

· 药物研究 ·

地塞米松磷酸钠注射液在预防唑来膦酸注射液急性期反应中的价值

边平达¹ 寿张轩² 王珏¹ 应奇峰¹ 陈锦平^{1*}

1. 浙江省人民医院望江山院区骨质疏松诊疗中心, 浙江 杭州 310024

2. 浙江省人民医院药学部, 浙江 杭州 310014

中图分类号: R591.44 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016)10-1315-03

摘要: 目的 为了探讨地塞米松磷酸钠注射液在减少老年女性骨质疏松症(OP)患者静脉滴注唑来膦酸注射液后急性期反应(APR)发生中的价值。方法 把68例老年女性OP患者,随机分成2组,其中1组在静脉滴注唑来膦酸注射液5 mg前静脉推注地塞米松磷酸钠注射液5 mg,然后比较两组患者72 h内在发热、流感样症状、肌痛、头痛头晕、失眠、恶心呕吐等APR发生率上差异。结果 两组患者72 h内在发热、流感样症状、肌痛、头痛头晕、失眠、恶心呕吐等症状发生率上的差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 静脉推注地塞米松磷酸钠注射液,不能降低老年女性OP患者静脉滴注唑来膦酸注射液后APR的发生率。

关键词: 唑来膦酸;地塞米松;骨质疏松症;急性期反应

An evaluation of the effects of dexamethasone sodium phosphate injection in preventing acute-phase reaction of zoledronic acid injection in elder osteoporotic women

BIAN Pingda¹, SHOU Zhangxuan², WANG Jue¹, YING Qifeng¹, CHEN Jinping¹

1. Center for Diagnosis and Treatment of Osteoporosis, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310024, China

2. Department of Pharmaceutical Science, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, China

Corresponding author: CHEN Jinping, Email: opp870510@126.com

Abstract: Objective To evaluate the effects of dexamethasone sodium phosphate injection as a preventive procedure against acute-phase reaction (APR) of zoledronic acid injection in elder osteoporotic women. **Methods** A total of 68 elder osteoporotic women were randomized to either standard treatment group ($n=34$, zoledronic acid injection, 5mg, intravenous infusion) or dexamethasone group ($n=34$, dexamethasone sodium phosphate injection 5 mg, push intravenous injection, and zoledronic acid injection, 5mg, intravenous infusion). APR (≤ 72 h after infusion), including pyrexia, influenza-like symptoms, myalgia, headache, swirl, insomnia, nausea and vomiting, etc. were compared between the two groups. **Results** There were no significant differences in APR between the standard treatment group and dexamethasone group ($P>0.05$). **Conclusions** Dexamethasone sodium phosphate injection could not to prevent against APR of zoledronic acid injection in osteoporotic women.

Key words: Zoledronic acid; Dexamethasone; Osteoporosis; Adverse-phase reaction

唑来膦酸注射液(zoledronic acid injection)是目前国内最常用的双膦酸盐类药物之一,它与骨骼羟磷灰石有高亲和的结合力,能特异性地结合到骨转换活跃的骨表面,从而抑制破骨细胞的功能,减少骨吸收,降低椎体、髌部和其他部位骨折的风险^[1,2]。

但静脉滴注该药后,易出现发热、流感样症状、肌痛、头痛头晕、失眠、恶心呕吐等急性期反应(adverse-phase reaction, APR)^[2,3],从而影响了其在临床的应用。地塞米松(dexamethasone)是临床上常用的一种糖皮质激素类药物,在炎症初期,它能增高血管的紧张性,减轻充血,降低毛细血管的通透性,同时抑制白细胞浸润及吞噬反应,减少各种炎症因子的释放,从而缓解红、肿、热、痛等症状^[4]。近年来,一些临床医师为减少唑来膦酸注射液的APR,在静滴唑

基金项目: 浙江省医药卫生平台重点资助项目(2016ZDA002);
浙江省人民医院优秀青年人员科研启动基金(zry2015C002)

* 通讯作者: 陈锦平, Email: opp870510@126.com

来膦酸注射液前静脉推注地塞米松磷酸钠注射液^[3],那么,这种做法能否减轻唑来膦酸注射液的 APR 呢,目前还缺少类似的研究。为此,我们在老年女性骨质疏松症(osteoporosis, OP)患者中进行相应的研究,现报道如下。

1 材料和方法

1.1 研究资料

选择自 2014 年 1 月至 2015 年 10 月来本院就诊的 68 例老年女性 OP 患者。病例纳入标准:①老年(≥ 65 岁)女性;②经双能 X 线吸收法(DXA)测定腰椎 1-4、股骨颈或总髌部的 T 值 ≤ -2.5 ,或有脆性骨折史^[1]。病例排除标准:①患有认知功能障碍、冠心病、慢性肾功能不全(肌酐清除率 ≤ 30 mL/min)、恶性肿瘤晚期等疾病的患者;②以前曾经接受过唑来膦酸注射液治疗的患者。

将符合上述条件的 68 例老年女性 OP 患者随机分成 2 组:普通组(34 例),年龄 81.3 ± 5.1 岁,体重指数为 23.50 ± 4.01 kg/m²,合并高血压 22 例、2 型糖尿病 5 例、慢性阻塞性肺疾病 6 例和慢性胃炎 12 例;地塞米松组(34 例),年龄 81.4 ± 5.1 岁,体重指数为 23.34 ± 3.97 kg/m²,合并高血压 21 例、2 型糖尿病 6 例、慢性阻塞性肺疾病 5 例和慢性胃炎 13 例,经统计两组患者在平均年龄、体重指数、伴随疾病等方面的差异都无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 研究方法

1.2.1 给药方法:普通组老年女性 OP 患者,先静脉滴注生理盐水 500 mL,然后再静脉滴注唑来膦酸注射液(商品名密固达,Novartis Pharma Schweiz AG 公司生产,批号:S0144)5 mg 和生理盐水 250 mL,静脉滴注持续时间不少于 3 h;地塞米松组女性 OP 患者,先静脉滴注生理盐水 500 mL,静脉推注地塞米松磷酸钠注射液(广州白云山天心制药股份有限公司生产,批号:150303)5mg,然后再静脉滴注唑来膦酸注射液 5 mg 和生理盐水 250 mL,静脉滴注持续时间不少于 3 h。

1.2.2 APP 的观察和记录:参考唑来膦酸注射液的药品说明书和相关文献^[2,3],设计《唑来膦酸针的 APR 登记表》,并经预调查后修改而成。由同一位医师负责询问和记录,体温由值班护士测量。从静脉滴注唑来膦酸针结束后开始,每 8 h 询问患者 1 次,并测体温 1 次,一直持续 72 h。APR 主要包括以下 7 项:①发热,是指体温 $\geq 37.3^{\circ}\text{C}$;②流感样症状,包括寒战、乏力、无力等;③肌痛,包括关节痛、背

痛和肢体疼痛等;④头痛头晕;⑤失眠;⑥恶心呕吐等;⑦其他症状,包括呼吸困难、高血压、皮疹和眼葡萄膜炎等。

1.3 统计学处理

使用 SPSS 17.0 版统计软件包,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间计数资料间的比较选用卡方检验、计量资料间的比较选用 t 检验。所有检验结果取双侧 P 值,并以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

68 例老年女性 OP 患者在静脉滴注结束后 72 h 内,共发生发热 23(34%)例、流感样症状 19(28%)例、肌痛 24(35%)例、头痛头晕 19(28%)例、失眠 13(18%)例、恶心呕吐 11(16%)例,其他 APR 13(18%)例。普通组和地塞米松组 APR 发生情况见表 1,经统计,两组间各个 APR 发生率上的差异都无统计学意义($P > 0.05$)。说明尽管老年女性 OP 患者在首次接受唑来膦酸注射液静脉滴注后 APR 极为常见,但静脉推注地塞米松磷酸钠注射液不能有效降低其发生率。

表 1 老年女性 OP 患者静脉滴注唑来膦酸注射液后 APP 的比较

Table 1 The comparison of adverse-phase reaction of zoledronic acid injection in elder osteoporosis women

症状 Symptom	普通组 General groupn (%)	地塞米松组 Dexamethasone groupn (%)	χ^2	P
发热 Pyrexia	12(35%)	11(32%)	0.066	>0.05
流感样症状 Influenza-like symptoms	11(32%)	8(23%)	0.657	>0.05
肌痛 Myalgia	13(38%)	11(32%)	0.258	>0.05
头痛头晕 Headache and swirl	10(29%)	9(26%)	0.073	>0.05
失眠 Insomnia	7(21%)	6(18%)	0.095	>0.05
恶心呕吐 Nausea and vomiting	5(15%)	6(18%)	0.108	>0.05
其他 Others	7(21%)	6(16%)	0.095	>0.05

3 讨论

虽然唑来膦酸注射液临床疗效确切,而且使用方便(1 年静脉滴注 5 mg 即可),但其 APR 极为常见。Black 等观察了 3889 例(平均年龄 73 岁)绝经后 OP 女性在接受 15min 静脉滴注唑来膦酸注射液

5mg 后的 APR,发现静脉滴注后 72 h 内最常见的 APR 分别是发热(16.1%)、肌痛(9.5%)、流感样症状(7.8%)、头痛(7.1%),都明显高于对照组(用安慰剂作对照,上述 APR 发生率分别为 2.1%、1.7%、1.6%、2.3%)^[2]。因此,积极采取措施来减少静脉滴注唑来膦酸注射液后 APR 的发生率是目前骨质疏松治疗的重要内容之一。

药物不良反应的发生及其严重程度,除了与药物本身的特性和患者的体质有关外,还有药物的血浆浓度密切相关^[5],因此充分补液、缓慢滴注是目前临床上减少唑来膦酸注射液 APR 的常用的措施。但本研究发现,即使在充分补液、缓慢滴注的情况下,约有 1/3 老年女性 OP 患者在首次静脉滴注唑来膦酸注射液后,出现发热、流感样症状、肌痛、头痛头晕等 APR,约 1/6 出现失眠、恶心呕吐等 APR。因此,在临床工作中,还需要积极探索减少唑来膦酸注射液 APR 的措施。

地塞米松磷酸钠注射液是目前临床上治疗药物急性不良反应的常用药物^[6],但本研究结果显示,静脉推注地塞米松磷酸钠注射液并不能有效减少唑来膦酸注射液 APR 的发生率,其原因可能与以下 3 点有关:①地塞米松磷酸钠注射液主要用于急性炎症的治疗,其静脉推注后血浆半衰期约为 100~300 min,而老年女性 OP 患者在静脉滴注唑来膦酸注射液后出现 APR 的平均时间在 24 h 左右^[7];②地塞米松磷酸钠注射液毕竟也是一种激素,它可破坏体内激素分泌和调节的平衡,使患者出现头晕、失眠、胸闷、恶心、呕吐等不良反应^[6,8];③唑来膦酸注射液的 APR,有别于常见的药物不良反应,它主要是由于含氮双膦酸盐阻断体内的香叶基焦磷酸向法尼基焦磷酸转化,造成体内的香叶基焦磷酸迅速积聚,进而激活体内的 $\gamma\delta$ T 细胞,释放大量的炎症介质所致^[9]。

综上所述,在临床工作中,应放弃静脉推注地塞米松磷酸钠注射液来减少唑来膦酸注射液 APR 的做法。目前,临床上也有静脉滴注唑来膦酸注射液后,服用解热镇痛剂(如布洛芬、对乙酰氨基酚)来减少其 APR 的做法^[2,3],但这种做法是否有助于减少唑来膦酸注射液的 APR,有待临床进一步证实。

【参 考 文 献】

- [1] The Chinese Medical Association of Osteoporosis and Bone Mineral Salt Disease Branch. Diagnosis and treatment of primary osteoporosis guide in 2011. Chin J Osteoporosis & Bone Miner Res, 2011, 4(1): 2-15. (in Chinese)
- [2] 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.
- [3] Zhang J, Xu X, Zhao DB, et al. Safety observation of aliclasta in the treatment of 280 patients with primary osteoporosis[J]. Chin J Osteoporosis, 2014, 20(8): 940-942. (in Chinese)
- [4] Yang BF, Su DF. Pharmacology [M]. People's Medical Publishing House, 2005, Version 6: 359-368. (in Chinese)
- [5] Wei EQ, Geng BQ. Course of clinical pharmacology [M]. Science Press, 2005, Version 1: 76-80. (in Chinese)
- [6] Ma ZJ. Clinical application of glucocorticoid [J]. Chin Mod Med J, 2011, 19(14): 18-19.
- [7] Cosman F, Cauley JA, Eastell R, et al. Reassessment of fracture risk in women after 3 years of treatment with zoledronic acid: when is it reasonable to discontinue treatment [J]? J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(12): 4546-4554.
- [8] Wang L, Xu T, Tang Y. The document analysis of 199 adverse reaction on dexamethasone [J]. Chin Hosp Pharm J, 2008, 28(18): 1623-1624. (in Chinese)
- [9] Idrees AS, Sugie T, Inoue C, et al. Comparison of $\gamma\delta$ T cell responses and farnesyl diphosphate synthase inhibition in tumor cells pretreated with zoledronic acid [J]. Cancer Sci, 2013, 104(5): 536-542.

(收稿日期: 2016-04-01, 修回日期: 2016-04-28)