

· 临床研究 ·

阿仑膦酸钠治疗原发性骨质疏松症的长期疗效及安全性分析

梁志明^{1#} 卢丽清^{1#} 邓伟民² 李健² 陈行榆² 张建萍^{1*}

1.暨南大学药学院,广东 广州 510632

2.中国人民解放军南部战区总医院,广东 广州 510010

中图分类号: R589;R969 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2019) 07-0975-05

摘要: **目的** 回顾性分析口服阿仑膦酸钠治疗原发性骨质疏松症的长期临床疗效及安全性,探讨药物假期开展的必要性。**方法** 从2010年1月至2016年12月在中国人民解放军南部战区总医院就诊的原发性骨质疏松症患者中筛选出接受阿仑膦酸(70 mg/周)治疗至少3年的患者53例作为研究对象,所有患者均给予维生素D和钙片作为基础治疗。采集所有患者基线及1、2、3、4、5、6年腰椎L1~4、股骨颈和全髋关节骨密度(bone mineral density, BMD),血清I型胶原N-端前肽(procollagen type 1 N-peptide, P1NP), β -I型胶原羧基端肽(β -胶原降解产物)(β -isomerized carboxy-telopeptide of type I collagen, β -CTX)等资料,将药物治疗后与基线水平进行比较。**结果** 纳入研究的患者平均年龄(75.85±10.67)岁,平均用药年限为(4.83±1.54)年,最长可达7年。腰椎BMD第5年增长12.579%,并且与基线相比差异有统计学意义($P<0.05$);股骨颈BMD在第3年增长3.516%,第6年为-4.791%;全髋关节BMD在第3年增长最多为6.676%,第6年为-1.157%。P1NP、 β -CTX等骨转换标志物水平随着用药年限的增加,下降的幅度减小,甚至有上升的趋势,第0.25、0.5、1、2、3年的P1NP与基线相比差异均有统计学意义($P<0.05$)。4人用药期间出现脆性骨折,脆性骨折发生率为7.54%,1人存在骨折愈合延迟。**结论** 阿仑膦酸钠治疗原发性骨质疏松症的疗效在连续用药3~5年时间内是稳步上升或较为稳定,但在用药3~5年后会有明显下降趋势,并有可能增加罕见不良反应的发生率,可见对长期使用阿仑膦酸的患者开展药物假期具有必要性。

关键词: 骨质疏松;阿仑膦酸;有效性;安全性;药物假期;回顾性分析

The efficacy and safety of long-term use of alendronate in primary osteoporosis

LIANG Zhiming^{1#}, LU Liqing^{1#}, DENG Weimin², LI Jian², CHEN Xingyu², ZHANG Jianping^{1*}

1.College of Pharmacy, Ji'nan University, Guangzhou 510632, China

2.General Hospital of the Southern War Zone of the Chinese People's Liberation Army, Guangzhou 510010, China

#;Co-first author

* Corresponding author: ZHANG Jianping, Email: zhangjessica88@163.com

Abstract: Objective A retrospective study on the effectiveness and safety of alendronate (ALN) treatment in primary osteoporosis was carried out to explore the necessity of a drug holiday for long-term use of ALN. **Methods** Medical records of fifty-three primary osteoporosis patients receiving ALN treatment (70 mg, once a week, at least 3 years) from Jan 2010 to Dec 2016 were retrospectively analyzed. Simultaneously, all of them were given vitamin D and calcium as a basic treatment. The bone densitometry of lumbar spine L1-4, femoral neck and total hip and bone turnover markers such as P1NP and β -CTX level were measured at baseline and after 1, 2, 3, 4, 5 and 6 years of treatment, respectively. **Results** The average age of patients was (75.85±10.67) years, the average duration of medication was (4.83±1.54) years, and the longest duration reached 7 years. After 5 years of treatment, the BMD of lumbar spine L1-4 had the biggest rise compared with the baseline level (+12.579%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). After 3 years of treatment, the BMD of femoral neck and total hip had the biggest rise compared with the baseline level (+3.516%) and (+6.676%), respectively, but both of them declined in the sixth year (-

基金项目: 广州市科技计划项目(201509010012)

#;并列第一作者

* 通信作者: 张建萍, Email: zhangjessica88@163.com

4.791%) and (-1.157%), respectively. As the time of ALN use increased, the decrease in the levels of bone turnover markers such as P1NP and β -CTX slowed down, or even had a trend of increase. The levels of P1NP at 0.25, 0.5, 1, 2 and 3 years were all significantly different from the baseline level ($P < 0.05$). Four patients had fragility fractures during the treatment, and the incidence of brittle fracture was 7.54%. One person had delayed fracture healing. **Conclusion** The effectiveness of ALN in the treatment of POP was steadily increasing or stable for 3 to 5 years of continuous medication, but it decreased significantly after 3 to 5 years of treatment. The incidence of rare adverse reactions would increase after long term use of ALN. Therefore, it is necessary to carry out a drug holiday in patients with long-term use of alendronate.

Key words: osteoporosis; alendronate; efficacy; safety; drug holiday; retrospective analysis

双膦酸盐(bisphosphonates, BPs)虽然是目前治疗骨质疏松症的一线用药,但是它在治疗原发性骨质疏松症方面的特点是需要长期用药,随着其长期的使用会出现一些罕见的不良反应如下颌骨坏死、非典型性骨折等^[1]。有学者证明长期使用双膦酸盐后会有药物残留效应^[2]。为此,近几年不断有学者提出在长期使用BPs治疗骨质疏松症过程中引入药物假期,而且最新的国内外相关指南均有提到药物假期这一概念^[1,3],在使用双膦酸盐3~5年后推荐骨中低风险患者可尝试停药。但是双膦酸盐抗骨质疏松症的长期疗效和安全性研究比较有说服力的是几个大型的临床试验研究^[4-8],但关于使用BPs治疗绝经后骨质疏松症的长期疗效和安全性是否也是如此?大型临床试验的样本量虽然很大,但由于存在较大的人为因素,不能真实反映临床患者的用药情况。故本文旨在通过回顾性分析广东省某医院长期使用阿仑膦酸盐治疗原发性骨质疏松症患者的疗效和罕见不良反应情况,借此反映我国原发性骨质疏松症患者使用双膦酸盐的长期疗效和安全性情况,借以探讨在真实患者身上开展药物假期的必要性,为临床上合理使用双膦酸盐提供参考依据。

1 材料和方法

1.1 研究对象

本次研究为回顾性研究,研究对象选取自2010年1月至2016年12月在广州某三甲医院就诊且连续使用阿仑膦酸盐 ≥ 3 年的原发性骨质疏松症患者,诊断标准参照中国2011版《原发性骨质疏松症诊治指南》,年龄 ≥ 50 岁且初次就诊有骨密度检查记录的患者。排除使用其他类别抗骨质疏松药物的原发性骨质疏松症患者;排除引起继发性骨质疏松症的各种内分泌疾病者(如柯兴氏病、甲状腺和甲状旁腺功能改变、糖尿病、生长激素缺乏、Cushing综合征、Paget's病等);排除慢性肝肾疾病、慢性胃肠疾病、骨关节病、血液系统肿瘤、其他严重疾病干扰骨代谢者。

1.2 研究方法

治疗方案:口服阿仑膦酸钠(福善美、福美加),70 mg/(周·次);所有患者均口服钙尔奇(惠氏制药),1片/d,作为基础治疗。

收集指标:患者年龄、性别、身高、体重、骨密度和骨生化转换标志物、用药期间骨折情况、罕见不良反应发生情况等临床资料。

骨密度测定:采用美国GE公司生产的Lunar Prodigy(DEXA)骨密度仪测定骨密度(bone mineral density, BMD)。

骨生化指标测定:采用电化学发光免疫分析仪分析血清I型原胶原N-端前肽(procollagen type 1 N-peptide, P1NP)、 β -I型胶原羧基端肽(β -胶原降解产物)(β -isomerized carboxy-telopeptide of type I collagen, β -CTX)、N端骨钙素(N-osteocalcin, N-OT)及甲状旁腺素(parathyroid hormone, PTH)等指标含量。

1.3 统计学处理

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析,统计结果采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用重复测量方差分析方法对每年BMD和骨转换标志物指标进行统计分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。BMD较基线的变化率=(治疗后BMD-基线BMD)/基线BMD $\times 100\%$,骨转换标志物较基线的变化率=(治疗后骨转换标志物-基线骨转换标志物)/基线骨转换标志物 $\times 100\%$ 。

2 结果

2.1 长期口服阿仑膦酸盐的患者基本情况

经过筛选,最终纳入连续使用阿仑膦酸盐 ≥ 3 年且有BMD记录的患者53例。纳入研究的患者平均年龄为(75.85 $\pm$ 10.67)岁,最小年龄51岁,最大年龄93岁;女性居多(42例),占79.25%,男性11例,占20.75%;体质指数(body mass index, BMI)值为(23.65 $\pm$ 2.06) kg/m²,范围为18.03~28.04 kg/m²,只有6例患者(11.32%)属于超重(25 kg/m²)

<BMI<28 kg/m²),没有肥胖患者(BMI>28 kg/m²);患者连续使用阿仑膦酸盐的年限为(4.83±1.54)年,最长的可达7年。

2.2 长期口服阿仑膦酸盐的患者 BMD 变化情况

连续使用阿仑膦酸盐≥3年且有BMD记录的53例患者中,有连续≥3年BMD记录的只有33例。对这33例BMD进行回顾性研究数据分析,结果显示,长期口服阿仑膦酸盐的患者在用药前3年腰椎、股骨颈和全髋关节3个部位BMD均呈上升趋势;并

且均在第2年与第3年之间增幅最大。腰椎BMD用药第3年后仍呈上升趋势,但在用药第5年后有明显的下降趋势;而股骨颈和全髋关节两个部位的BMD在用药第3年后开始有明显的下降,在用药第6年后BMD水平低于基线水平。经方差分析结果显示,各部位用药后每年的BMD水平与基线水平相比,只有用药第5年时腰椎BMD与基线水平相比差异有统计学意义($P<0.05$)(见表1)。

表1 长期口服阿仑膦酸盐患者 BMD 变化情况

Table 1 Changes in BMD in long-term ALN users

口服阿仑膦酸时间(N)	腰椎 BMD/(g/cm ²)	腰椎 BMD 与基线比较的变化率/%	腰椎 BMD 与前一年比较的变化率/%	股骨颈 BMD/(g/cm ²)	股骨颈 BMD 与基线比较的变化率/%	股骨颈 BMD 与前一年比较的变化率/%	全髋关节 BMD/(g/cm ²)	全髋关节 BMD 与基线比较的变化率/%	全髋关节 BMD 与前一年比较的变化率/%
0 (30)	0.886±0.191	0	+1.287	0.696±0.127	0	-0.575	0.738±0.152	0	+1.491
1 (25)	0.897±0.152	+3.862	+3.122	0.692±0.095	-0.661	-0.289	0.749±0.118	+1.513	+0.668
2 (33)	0.925±0.176	+4.428	+3.892	0.690±0.103	-0.821	+4.493	0.754±0.141	+2.165	+4.509
3 (31)	0.961±0.163	+8.529	+1.145	0.721±0.102	+3.516	-2.497	0.788±0.134	+6.676	-2.919
4 (28)	0.972±0.158	+9.708	+2.572	0.703±0.106	+1.043	-0.996	0.765±0.131	+3.630	-2.614
5 (25)	0.997±0.169*	+12.579	-4.714	0.696±0.087	+0.029	-4.741	0.745±0.105	+0.971	-2.013
6 (13)	0.950±0.162	+7.307	-	0.663±0.101	-4.791	-	0.730±0.129	-1.157	-

注:与基线水平相比,* $P<0.05$ 。

2.3 长期口服阿仑膦酸盐的患者骨转换标志物变化情况

回顾性研究数据分析结果显示,长期口服阿仑膦酸盐的患者在用药前3个月时P1NP、β-CTX、N-OT和PTH都有明显的下降,用药第1年4项指标均波动较大。P1NP在用药第3个月到用药第3年之间较为平稳,但在用药第3年后开始出现明显的上升。β-CTX在用药第3个月到用药第4年之间较为平稳,但在用药第4年后又有下降趋势。N-OT和PTH用药第3个月到用药第4年之间较为平稳,但在用药第4年后又有上升趋势,PTH在用药第5年和第6年均高于基线水平。经方差分析结果显示,患者使用阿仑膦酸第0.25、0.5、1、2、3年时P1NP水平与基线水平差异有统计意义($P<0.05$)(见表2)。

2.4 长期使用阿仑膦酸盐的患者用药期间骨折及不良反应发生情况

参考诊断和查阅病历的基础上,排除因外伤导致

的骨折后,发现有4例在用药期间出现脆性骨折(3例桡骨骨折,1例股骨骨折),并且发生此次骨折前并无骨折史,其中3例女性,1例男性;发生骨折时的年龄均在62岁以上,平均年龄为(79.25±11.50)岁;用药年限为(3.50±1.91)年(2~6年)。其中1例患者存在骨折愈合延迟的情况,女性发生骨折时的年龄在85岁,用药年限为6年;未发现如非典型性骨折或下颌骨坏死的病例。

3 讨论

本研究运用回顾性分析方法对广州某医院连续使用阿仑膦酸盐≥3年且有连续BMD≥3年记录的患者进行了分析。从数据分析结果可见,长期口服阿仑膦酸盐的患者在用药前3年腰椎、股骨颈和全髋关节3个部位骨密度均呈上升趋势;腰椎骨密度用药第3年后仍呈上升趋势,在用药第5年上升到最高点后有明显的下降趋势;而股骨颈和全髋关节两个部位的

表2 长期口服阿仑膦酸盐的患者骨转换标志物变化情况

Table 2 Changes in BTMs in long-term ALN users

口服阿仑膦酸盐时间(N)	P1NP/ ($\mu\text{g/L}$)	P1NP 与基线 比较的 变化 率/%	P1NP 与前一 年比较 的变 化率/%	β -CTX/ ($\mu\text{g/L}$)	β -CTX 与基线 比较的 变化 率/%	β -CTX 与前一 年比较 的变 化率/%	N-OT/ ($\mu\text{g/L}$)	N-OT与 基线比 较的变 化率/%	N-OT与 前一年 比较的 变化 率/%	PTH/ (pmol/L)	PTH与 基线比 较的变 化率/%	PTH与 前一年 比较的 变化 率/%
0 (25)	47.39 $\pm$ 23.90	0	+83.40	0.34 $\pm$ 0.18	0	+54.55	19.21 $\pm$ 10.01	0	+53.43	4.89 $\pm$ 2.55	0	+27.34
0.25 (10)	25.84 $\pm$ 10.25*	-45.47	-8.47	0.22 $\pm$ 0.16	-35.29	-8.33	12.52 $\pm$ 4.11	-34.83	+4.25	3.84 $\pm$ 1.60	-21.47	-14.48
0.5 (14)	28.23 $\pm$ 12.77*	-40.43	-5.81	0.24 $\pm$ 0.18	-29.41	-29.41	12.01 $\pm$ 4.92	-37.48	-12.40	4.49 $\pm$ 2.25	-8.18	-1.54
1 (29+)	29.97 $\pm$ 21.89*	-36.76	-5.84	0.34 $\pm$ 0.24	0.00	+6.25	13.71 $\pm$ 6.75	-28.63	+3.24	4.56 $\pm$ 2.14	-6.57	-1.51
2 (32)	31.83 $\pm$ 17.72*	-32.83	+5.678	0.32 $\pm$ 0.18	-5.88	0.0	13.28 $\pm$ 4.31	-30.87	+2.87	4.63 $\pm$ 2.82	-5.32	+1.54
3 (22)	30.12 $\pm$ 11.76*	-36.44	-21.23	0.32 $\pm$ 0.17	-5.88	0.0	12.91 $\pm$ 6.44	-32.80	+4.96	4.56 $\pm$ 1.24	-6.75	+4.59
4 (20)	38.24 $\pm$ 17.41	-19.31	-6.14	0.32 $\pm$ 0.24	-5.88	0.0	12.30 $\pm$ 3.51	-35.97	-7.03	4.36 $\pm$ 1.20	-10.84	-12.45
5 (11)	40.74 $\pm$ 16.69	-14.03	-3.87	0.32 $\pm$ 0.13	-5.88	+10.34	13.23 $\pm$ 3.36	-31.13	-9.32	4.98 $\pm$ 2.48	+1.84	-5.50
6 (10)	42.38 $\pm$ 19.72	-10.57	-	0.29 $\pm$ 0.19	-14.71	-	14.59 $\pm$ 6.02	-24.05	-	5.27 $\pm$ 2.01	+7.77	-

注:与基线水平相比,* $P<0.05$ 。

骨密度在用药第3年后就开始有明显的下降,随后逐渐趋于平稳。这与已有的研究报告结果类似^[7],并且本次纳入研究的患者骨转换标志物也是在用药3~5年有明显的下降或趋于平稳,随后又有上升的趋势。说明用药前5年,抑制骨吸收作用较为明显,而后则出现疗效下降。

从分析阿仑膦酸盐 BMD 每年改变情况可以看出,用药后主要增加的是腰椎 BMD,而全髋关节和股骨颈 BMD 增加幅度不明显,用药3~5年后还可能下降至用药前水平甚至更低,发生骨折的风险可能会增加。这与以往研究结果一致,有学者也指出髋部 BMD 的测定对骨折风险的预测效果最佳,而腰椎 BMD 则对药物疗效的评估较好^[9]。2017 版原发性骨质疏松症诊疗指南^[1]有提及国人髋部骨折发生率目前有明显增长趋势,此次研究结果也反映了这一现象,全髋关节或股骨颈发生骨折的风险会明显增加。髋部骨折是最为严重的骨质疏松症相关性骨折,致残率和致死率均较高,发生髋部骨折后1年内20%患者会死于各类并发症,约50%的患者会致残^[10-11]。另外,发生髋部骨折后还需要花费大量的费用,不仅会造成严重的家庭经济负担,也会损耗大量的社会卫生资源。故应在用药3或5年后特别关注患者髋部 BMD 变化情况,避免因 BMD 过低

而发生的骨折,以期减少髋部骨折发生率,提高患者生存率和改善患者生活质量。

骨转换标志物均在用药开始的几个月内迅速降低到较低水平,说明骨转换标志物变化较 BMD 早,可作为双膦酸盐早期疗效观察指标。而这两种药物的骨转换标志物均在用药3或5年后出现明显的回升,这也进一步证明了使用双膦酸盐3~5年后疗效有所下降。

本次研究发现,4例长期使用阿仑膦酸盐用药期间出现了脆性骨折的患者,脆性骨折发生率为7.54%。本次研究统计出来的骨折发生率可能存在偏低现象,可能是由于本次研究为回顾性研究分析,有一部分患者用药期间发生的骨折可能未被记录,或者某些患者在发生脆性骨折后未在本次研究的医院进行随访。

本次研究共发现1例存在骨折愈合延迟的情况,将其全部归类为长期使用双膦酸盐后出现罕见不良反应实际上存在疑问,因为虽然经查阅这几位患者的检验结果,排除感染原因导致的不愈合或者愈合延迟,但由于导致骨折不愈合的原因除了感染外,还有很多其他原因,如内固定不当、手术操作不当、忽视必要的外固定以及不当的功能锻炼等^[12]。而在有限的患者信息里无法对这些因素进行一一确

认,故暂不能轻易判断为双膦酸盐导致的骨折愈合延迟。而且日前国内外对于长期使用双膦酸盐是否会导致骨折愈合延迟,各类临床报道结果不一。2005年 Odvina 等^[13]首先报道了6例患者在长期在长达口服阿仑膦酸钠3个月至2年不等时间后出现了骨折延迟愈合。但也有相关临床研究表明双膦酸盐对骨折愈合无不利作用^[14]。双膦酸盐是否会增加骨折不愈合或骨折愈合延迟的发生率,有待进一步研究。

本次研究利用真实数据证实了双膦酸盐用于治疗原发性骨质疏松症的疗效在3~5年最为明显,继续使用会出现疗效下降,并有可能增加罕见不良反应的发生率。故长期使用双膦酸盐治疗原发性骨质疏松症时,在用药长达一定时间(3~5年)后应重新评估其疗效,对于骨折中低风险的患者有开展药物假期的必要性,从而可以避免不必要的用药以及增加罕见不良反应发生率;而对于疗效较差者,也需考虑换用其他抗骨质疏松治疗药物,避免病情恶化,增加骨折发生风险。

【参 考 文 献】

- [1] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2017)[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2017, 10(5): 413-443.
- [2] Rodan G, Reszka A, Golub E, et al. Bone safety of long-term bisphosphonate treatment [J]. Current Medical Research & Opinion, 2004, 20(8): 1291-1300.
- [3] Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis [J]. Osteoporos Int, 2014, 25(10): 2359-2381.
- [4] Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, et al. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: The FLEX Trial [J]. J Bone Miner Res, 2010, 25(5): 976-982.
- [5] Jacques R, Boonen S, Cosman F, et al. Relationship of changes in total hip bone mineral density to vertebral and nonvertebral fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis treated with once-yearly zoledronic acid 5 mg: the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) [J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(8): 1627-1634.
- [6] Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial [J]. JAMA, 2006, 295(24): 2927-2938.
- [7] Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) [J]. J Bone Miner Res, 2012, 27(2): 243-54.
- [8] Black DM, Reid IR, Cauley JA, et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) [J]. J Bone Miner Res, 2015, 30(5): 934-44.
- [9] 朱柏同. 男女腰椎及髌部骨密度在原发性骨质疏松症诊断中的价值探讨[D]. 杭州: 浙江大学, 2017.
- [10] Keene GS, Parker MJ, Pryor GA. Mortality and morbidity after hip fractures [J]. BMJ, 1993, 307(6914): 1248-1250.
- [11] Osnes EK, Lofthuis CM, Meyer HE, et al. Consequences of hip fracture on activities of daily life and residential needs [J]. Osteoporos Int, 2004, 15(7): 567-574.
- [12] 刘璠, 祁俊. 骨折不愈合与延迟愈合的成因与治疗 [J]. 中华创伤骨科杂志, 2005, 7(5): 405-408.
- [13] Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(3): 1294-301.
- [14] Colon-Emeric C, Nordsletten L, Olson S, et al. Association between timing of zoledronic acid infusion and hip fracture healing [J]. Osteoporos Int, 2011, 22(8): 2329-2336.

(收稿日期: 2018-05-06; 修回日期: 2018-08-10)