

辛伐他汀联合鲑鱼降钙素及碳酸钙D₃治疗老年性骨质疏松症的临床观察

周文*, 吴旭, 黎明, 赵小兰[#](第三军医大学西南医院健康管理中心, 重庆 400038)

中图分类号 R681 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)40-3775-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.40.10

摘要 目的: 观察辛伐他汀联合鲑鱼降钙素及碳酸钙D₃治疗老年性骨质疏松症(OP)的临床疗效和安全性。方法: 341例老年性OP患者按随机数字表法分为对照组(170例)和观察组(171例)。在一般治疗的基础上, 对照组患者给予碳酸钙D₃ 600 mg, 口服, qd+阿仑膦酸钠 70 mg, 口服, 每周1次; 观察组患者给予辛伐他汀 20 mg, 口服, qd+碳酸钙D₃ 600 mg, 口服, qd+鲑鱼降钙素 50 U, 肌肉注射, qd, 连用1周后改为50 U隔天1次, 连用2周后改为50 U每周2次。两组患者疗程均为6个月。对比两组患者疼痛改善情况及临床疗效, 并观察不良反应情况。结果: 两组共325例患者完成疗程(对照组161例, 观察组164例)。治疗前两组患者自发腰背疼痛、前屈后伸痛、翻身痛及负重痛的视觉模拟评分法(VAS)评分比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); 治疗后两组患者各项VAS评分均显著低于同组治疗前, 且观察组低于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者总有效率显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论: 辛伐他汀联合鲑鱼降钙素及碳酸钙D₃治疗老年性OP的临床疗效优于碳酸钙D₃联合阿仑膦酸钠, 可有效改善和提高骨密度水平, 缓解临床症状, 安全性较好。

关键词 辛伐他汀; 鲑鱼降钙素; 碳酸钙D₃; 老年性骨质疏松症; 疗效; 安全性

Clinical Observation of Simvastatin Combined with Calcitonin and Caltrate D₃ Tablet in the Treatment of Senile Osteoporosis

ZHOU Wen, WU Xu, LI Ming, ZHAO Xiao-lan (Health Management Center, Southwest Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of simvastatin combined with calcitonin and Caltrate D₃ tablet in the treatment of senile osteoporosis (OP). METHODS: 341 senile OP patients were randomly divided into observation group (171 cases) and control group (170 cases). On the basis of general treatment, control group was given Caltrate D₃ tablet 600 mg, qd+alendronate 70 mg, once a week, orally; observation group received simvastatin 20 mg orally, qd+Caltrate D₃ tablet 600 mg orally, qd+intramuscular injection of calcitonin 50 U, qd, one week later every other day, 2 weeks later twice a week. Treatment course of 2 groups lasted for 6 months. The improvement of pain and clinical efficacy were compared between 2 groups, and ADR was observed. RESULTS: A total of 325 patients completed treatment in 2 groups (161 cases in control group, 164 cases in observation group). There was no statistical significance in VAS score of spontaneous back pain, flexion extension pain, turning over pain and weight-bearing pain between 2 groups before treatment ($P>0.05$). VAS score of 2 groups after treatment were significantly lower than before; the observation group was significantly lower than the control group; there was statistical significance ($P<0.05$). Total effective rate of observation group was significantly higher than that of control group; there was statistical significance ($P<0.05$). There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Simvastatin combined with calcitonin and Caltrate D₃ tablet is better than Caltrate D₃ tablet combined with alendronate for senile OP in clinical efficacy and safety; it can improve bone density and relieve pain effectively.

KEYWORDS Simvastatin; Calcitonin; Caltrate D₃ tablet; Senile osteoporosis; Therapeutic efficacy; Safety

骨质疏松症(Osteoporosis, OP)是以骨量减少、骨组织微细结构破坏, 导致疼痛、骨脆性增加、骨折危险性增加为特征的一种系统性、全身性骨骼疾病, 好发于老年人及绝经后妇女。OP分为原发性OP和继发性OP。原发性OP又分为与绝

* 主治医师。研究方向: 健康管理及慢病防治。电话: 023-68773033。E-mail: welzhou@126.com

[#] 通信作者: 副主任医师。研究方向: 健康管理及慢病防治。电话: 023-68773131

经有关的 I 型 OP 及与年龄有关的 II 型 OP (即老年性 OP)。当前, 随着人口老龄化加剧, OP 发病率明显增加, 其全球发病率已超过 25%^[1]。2010 年的流行病学调查显示, 我国 70 岁以上女性的 OP 患病率为 40.0%~59.3%, 男性为 14.2%~18.9%^[2]。骨质疏松性脊柱骨折是中老年人主要致残、致死原因之一。预防及提高 OP 的诊断及防治水平, 是目前面临的医学难题。鉴于临床上有采用辛伐他汀治疗老年性 OP 的报道^[3], 笔者采用辛伐他汀联合鲑鱼降钙素及碳酸钙 D₃ 对 171 例老年性 OP 患者

进行治疗,取得了一定的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合世界卫生组织及我国原发性老年性OP诊断标准^[4-5],即所有患者均经骨密度(Bone mineral density, BMD)仪检查存在骨质疏松,且BMD低于健康均值2.5个标准差;(2)存在不同程度的自发腰背疼痛、前屈后伸痛、翻身痛及负重痛,或已有明显脊柱变形,如驼背、屈曲体征;(3)肝、肾功能正常;(4)均能合作评价疼痛程度;(5)本研究方案报医院伦理委员会审核并批准,所有入选者均知情并签署知情同意书。排除标准:(1)患有甲状腺疾病、皮质醇增多症、糖尿病和慢性消化道疾病等影响骨代谢疾病者;(2)长期使用糖皮质激素者;(3)近3个月内有服用性激素、钙剂、骨化三醇、阿仑膦酸钠、甲状旁腺激素及降钙素者;(4)合并有严重心、脑、肝、肾系统疾病者;(5)不按规定服药累积超过14 d,依从性差者。

1.2 一般资料

选取2010年6月—2013年6月在我院门诊或住院治疗的老年性OP患者,符合“1.1”项下条件的患者共341例者,男性213例,女性128例;年龄60~85岁,平均(72.4±15.9)岁。采用随机数字表法将所有患者分为对照组(170例)和观察组(171例)。对照组男性96例,女性74例;年龄61~85岁,平均(70.4±13.5)岁。观察组男性98例,女性73例;年龄60~85岁,平均(70.8±12.9)岁。两组患者性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.3 治疗方法

1.3.1 一般治疗 所有患者治疗期间全部要求低盐、低脂饮食,多食乳制品、豆制品、鱼虾贝类等食物;戒掉饮酒、咖啡、浓茶、吸烟等不良生活习惯或行为方式;用药期间不使用性激素、镇静剂、消炎镇痛药、肌肉松弛剂、抗焦虑药等其他影响疼痛观察和影响骨代谢的药物。适当日光照射和根据自身情况进行适当的体育锻炼。

1.3.2 对照组 给予碳酸钙D₃(苏州立达制药有限公司,规格:0.3 g)600 mg,口服,qd;阿仑膦酸钠(杭州默沙东制药有限公司,规格:70 mg)70 mg,口服,每周1次。疗程为6个月。

1.3.3 观察组 给予辛伐他汀(杭州默沙东制药有限公司,规格:20 mg)20 mg,口服,qd,每晚临睡前服用;碳酸钙D₃ 600 mg,口服,qd;鲑鱼降钙素(瑞士诺华制药有限公司,规格:50 U)50 U,肌肉注射,qd,连用1周后改为50 U隔天1次,连用2周后改为50 U每周2次。疗程为6个月。

1.4 观察指标

1.4.1 疼痛程度评价 主要对患者的自发腰背疼痛、前屈后伸痛、翻身痛及负重痛进行评价。采用视觉模拟评分法(Visual analogue scale, VAS)对疼痛进行评分,十分制,0分表示无痛,10分表示剧痛,分值越高表示疼痛越剧烈,反之则疼痛越轻^[6]。

1.4.2 临床疗效评价 根据BMD的变化百分率进行疗效评价。所有患者均在治疗前后分别应用双能X线BMD测量仪(美国通用公司)测量BMD,测量部位为腰椎(L2~4)。评判标准^[7]:显效为BMD的变化百分率 $>2\%$;有效为BMD的变化

百分率在 $0\sim\leq 2\%$;无效为BMD的变化百分率 <0 。BMD的变化百分率=(治疗后BMD-治疗前BMD)/治疗前BMD值 $\times 100\%$ 。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.3 不良反应评价 观察并记录治疗过程中患者是否出现过敏、心律失常、消化道反应等不良反应症状。

1.5 统计学方法

采用SPSS 18.0软件对数据进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用独立样本 t 检验及配对 t 检验分析;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,非正态分布计数资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 退出脱落情况

对照组退出9例,其中5例因其他原因死亡,未完成疗程退出;2例用药不规律,中途停药达2周以上退出;2例失访。观察组退出7例,其中2例因其他原因死亡,未完成疗程退出;2例用药不规律,中途停药达2周以上退出;3例失访。共325例患者完成疗程。

2.2 两组患者治疗前后疼痛症状比较

治疗前两组患者自发腰背疼痛、前屈后伸痛、翻身痛及负重痛的VAS评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者各项VAS评分均显著低于同组治疗前,且观察组低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者治疗前后VAS评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of VAS score between 2 groups before and after treatment(score, $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	自发腰背疼痛	前屈后伸痛	翻身痛	负重痛
对照组	161	治疗前	5.13±1.39	5.38±1.18	6.09±0.85	5.78±0.97
		治疗后	1.43±0.75*	1.48±0.72*	2.16±0.83*	1.41±0.64*
观察组	164	治疗前	5.06±1.45	5.29±1.50	6.02±1.07	5.72±0.91
		治疗后	1.06±0.66**	0.90±0.66**	1.43±0.87**	1.27±0.64**

与同组治疗前比较: * $P<0.05$; 与对照组比较: # $P<0.05$

vs. before treatment: * $P<0.05$; vs. control group: # $P<0.05$

2.3 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较(例)

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between 2 groups (case)

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率, %
对照组	161	43	61	57	64.6
观察组	164	68	73	23	86.0

2.4 不良反应

两组患者治疗前后的血常规、血钙、血磷、肝肾功能均无明显改变,均无明显过敏、心律失常等不良反应发生。对照组14例患者有轻微消化道反应,经对症处理后缓解,无需停药,不良反应发生率为8.7%;观察组9例患者有轻微消化道反应,对症处理后缓解,无需停药,不良反应发生率为5.5%。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

OP是一种常见病、多发病,它严重威胁着中、老年人和绝

经后女性的身体健康,由此引起的骨折等并发症不仅给患者生理和心理带来痛苦,也给社会和家庭带来了沉重的经济负担^[9]。随着社会老龄化及人们生活方式的改变,老年性OP及其导致的骨质疏松性骨折已逐渐成为严重的公共健康问题^[9]。目前,抗骨质疏松药物主要分为骨吸收抑制剂、骨矿化物、骨形成促进剂三大类^[10-11]。研究各类抗骨质疏松药物的作用机制及安全性,以期指导临床合理用药,是目前研究的热点。

OP发生的最主要因素是骨量的快速丢失所造成的低骨量。老年阶段的骨量丢失取决于两方面的因素,其一是成骨细胞的形成减少和成骨功能减退;其二是破骨细胞的形成和募集增加,破骨作用增强,两者之间出现负平衡,使骨量减少。阿仑膦酸钠是防治OP的一种双膦酸盐类药物,其在有效抑制骨吸收的同时并不会抑制类骨质矿化。然而研究发现,长期服用双膦酸盐类药物治疗OP的患者发生非典型性骨折的风险显著增加,世界各地均有长期口服低剂量的双膦酸盐类药物导致患者发生非典型性骨折的报道^[12]。本研究观察组患者采用的是辛伐他汀联合鲑鱼降钙素及碳酸钙D₃治疗方案。其优势在于:碳酸钙D₃成分包括碳酸钙和维生素D₃,可提高钙的吸收率并促进新骨的矿化^[13]。鲑鱼降钙素可抑制破骨细胞的活性和增生,抑制骨吸收,同时直接促进成骨细胞分泌加速骨成,有效增加骨钙含量,改善骨结构^[14]。该药是临床上常见的降脂药,近年来研究发现其除了具有降低胆固醇、稳定动脉硬化斑块作用,还具有治疗OP的潜能。辛伐他汀能够提高骨钙蛋白、碱性磷酸酶的水平 and I型胶原mRNA的表达,促进骨的形成,具有预防OP及骨折发生的作用;此外,该药还可抑制破骨细胞活性,从而抑制骨吸收^[15]。吕双燕等^[16]的研究结果表明,类似方案治疗OP安全、有效。

本研究应用辛伐他汀联合鲑鱼降钙素及碳酸钙D₃方案治疗老年性OP,并以碳酸钙D₃联合阿仑膦酸钠方案为对照,旨在探讨该联合用药方案的临床疗效及安全性。本研究结果显示,观察组患者疼痛症状改善显著优于对照组,且总有效率显著高于对照组。两组均无严重不良反应发生,不良反应发生率接近。

综上所述,辛伐他汀联合鲑鱼降钙素及碳酸钙D₃治疗老年性OP的临床疗效优于碳酸钙D₃联合阿仑膦酸钠,可有效改善和提高BMD水平,缓解临床疼痛症状,安全性较好。另外,该方案治疗成本不高,可负担性较好。由于本研究纳入观察的样本量较小,此结论还有待大样本、多中心研究进一步验证。

参考文献

[1] 黄火强.骨质疏松症发病机理及临床药物治疗[J].标记免疫分析与临床,2010,17(3):205.
[2] Zhu H, Fang J, Luo X, et al. A survey of bone mineral

density of healthy Han adults in China[J]. *Osteoporos Int*, 2010, 21(5): 765.
[3] 刘敏燕,李春霖.老年骨质疏松症的防治策略及进展[J].中华老年多器官疾病杂志,2013,12(5):397.
[4] 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治指南:2011年[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2011,4(1):2.
[5] Consensus development conference. Diagnosis, prophylaxis, and the treatment of osteoporosis[J]. *Am J Med*, 1993,94(6):646.
[6] 刘维峰,李艳艳.阿仑膦酸钠、阿法骨化醇联合钙剂治疗老年性骨质疏松症的疗效分析[J].新医学,2012,43(4):261.
[7] 温志刚,梁志繁,詹国强,等.阿仑膦酸钠与阿法骨化醇治疗老年性骨质疏松症的疗效比较[J].现代医院,2014,14(1):38.
[8] 李春君,于德民,于倩.骨质疏松治疗的研究进展[J].药品评价,2013,10(5):35.
[9] Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, et al. Incidence and economic burden of osteoporosis related fractures in the United States, 2005-2025[J]. *J Bone Miner Res*, 2007,22(3):465.
[10] 冯颖瑜,修玲玲,苏磊.骨质疏松症的药物治疗[J].医学综述,2014,20(1):105.
[11] 张纪存,王文越,柳云恩,等.长期服用双膦酸盐与非典型性骨折相关性的病例分析[J].吉林医学,2014,35(14):2998.
[12] Prieto-Alhambra D, Pagès-Castellà A, Wallace G, et al. Predictors of fracture while on treatment with oral bisphosphonates: A population-based cohort study[J]. *J Bone Miner Res*, 2014,29(1):268.
[13] 马芳远,高青房,朱秀华.原发性骨质疏松的临床药物治疗新进展[J].中国老年保健医学,2013,11(1):48.
[14] 邬红,杨拯,吴金海,等.鲑鱼降钙素联合基础药物治疗老年骨质疏松疗效的汇总分析[J].中国老年学杂志,2011,31(2):217.
[15] 王国亮,李文壮,陈戈胜,等.辛伐他汀对成骨细胞分化和成骨基因的影响[J].中国现代药物应用,2013,7(22):3.
[16] 吕双燕,白小岗,徐杰.辛伐他汀对老年圆型糖尿病骨质疏松患者骨密度的影响[J].疑难病杂志,2012,11(8):632.

(收稿日期:2014-06-17 修回日期:2014-09-15)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊,欢迎投稿、订阅