右股骨颈及右侧全髋的骨密度较治疗前显著增加($P < 0.01$);且治疗后研究组的骨密度显著高于对照组的骨密度($P < 0.01$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后骨密度的比较
Table 3 Comparison of bone mineral density before and after treatment between two groups

部位	对照组		研究组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
腰椎(L_{2-4})	0.646 ± 0.062	0.652 ± 0.067	0.639 ± 0.059	0.782 ± 0.068 ^{Δ*}
股骨颈	0.617 ± 0.054	0.623 ± 0.058	0.621 ± 0.057	0.791 ± 0.064 ^{Δ*}
全髋	0.598 ± 0.051	0.612 ± 0.059	0.602 ± 0.049	0.754 ± 0.061 ^{Δ*}

注: ^Δ:与对照组治疗后比较, $P < 0.01$; * :与研究组治疗前比较, $P < 0.01$

3 讨论

随着我国人口预期寿命的延长,80 岁以上高龄老年人在社会中所占的比例不断增加,他们中有一部分罹患骨质疏松症,轻者表现为腰背痛,中度以上患者可表现为骨折、驼背、身高缩短、运动障碍、肺功能受损等,不仅给患者带来身体上的痛苦,还影响了他们的生活质量,并给家庭和社会造成沉重的负担。骨质疏松症患者生活质量和身体机能的下降

主要与骨质疏松性疼痛和严重的骨质疏松引起的功能障碍有关。使用疗效确切、安全、副作用小的抗骨质疏松药物以减轻患者疼痛,恢复生活自理能力和提高患者生活质量具有重要的临床意义。

双膦酸盐是目前治疗原发性骨质疏松症的常用药物之一。口服双膦酸盐由于胃肠道吸收不良,生物利用度较差,须空腹服用,其上消化道刺激症状较明显^[2]。高龄老年人大多存在消化道疾病,如食管炎、胃食管反流病或严重胃炎等,且大多数合并有脑血管疾病而口服阿司匹林等多种药物,故难以耐受双膦酸盐口服治疗。密固达是经静脉应用的第三代双膦酸盐,是目前药理活性最强的双膦酸盐^[3],它具有高度骨亲和力,能优先运到骨质破坏部位,继而缓慢释放入血,在体内不被降解而以原型形式经肾脏排泄,故肾功能重度损害是密固达应用的禁忌症。老年人存在肾功能的生理性衰退,加上可能合并影响肾功能的高血压病、糖尿病、高尿酸血症、肾小动脉硬化症等慢性疾病及肾毒性药物的应用,均会加速肾功能的衰退程度。因血清肌酐浓度不能真实地反映高龄老年人的肾脏储备功能,故本研究以 Cockcroft 公式计算 Ccr,以 Ccr 大于或等于 30 mL/min 作为患者应用密固达的入选条件之一,且静滴密固达前后给予充分的水化。经上述处理后,患者血清肌酐浓度及 Ccr 在应用密固达后均未出现明显变化,且肝功能及电解质等也未出现异常。本组患者应用密固达后出现的副作用与其他文献报道的相似^[4-6],主要为发热及流感样症状,大多数在 2 ~ 日内消失,偶有持续 4 ~ 5 日者,给予非甾体类解热镇痛药有助于缓解症状。本研究初步提示高龄老年人应用密固达有较高的安全性。

疼痛是高龄老年骨质疏松症患者的主要症状,主要表现为躯体疼痛,以腰背痛为主,有的可伴全身骨痛,活动会使疼痛加重,患者为避免疼痛,尽量减少活动量,而长期活动减少,会加重骨量丢失,从而加重骨质疏松症,形成恶性循环。另外,患者长期处于疼痛状态,容易引起不良的心理反应,而心理负担又提高了疼痛的敏感性,如此的不良循环使患者病情不断加重。目前,生活质量评价体系作为一种重要的指标已广泛地应用于各种疾病的临床研究中。QUALEFFO-41 骨质疏松症患者生活质量评分表为目前国际流行的骨质疏松症患者专用生活质量评分表,包括躯体疼痛、自理能力、家务劳动、日常活动、社交能力、健康观念、精神状态 7 个领域。该量表有助于了解骨质疏松症患者各方面情况,包括从生理、

社会及心理等各方面评估其生活质量状况,其操作较方便,评估较客观,是一个比较实用的生活质量评估工具。

本研究发现,密固达治疗后会使得患者疼痛症状减轻,且 QUALEFFO-41 生活质量评分明显下降,主要体现在患者腰痛、骨痛症状明显减轻,由于疼痛的控制,全身各部位运动量增多,有利于骨量的恢复,同时减少了卧床时间,减少了因疼痛长期卧床引起废用性骨质疏松的恶性循环;患者自理能力增强,家务劳动、日常活动能力改善,社交能力得到提高,健康观念、精神状态均好转,生活质量也随之提高。另外,采用密固达治疗后腰椎、股骨颈及全髌的骨密度在治疗后 12 个月有显著提高,与密固达抑制破骨细胞活性,减少骨吸收有关。国外资料尚显示密固达能有效降低骨质疏松性骨折风险^[4,7]。

本研究初步提示:密固达在 Ccr≥30 mL/min 的 80 岁以上的高龄老年患者中有较好的安全性,且能有效地控制患者疼痛症状,提高患者生活质量,增加骨密度,且每年 1 次静脉滴注,减少了口服双膦酸盐带来的胃肠道副作用,提高了患者的依从性,但其远期疗效和副作用有待于进一步观察和研究。

【 参 考 文 献 】

[1] Liu Jian, Cai Taisheng. The assessment of quality of life in patients with osteoporosis[J]. Zhong Guo Xing Wei Yi Xue Ke Xue,2003,12(1):114-115.

[2] Zhang Xiaomei, Liu Zhonghou. Zoledronic acid and osteoporosis [J]. Zhong Guo Gu Zhi Shu Song Za Zhi,2009,15(11):857-867.

[3] Peng Liubao,Cui Wei. The clinical application of zoledronic acid [J]. Zhong Guo Xin Yao Yu Lin Chuang Za Zhi,2007,26(3): 237-240.

[4] Black DM,Delmas PD,Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. N Engl J Med,2007,356(18):1809-1822.

[5] Fei Qi, Wang Bingqiang, Tang Hai, et al. The clinical application of zoledronic acid for treatment of primary osteoporosis [J]. Yao Wu Yu Lin Chuang,2011,8(3):68-71.

[6] Strampel W, Emkey R, Civitelli R. Safety considerations with bisphosphonates for the treatment of osteoporosis[J]. Drug Saf, 2007,30:755-763.

[7] Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture[J]. N Engl J Med,2007,357:1799-1809.

(收稿日期: 2013-02-06;修回日期:2013-05-02)

(上接第 1071 页)

[8] Brown EM, Pollak M, Hebert SC. The extracellular calcium-sensing receptor: its role in health and disease. Annu Rev Med, 1998, 49: 15-29.

[9] Liu M, Lee NH, Cohen M, et al. Transcriptional activation of

the Cdkinhibitor p21 by vitamin D3 leads to the induced differentiation of themyelomonocytic cell line U937. Gene Dev, 1996, 10: 142-153.

(收稿日期: 2013-08-09)