

[24] 杨国栋,周文华. 东莨菪碱伍用纳曲酮和纳洛酮快速脱毒治疗海洛因依赖者临床分析[J]. 中华医学杂志, 1999, 79

(9), 679.

收稿日期:2006-01-26

治疗骨质疏松症药物及其不良反应

潘理平, 曾 茜 (海军总医院药剂科, 北京 100037)

摘要 介绍近三年来治疗骨质疏松症药物的研究进展情况, 以及药物应用过程中出现的显著的不良反应, 为临床治疗提供帮助。

关键词 骨质疏松症; 药物应用; 不良反应

中图分类号: R681.4; R969.3 **文献标识码**: A

文章编号: 1006-0111(2006)06-0328-03

骨质疏松症 (osteoporosis) 是一种进行性、全身性的代谢性骨骼疾病。随着人口的老齡化, 骨质疏松症的发病率明显增加, 中国 50 岁以上人群的发病率约为 20%~40%。总人数约 5 000 万人, 所以骨质疏松症已成为现代人类的一大社会问题, 严重影响着患者的生活质量。因此, 研究出安全有效的治疗骨质疏松症药物, 有很重要的现实意义。

根据骨质疏松症的发病机制, 防治骨质疏松症的药物可分为抗分解代谢药物、合成代谢药物^[1]。

1 抗分解代谢类药物

1.1 雌激素替代疗法 (ERT) 雌激素缺乏引起骨丢失是绝经后产生骨质疏松症的主要原因, 绝经后骨质疏松症主要治疗手段是雌激素替代疗法。它有很多优点, 对缓解骨质疏松症所造成的疼痛, 改善更年期症状均有肯定效果, 是别的疗法所不能取代的, 故雌激素为治疗骨质疏松的第一线药物。目前常用的有雌二醇 (edradiol)、雌三醇 (estriol)、尼尔雌醇 (nilestriol) 等^[2]。不良反应有乳腺癌及子宫内膜癌发病率增加^[2]。

哌嗪雌酚酮是新合成的雌激素, 能有效预防老年大鼠骨质减少, 对子宫无明显副作用, 有望成为防止老年骨质疏松的新药^[3]。

1.2 选择性雌激素受体调节剂 他莫昔芬 (tamoxifene) 为第 1 代选择性雌激素受体调节剂, 雷洛昔芬 (raloxifene) 为第 2 代选择性雌激素受体调节剂。雷洛昔芬在不同的靶组织分别表现类雄激素样作用或拮抗雌激素作用。大量临床研究证实其可降低骨转换, 增加骨密度, 降低骨折危险性, 有类雌激素的防治骨质疏松作用, 同时发现与第 1 代他莫昔芬不同的是雷洛昔芬不诱导子宫内膜增生, 尚可降低乳腺

癌的发生^[4]。

盐酸雷诺昔芬片由美国礼来公司开发, 1998 年 1 月美国上市。用于预防治疗绝经后骨质疏松症, 能显著降低椎体骨折发生率。每日口服 1 片, 不受时间和进食限制^[5]。发现雷洛昔芬可能有增加深静脉血栓的危险, 因此不能用于静脉血栓病人。另外它可能增加潮热的发生, 因此也不能用于更年期综合症^[6]。

1.3 双膦酸盐 双膦酸盐在骨中与羟基磷灰石有很强的亲和力, 能进入骨基质羟基磷灰石晶体中。半衰期长, 小剂量时抑制破骨细胞的活动而抑制骨吸收。双膦酸盐是目前用于防治骨代谢疾病中常见的药物, 其作用机制有以下 4 点: ①直接改变骨细胞的形态学, 从而抑制骨功能; ②与骨质理化结合, 直接干扰骨细胞; ③直接促使成骨细胞的细胞因子产生; ④诱导破骨细胞凋亡^[7]。有许多双膦酸盐化合物在考察治疗骨质疏松, 目前研究较多的是阿仑膦酸盐 (alendronate)、依替膦酸盐 (etidronate)、利塞膦酸盐 (risedronate)、伊拜膦酸盐。

阿仑膦酸盐为主导药物, 由美国 FDA 批准上市的进口片剂, 每周口服一次, 35mg。国产片剂固邦, 每日 10mg。

利塞膦酸盐 (risedronate), 由美国 FDA 批准上市的进口片剂每周口服一次, 35mg。

伊拜膦酸钠是第 3 代双膦酸盐类药物, 由罗氏、葛兰素史克联合开发。是唯一既可静脉注射又可口服的双膦酸盐类药物, 给药间隔长, 有每月一次或每季一次剂型^[8,9]。

唑来膦酸 (zedronic acid) 第 3 代双磷酸类药物, 诺华公司生产, 可抑制破骨细胞, 调节骨吸收, 降低血清钙水平, 不仅用于恶性高钙血症的治疗, 并有望成为治疗骨质疏松症的新一类高效药物^[10]。

帕米膦酸钠 (pamidronate) 可降低骨转换, 抑制

骨吸收,临床上常被用于治疗一些骨吸收亢进的疾病,如绝经后骨质疏松症等^[11]。

近期发现阿仑膦酸钠胃肠道副作用大,对消化道黏膜产生刺激,导致食管炎,食管溃疡,甚至食道糜烂。临床应用应注意。据报道利塞膦酸钠、伊拜膦酸钠,唑来膦酸明显减轻了胃肠道不良反应^[11]。

1.4 降钙素(calcitonin) 降钙素是调节钙代谢,抑制甲状旁腺的激素之一,降钙素还可以增加尿钙的排出来降低血钙。能迅速减轻骨质疏松症引起的疼痛,显著减少骨折的发生率。用于治疗骨质疏松已有20年,但存在注射剂给药不方便的问题。国外大型临床试验证明,鲑鱼降钙素喷鼻剂治疗骨质疏松,可以降低骨折率达36%,镇痛效果良好。是一个很强的抗分解代谢药物。鲑鱼降钙素主要用于治疗老年性骨质疏松症和绝经后骨质疏松症^[12]。

注射用鲑鱼降钙素(盖瑞宁),青岛国大药业生产。皮下或肌肉注射 每日一次,10~20 μ g,或隔日20 μ g,2周为一疗程。

密钙息(进口鲑鱼降钙素)给药方法有注射、口服、鼻腔给药等^[12]。

单独应用可引起低血钙,极低血钙所致的继发性甲状旁腺功能亢进,这可能增加骨质吸收和进行性新骨丢失。因此应用降钙素期间须补充适量的钙和维生素。因其为多肽类激素,有引起休克的可能,有过敏史的病人使用前应皮试^[11]。

1.5 钙、维生素D和骨化三醇 维生素D缺乏引起低血钙,但过量的反而因其骨吸收增加,骨丢失严重,还可引起肾钙化肾结石。适量维生素D是足量钙被体内利用的条件。维生素D是促进肠道钙吸收的唯一因素,而肠道钙吸收不良是骨质疏松症的重要发病原因。应引起注意的是长期大量服用维生素D也会因为用量过度引起维生素D₃中毒^[13]。

骨化三醇(calcitriol)是维生素D₃最重要的活性代谢产物之一,促进肠道对钙的吸收并调节骨的矿化。在调节钙平衡方面起关键作用,包括对骨骼中成骨细胞活性的刺激作用,为治疗骨质疏松症提供了充分的药理学基础。肾性骨营养不良者,口服骨化三醇使肠道吸收钙的能力恢复正常,纠正低血钙,及过高的血碱性磷酸酶和血甲状旁腺浓度。减轻骨与肌肉疼痛,并矫正发生在纤维性骨炎和其他矿化不足病人中的组织改变。骨化三醇主要用于治疗绝经后和老年性骨质疏松症;对骨质疏松症产生的腰背疼痛及骨病变,具有明显的改善作用。骨化三醇胶丸0.25 μ g,每日一次,每次2粒^[13]。

1.6 氟化物(sodium fluoride) 氟离子可取代骨盐羟磷灰石中的羟基,形成氟磷灰石,增加结晶性,降

低骨盐溶解度,从而发挥抗骨吸收作用;氟化物抑制磷酸酪氨酸-蛋白-磷酸酶(PTPP),减少成骨细胞中蛋白酪氨酸磷酸化产物分解,在生长因子作用下,促进成骨细胞有丝分裂。在抗骨质疏松药物归类上,因其具有合成代谢药物的作用,能持续地增加骨密度,但由于其对骨晶体结构的损害作用而影响骨强度,所以被归为抗分解代谢类药物,适用于骨质疏松症^[2]。肾功能不全者不宜应用氟化物,以免体内蓄积中毒^[11]。氟化钠,口服,每次25mg,每日2~3次^[13]。

1.7 他汀类药物(statins) 他汀类药物是HMG辅酶A还原酶抑制剂,药物可以降低肝中胆固醇的产生并广泛用于治疗血脂过高。目前,大量研究表明他汀类药物抗骨质疏松症有很大的潜能,是唯一能够促进骨形成,又抑制骨吸收的药物^[14,15],它通过多条途径,多个连锁环节而发挥抗骨质疏松的作用。其提高骨密度,减少骨折发生作用明显。但也有报道说,必须补充雌激素后再服用他汀类药物才有疗效^[16]。

1.8 利维爱(livial) 利维爱是新型甾体化合物,具有雌激素、孕激素、弱雄激素活性的综合结果。在治疗更年期综合症,绝经后引起的多种症状包括骨质疏松症时不须加用孕激素,也不会增加引起子宫内膜癌的危险性。对绝经期妇女能促进雌激素分泌,而对生育期妇女则能抑制排卵。利维爱(livial)能抑制绝经妇女的骨丢失,其作用可能与其能明显减低骨的重吸收有关。适用于更年期综合症,绝经期妇女骨质疏松症。每日2.5mg,连服3个月^[13]。

1.9 类胰岛素生长因子-1(IGF-1)和生长素(GH) 可通过促进肠道钙吸收以增加骨量,同时可通过刺激成骨细胞而刺激骨重建。类胰岛素生长因子-1和生长素(GH)为潜在的骨刺激剂的原因是它们对获得和维持骨质量非常重要^[2]。类胰岛素生长因子-1加快了软骨组织和成骨细胞的分化和生长。生长素(GH)在骨更新的偶联中起枢纽作用,因为随着年龄的增长血液中生长激素逐渐下降,老年人骨密度不断下降。生长激素在体内能刺激骨的生长,促使肠道对钙的吸收和骨的矿化^[17]。

2 合成代谢药物

2.1 甲状旁腺素(PTH) 内源性甲状旁腺素(PTH)是体内钙水平的调节剂,属合成代谢药物^[1]。当钙水平下降时释放甲状旁腺素(PTH),当钙水平上升时减少甲状旁腺素(PTH)。作用于肾小管,增加钙的再吸收。PTH还调节骨代谢,作用于成骨细胞和破骨细胞,因给药剂量的不同可导致骨

密度的上升和下降,是目前骨质疏松脊骨治疗最有前景的药物之一^[2]。

2.2 特立帕肽(teriparatide) 是人类甲状旁腺素(1-34)(hPTH1-34)的重组体,由礼来公司研发,2002年12月在美国上市。适用于患骨质疏松症、有高度骨折危险的绝经妇女,也适用于原发性性腺机能减退的骨质疏松男性患者,包括经评价对先前疗法无效或不耐受的骨质疏松患者。推荐剂量每日一次,20 μ g,大腿或腹壁皮下注射,最初几剂应防止可能出现的直立性低血压^[19,20]。持续大剂量应用可促进骨吸收,引起骨量丢失。

3 锶盐(strontium ranelate)

锶盐对骨的作用是研究的新发现,可以保持骨更新的速度,在保持骨形成的同时减少骨吸收,使这两个过程相分离。锶盐有骨刺激剂特征并且在治疗妇女绝经后骨质疏松方面很有前景。由于锶盐能明显抑制骨吸收,它应作为一个特殊的对骨具有双重作用的药物,而不是单纯的骨刺激剂^[2]。在新的分类法中对它的分类尚不明确^[1]。

雷奈酸锶,法国研发,2004年11月爱尔兰上市,同年12月英国上市。用于治疗绝经后骨质增生症以降低椎骨和髌骨骨折的危险^[18]。

老年性和绝经后骨质疏松症应以预防为主,延缓骨量丢失或增加骨量,对症处理和预防骨折发生。目前临床使用的药物作用机制不尽相同,联合用药效果可能会较好。如长期应用某一药物,其安全性需密切关注。随着医学的进步,对治疗骨质疏松症药物的研究将更加深入。

参考文献:

- [1] 张福财,刘忠厚,左希奎. 抗骨质疏松药物分类的最新进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2006,2(12):1.
- [2] 刘宗英,李卓容. 骨质疏松药物的研究进展[J]. 中国药学报,2006,5(41):10.
- [3] 武晓蓉,李青南,翁玲玲,等. 哌嗪雌酚酮对老年大鼠腰椎骨代谢的影响[J]. 广东药学院学报,2004,12(20):6.
- [4] 陈虹,张秀珍. 选择性雌激素受体调节剂在临床应用上的前景[J]. 国外医学内科学分册,2003,10(30):10.
- [5] 董振香,顾元健,单平. 易维特[J]. 中国新药杂志,2004,13:4.
- [6] 薛延,杨欣,阮祥燕. 骨质疏松症的药物治疗[J]. 中国全科医学,2005,8(8):16.
- [7] 曹丽梅,李波. 骨质疏松症的药物治疗新进展[J]. 中国药事,2005,19:11.
- [8] 于新蕊,王芳,宇文萍. 磷酸盐类药物临床研究概况[J]. 中国药师,2003,6:12.
- [9] 崔露阳. 骨质疏松防治药物迎来上市高峰[J]. 世界临床药物,2004,25:9.
- [10] 蒋晔,张晓青,徐智儒. 唑来膦酸的药理学研究进展[J]. 中国医院药学杂志,2005,25:1.
- [11] 韩英. 治疗骨质疏松症药物的应用进展[J]. 中原医刊,2005,9(32):18.
- [12] 王美莲,张克芹,王长江. 鲑鱼降钙素鼻剂临床实验分析[J]. 中国骨质疏松杂志,2003,11(9):4.
- [13] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学[M]. 第15版. 北京:人民卫生出版社,2003:755.
- [14] 杜建层,王健. 他汀类药物抗骨质疏松作用机制的研究[J]. 临床荟萃,2005,2(20):4.
- [15] 吴智鸿,赵水平. 他汀类药物抗骨质疏松作用的研究进展[J]. 中华老年医学杂志,2005,1(24):1.
- [16] 高建秋,王爱,任素文. 他汀类药物作用的应用评价[J]. 中国医刊,2004,39:8.
- [17] 赵作勤,王旭霞,张君,等. 重组人生长激素影响去势大鼠下颌骨骨量变化的研究[J]. 临床口腔医学杂志,2005,9(21):9.
- [18] 李晓东. 骨质疏松症治疗药[J]. 世界临床药物,2005,26:12.
- [19] 张颖,彭永德. 骨质疏松治疗新药特立帕肽[J]. 世界临床药物,2004,25:12.
- [20] 张龙,张柳. 骨质疏松症治疗的研究进展[J]. 华北煤炭医学院学报,2005,7(7):4.

收稿日期:2006-06-26

欢迎订阅《时珍国医国药》杂志

《时珍国医国药》是经国家科技部、国家新闻出版署批准国内外公开发行的综合性中医药杂志。中文核心期刊;《美国化学文摘》文摘统计源期刊;中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊;首届《中国学术期刊(光盘版)检索与评价数据规范》执行优秀奖。《时珍国医国药》杂志辟有药理药化、炮制与制剂、国药鉴别、临床报道、中西医结合、食疗与护理、教学实践与改革、英语园地、资源开发等20多个栏目。是从事中医药临床、教学、科研和中医药生产专业人员发表学术见解、报道科研成果、交流工作经验的园地,是广大中医药工作者及中医药爱好者的益友。

《时珍国医国药》杂志为月刊,国际大16开本,248个页码,每期容量70万字,当月20日出版,每册定价15.00元,全年订价180.00元。国内订阅代号38-168。国内总发行:湖北省黄石市邮政局;国外总发行:中国国际图书贸易总公司(北京339信箱),国外订阅代号M4340。欢迎新老订户到当地邮局(所)办理2007年订阅手续。凡漏订者均可与发行部联系补订。

地址:湖北省黄石市黄石大道874号 邮编:435000 发行部电话:(0714)6232466 传真(0714)6224836

网址: <http://SZGY.chinajournal.net.cn> E-mail: shizhenchian@163.com