

一氟磷酸谷酰胺加钙治疗绝经后骨质疏松症的有效性及安全性的研究

徐 苓 刘建立 葛秦生

摘要 为评价特乐定(MFP+Ca)治疗绝经后骨质疏松妇女的有效性和安全性,北京协和医院和 301 医院分别进行了一个前瞻性、双盲、随机、对照试验。每个医院分别收集腰椎骨密度降低病人 40 例,随机分为 2 组,一组病人服用特乐定 1 片 tid(15mgF⁻+450mgCa²⁺/天),另一组病人服用钙剂(450mgCa²⁺/天)作为对照,治疗期限为 6 个月,协和医院特乐定组病人骨密度(BMD)6 个月后平均增加 2.6%,对照组下降 1.7%。301 医院特乐定组病人 BMD 增加 2.5%,对照组病人 BMD 下降 0.5%。两个医院的结果都有统计学意义(*P* 值分别为 0.009 和 0.0099)。两个医院的前瞻、双盲试验说明,特乐定 6 个月的治疗对有骨质疏松的中国妇女腰椎骨密度已有明显增加。该研究同时说明特乐定的治疗是安全可靠的。

关键词 骨质疏松 特乐定 骨密度

受卫生部委托,在北京协和医院妇产科和北京 301 医院妇产科对一种治疗骨质疏松的新药——一氟磷酸盐和钙的混合剂治疗绝经后骨质疏松的有效性和安全性进行了观察。

1 材料与方法

本研究所使用的药物由罗达研究实验室股份公司提供。

“特乐定[®]”是咀嚼片剂,每片含有:L——一氟磷酸谷酰胺 134.4mg;一水右旋葡萄糖酸钙 500.0mg;四水枸橼酸钙 500.0mg;每片含有相当于 5mgF⁻和 150mgCa²⁺。

每天吃饭时嚼服用“特乐定[®]”1 片 tid,持续 6 个月。每天剂量相当于 15mgF⁻和 450mgCa²⁺。

“钙剂”是咀嚼片剂,每片含有:一水右旋葡萄糖酸钙 500.0mg;四水枸橼酸钙 500.0mg;每片含有相当于 150mgCa²⁺。

每天吃饭时嚼服用“钙剂”tid,持续 6 个月。每天剂量相当于 450mgCa²⁺。

该研究为双中心、前瞻、双盲试验。在每个中心,绝经后骨质疏松患者都随机平行分为 2 组,一组病人接受“特乐定[®]”治疗,另一组病人只服用“钙剂”。

每个研究中心选择 40 个病例,用 DEXA 对腰椎 L₂₋₄测定后确诊为骨质疏松或骨量减少。40 个病人随机分为 2 组,一组病人接受“特乐定[®]”治疗。另一组病人接受“钙剂”治疗。

在北京协和医院的研究中,病人的平均年龄为 55.4±6.3 岁,平均绝经年限(YSM)为 7.4±4.1 年,平均 BMD 为 898±118mg/cm²。由于“特乐定[®]”和“钙剂”组分别有 2 名和 3 名病人退出试验,故两组分别有 18 和 17 名病人完成试验。

301 医院病人平均年龄为 57.8±2.8 岁,平均 YSM 为 7.6±2.2 年,平均 BMD 为 890±65mg/cm²。301 医院所有病人均完成 6 个月的治疗,没有病人退出试验。

2 结果

2.1 对 L₂₋₄骨密度的影响

用“特乐定[®]”和“钙剂”治疗 6 个月后,L₂₋₄骨密度的变化显示于表 1 中。

表1 L₂₋₄BMD变化

项 目	北京协和医院		北京 301 医院	
	“钙剂”	“特乐定®”	“钙剂”	“特乐定®”
病人数	18	17	20	20
试验开始时 BMD(mg/cm ²)	892±28	911±28	901±15	878±15
治疗 6 个月后 BMD(mg/cm ²)	913±27	895±30	924±16	873±13
BMD 增加百分比	2.6±1.2	-1.7±1.0	2.5±0.8	-0.5±0.7
P 值	<0.05	N.S.	<0.05	N.S.

在北京协和医院的研究中,“特乐定®”组骨密度平均增加 2.6%,骨密度增加有统计学意义。在“钙剂”组 BMD 平均下降 1.7%。下降值在统计学上没有意义。两组 BMD 在统计学上有显著的差异。 P 值=0.009(t 检验)。

在 301 医院的研究中,“特乐定®”组 BMD 平均增加了 2.5%。骨密度增加有统计学意义。在“钙剂”组 BMD 平均下降 0.5%,下降值在统计学上没有意义。两组 BMD 在统计学上有显著性差异, P 值=0.0099(t 检验)。

2.2 治疗骨质疏松症状的有效性

试验开始时两组病人均有中等程度的骨质疏松症状。

在北京协和医院的研究中,治疗 6 个月后“特乐定®”组病人的症状主诉由 78%降至 47%。骨质疏松主诉指数(C.I.)的变化在统计学上有显著性差异。6 个月后“钙剂”组病人症状主诉由 80%降至 59%,C.I. 也有统计学意义上的显著变化。

在 301 医院,用“特乐定®”治疗 4 个月后,病人症状主诉由 85%降至 30%。C.I. 有统计学意义上的显著变化。在“钙剂”组,4 个月后病人症状主诉由 75%降至 35%。C.I. 没有统计学意义上的显著变化。

2.3 对骨转化的影响

在北京协和医院,治疗 6 个月后,病人血液碱性磷酸酶、总钙、尿 HOP/Cr 比值、Ca/Cr 比值在“特乐定®”组与“钙剂”组均没有显著变化。

在北京 301 医院,治疗 6 个月后,“特乐定®”组与“钙剂”组血液碱性磷酸酶均有轻度

但无统计学意义的增加。血液总钙两组均有轻度但无统计学意义的降低。“特乐定®”组尿 HOP/Cr 比值轻度无显著性地下降,Ca/Cr 比值轻度却显著性地增加。“钙剂”组尿 HOP/Cr 比值不显著地降低,Ca/Cr 比值没有显著变化。

2.4 有效性和易掌握性评价

用“特乐定®”和“钙剂”治疗 6 个月的有效性由研究者和病人分别独立评价。

在北京协和医院,研究者对“特乐定®”有效性的评价是病人“改善”占 56%，“没有变化”占 44%。病人评价“改善”占 56%，“没有变化”占 44%。研究者对“钙剂”有效性的评价是“改善”41%，“没有变化”占 59%。病人评价“改善”占 76%，“没有变化”占 24%。“特乐定®”服用的易掌握性评价为“好”占 56%，“一般”44%，“钙剂”服用的易掌握性评价为“好”占 59%，“一般”占 41%。由于病人样本较小,对“特乐定®”和“钙剂”治疗的有效性和易掌握性评价,两组没有显著的差异。

在 301 医院,研究者对“特乐定®”有效性的评价“改善”占 70%。病人评价“改善”占 65%。研究者和病人评价“钙剂”的有效性,“改善”均占 50%。研究者评价“特乐定®”治疗,70%的病人“有效”,“钙剂”组 50%病人“有效”。“特乐定®”和“钙剂”服用的易掌握性评价为“好”均占 85%。

虽然“特乐定®”与“钙剂”有效性差异为 15~20%,但由于病人样本较小,故两组结果没有统计学意义上的差异。

2.5 安全性的评价

在北京协和医院,因胃肠道不适而退出的病人在“特乐定[®]”组和“钙剂”组各有1人(5%)。“特乐定[®]”组另有1病人在治疗3个月后,因进行乳腺癌手术而退出。“钙剂”组另1名病人因治疗1月后出现新的椎体骨折而退出试验。“钙剂”组还有1名病人在实验中途无原因失访。在“特乐定[®]”组总共有2名病人退出(1人因胃肠道副作用退出)。在“钙剂”组有3名病人退出(1人因胃肠道副作用退出)。用“特乐定[®]”和“钙剂”治疗6个月对血压,心率没有影响。血常规,血生化,尿常规检查没有异常。

在北京301医院,“特乐定[®]”组6个月的治疗中,20人中有4人(20%)产生胃肠道轻微的副作用。在“钙剂”组有5人(25%)产生副作用。副作用持续时间短暂(几天),一般不需干预,症状可自发消失。这些症状可能是由于“特乐定[®]”及“钙剂”中含有的钙盐所引起的,并不要求暂时或永久性地停止服用试验药品。没有严重的副作用发生。“特乐定[®]”组有4人(20%),“钙剂”组有3人(15%)在治疗同时罹患其它疾病(感冒,尿道感染,气管炎,肠炎)。这些病人有些没有治疗,有些服用传统中药或常规西药治疗。这些疾病不需停止观察药物的治疗。“特乐定[®]”组与“钙剂”组没有失访的病人。用“特乐定[®]”和“钙剂”治疗的6个月中,病人的血压和心率没有受到影响,血、尿常规、血生化检查没有异常。

本观察表明,“特乐定[®]”治疗6月增加脊椎骨量有效,而且安全。

3 讨论

氟化物在欧洲被广泛地用于治疗严重的骨质疏松症(已确立的骨质疏松症 established osteoporosis)。过去,氟疗时主要使用氟化钠(NaF)。NaF是有效的刺激骨形成的药物,但是它有严重的副作用。它引起胃肠道反应,过分地刺激形成新骨,但骨钙化不全,其机械强度受到影响。

最近在欧洲,另一种氟化物——一氟磷酸盐(monofluorophosphate, MFP)被用于骨质疏松的氟疗。与NaF相比,MFP有很大的优势。它对胃肠道没有刺激性,可以与食物同服而生物利用度不受影响,并且可以与钙盐同时服用。MFP也可以与其它抗骨质疏松药物如雌激素、孕激素、降钙素、二磷盐、合成作用的类固醇配伍。因此MFP可以与这些药物合用或交替使用,而不会产生药物之间的相互作用。MFP不影响激素的调节机制,不会产生致癌的危险,不影响心血管系统,也不影响凝血机制,因此较易掌握。如果剂量合适,MFP只产生很小的副作用或没有副作用产生。

胃肠道不适可能是“特乐定[®]”和“钙剂”中所含钙盐所致。这些副作用不需要特殊治疗即可消失,并且不需要暂时或永久性地停药试验药物。

初步的临床观察证明,特乐定是一种安全、有效的治疗骨质疏松的药物,在今后的工作中需作长期治疗的临床研究。

欢迎参加 1999 年第三届国际骨质疏松年会