1 例地舒单抗致剧烈髋关节疼痛不良反应的药学监护

谈仪炯[1]，赵　立[2]，姚霜霜[2]，方　芳[2]，朱立颖[3*]，刘　芳[2*]
（1. 上海交通大学医学院附属第一人民医院临床药学科，上海 200080；2. 上海交通大学医学院附属第一人民医院内分泌代谢科，上海 200080；3. 上海交通大学医学院附属第一人民医院护理部，上海 200080）

摘要：1 例 2 型糖尿病伴重度骨质疏松症患者在使用地舒单抗后发生剧烈髋关节疼痛。临床药师参与不良反应的处理，应用数字评定量表法对患者疼痛及时进行了评估。在镇痛药物的选择上，临床药师建议选用布桂嗪等弱阿片类药物。在患者疼痛改善后，考虑阿片类药物长期使用副作用较多，建议改用加巴喷丁、乙哌立松等药物进行治疗，患者的疼痛症状明显改善。在用药过程中临床药师全程对患者进行药学监护，用药期间未发生药物相关不良反应，同时通过本案例报道提高医生对临床药物不良反应的认识。

关键词：地舒单抗；髋关节疼痛；不良反应；药学监护
中图分类号：R59；R979.9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188 (2022) 11-1507-04
DOI：10.13683/j.wph.2022.11.020

Pharmaceutical care of a case of severe hip pain caused by desomumab

TAN Yijiong[1], ZHAO Li[2], YAO Shuangshuang[2], FANG Fang[2], ZHU Liying[3*], LIU Fang[2*]
(*1. Department of Clinical Pharmacy, Shanghai General Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China; 2. Department of Endocrinology and Metabolism, Shanghai General Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China;*
3. Department of Nursing, Shanghai General Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine , Shanghai 200080, China)

Key words: desomumab; hip pain; adverse drug reaction; pharmaceutical care

地舒单抗是一种全人源单克隆抗体，与核因子 -κB 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor-kB ligand，RANKL) 特异性结合，阻止 RANKL 与其受体 RANK 结合，从而抑制破骨细胞形成和活化[1]。上市前研究表明，地舒单抗总体安全性良好。一项为期 3 年的随机、双盲、安慰剂对照Ⅲ期临床试验对地舒单抗治疗绝经后女性骨质疏松症的安全性进行评价，结果表明，不良反应大多为 1 ～ 2 级，使用 3 年总体不良事件发生率均与安慰剂无显著差异[2-3]。在长期治疗人群中，地舒单抗使用 10 年耐受性良好，不良事件发生率低[4]。虽然临床前临床研究显示良好的安全性，但地舒单抗在国内上市时间较短，上市后临床用药经验相对不足。本文报道了 1 例 2 型糖尿病伴重度骨质疏松症患者使用地舒单抗后发生剧烈髋关节疼痛的案例，临床药师参与治疗并提供药学监护。希望通过该案例提高医生对地舒单抗药物不良反应的认识。

1　病例资料

患者，女性，61 岁。因“糖尿病血糖控制不佳”于 2022 年 3 月 11 日入院。患者有糖尿病史 13 年余，目前予以利拉鲁肽注射液 1.8 mg，一日 1 次联合德谷胰岛素注射液 20 U，每晚 1 次皮下注射，达格列净片 10 mg，一日 1 次口服降糖；有高血压病史 20 余年，最高血压 200/100 mmHg，目前服用沙库巴曲缬沙坦钠片 100 mg，一日 1 次，硝苯地平控释片

收稿日期：2022-05-23；**修回日期：**2022-09-03
作者简介：谈仪炯，主管药师，研究方向：临床药学。
通信作者：朱立颖，主管护师，研究方向：内分泌慢病管理。
刘芳，主任医师，博士生导师，研究方向：内分泌疾病的临床、科研和教学工作。
基金项目：国家自然科学基金面上项目 (81770802)

30 mg，一日 2 次，美托洛尔缓释片 47.5 mg，一日 1 次，血压控制平稳；有骨质疏松症史 5 年余，曾于 2019 年 12 月和 2021 年 3 月，予唑来膦酸注射液 5 mg 静脉滴注后曾出现发热、骨关节疼痛，数日后好转。骨密度最低 T 值为 −2.8，既往有第 8 胸椎脆性骨折病史，故诊断为重度骨质疏松症。目前予骨化三醇胶丸 0.25 μg，一日 1 次，碳酸钙片 0.75 g，一日 3 次口服治疗。

入院检查：血压 135/85 mmHg，身高 168 cm，体质量 100 kg，身体质量指数 35.4 kg/m^2。查体：针刺觉、温度觉稍减退，余未见明显异常。

2 治疗经过

入院后，予司美格鲁肽注射液 1 mg 每周 1 次皮下注射，德谷胰岛素注射液 10 U 每晚 1 次皮下注射，达格列净片 10 mg，一日 1 次口服降糖。予依帕司他片 50 mg 口服联合甲钴胺片 0.5 mg，一日 3 次口服改善糖尿病神经病变症状。予以入院前治疗方案降压，目前血压控制可。予骨化三醇胶丸 0.25 μg，一日 1 次，碳酸钙片 0.75 g，一日 3 次改善骨营养。

入院 D4，测得患者早餐前手指末梢血糖 8.0 mmol/L，故加用二甲双胍片 0.5 g，一日 2 次口服降糖。考虑患者患有重度骨质疏松症，于 2021 年 3 月末次使用唑来膦酸抗骨质疏松治疗，因用药后出现发热、骨骼关节疼痛等不适症状，故本次换用地舒单抗注射液 60 mg 皮下注射抗骨质疏松治疗。用药后 4 ～ 5 h 出现胃肠道不适症状，考虑该症状可能为二甲双胍引起的胃肠道反应，临床药师建议先停用二甲双胍，观察患者后续情况，医生予以采纳。夜间患者出现上腹痛及右侧髋关节疼痛，并有胸闷等不适症状，查体腹软，剑突下轻压痛，无反跳痛。予急查心电图提示窦性心律，心肌损伤标志物、B 型钠尿肽、血常规以及 C- 反应蛋白等指标均正常。应用数字评定量表法（numerical rating scale，NRS）对患者疼痛进行评分[5]，当下评分为中度疼痛。予塞来昔布胶囊 200 mg 口服对症处理。患者疼痛及胸闷症状稍有好转。

入院 D5 ～ D6：患者上腹痛较前缓解，但右侧髋关节疼痛未见明显缓解，NRS 评分为中度疼痛，医生予以维持原治疗，并继续观察患者疼痛情况。

入院 D7，夜间患者诉右侧髋关节仍有疼痛，且卧位时加重，NRS 评分为 6 ～ 7 分。查盆部平片、胸椎 MRI 平扫及脊柱全长片均未见明显异常。考虑患者疼痛已有 3 d，且未有缓解，故医生给予哌替啶注射液 50 mg 肌肉注射。临床药师建议立即停药，因哌替啶镇痛时间短、神经毒性较大，且患者疼痛较前加重，并建议给予弱阿片类药物（布桂嗪、曲马多等）镇痛，医生采纳，予布桂嗪注射液 100 mg 肌肉注射。患者疼痛明显缓解。

入院 D8，患者疼痛较前缓解，NRS 评分为 4 ～ 5 分。考虑阿片类药物长期使用不良反应较多[6]，临床药师建议改用加巴喷丁胶囊 0.3 g，一日 2 次，乙哌立松片 50 mg，一日 1 次口服缓解症状。医生采纳。

入院 D10，患者血糖控制平稳，NRS 评分为 2 ～ 3 分，右侧髋关节疼痛症状明显缓解，故予出院。

3 讨论

患者入院后 D4 因空腹血糖较高，故予以加用二甲双胍控制血糖。考虑到患者重度骨质疏松症，需加强抗骨质疏松治疗，既往用唑来膦酸时出现不良反应，故予以地舒单抗对症治疗。当晚患者出现胃肠道不适症状，医生和临床药师考虑到当日只增加二甲双胍和地舒单抗用药治疗，其他均为既往药物，而患者在使用既往药物时未出现不适症状，查阅药品说明书后，考虑可能是二甲双胍引起的胃肠道不适，故先停用二甲双胍。夜间患者出现上腹及右侧髋关节疼痛，立即行影像学检查并排除骨折可能。排除二甲双胍引起的不适后，考虑可能是地舒单抗药物引起的关节疼痛，使用诺氏评估量表对药物不良反应关联性进行评分[7]，结果为 8 分，关联性为很可能有关。经查阅相关文献，地舒单抗导致骨骼疼痛不良反应的原因尚不明确，可能是地舒单抗对破骨细胞的过度抑制，引起骨应力反应、骨骼脆性增加，进而引发骨骼疼痛甚至骨折。Lim 等[8] 报道

1 例地舒单抗长期治疗后出现双侧胫骨应力反应的病例，停止地舒单抗治疗后疼痛缓解。Watts 等[9] 指出使用地舒单抗后发生非典型股骨骨折的情况较为罕见。本例患者患有重度骨质疏松症，有胸椎骨折史，骨密度值亦较低，且既往在使用唑来膦酸时有不良反应发生，但医生改换药物时未在使用说明书上及时了解到地舒单抗引起的不良反应，导致在使用地舒单抗后疼痛明显加剧。临床药师建议定期开展业务培训，医生对临床药物的适应证及不良反应进行学习及掌握，能对临床上患者出现的症状及时并有效地处理。同时需要护理部对患者每日进行 NRS 法疼痛评分，加强监护，防止患者跌倒引发骨折，进一步加重病情。

非甾体抗炎药（nonsteroidal anti-inflammatory drugs，NSAIDs）是治疗骨骼疼痛的主要药物，具有解热、镇痛及抗炎作用[10]。患者诉髋关节疼痛时，医生予以塞来昔布口服止痛，临床药师在患者用药期间进行了药学监护，未出现恶心、呕吐等胃肠道反应及药物相关心血管事件。在 D7 患者出现疼痛加重，医生考虑 NSAIDs 镇痛效果不佳，予哌替啶注射液加强止痛。临床药师向医生指出，阿片类药物包括弱阿片类药物和强阿片类药物[11]，而哌替啶属强阿片类药物，具有强效镇痛作用，其在体内代谢为去甲哌替啶，后者中枢神经毒性且半衰期长，且止痛效果是吗啡的 1/10 ～ 1/8，但作用时间仅为 2 ～ 4 h，不推荐优先选择该药物治疗疼痛。临床药师建议医生先选择弱阿片类药物镇痛治疗。因阿片类药物长期使用风险较高，故使用 1 d 后改用加巴喷丁及乙哌立松进行辅助镇痛。加巴喷丁是临床常用的抗惊厥药，研究证实，该药物对多种神经病理性疼痛有效[12-13]，是目前治疗骨骼肌肉疼痛（背痛、神经痛）的一线药物[14]。乙哌立松是非苯二氮䓬类肌松药，可改善疼痛症状[15]。经过治疗方案调整后患者疼痛症状明显减轻，疼痛评分下降，治疗期间未再发生药物相关的不良反应。

4 结论

对于地舒单抗引起剧烈骨关节疼痛的相关处理，目前尚无相关临床经验，本案例中临床药师参与了患者的治疗过程，就不良反应的处理提出了建议并进行药学监护，体现了临床药师在临床治疗过程中的指导价值，避免患者的不良反应加重。同时患者在疼痛加剧时，临床药师及时提出了相关建议，并给予药学监护，使患者的疼痛明显缓解。本报道给临床启示：对于地舒单抗引起的关节疼痛，抗惊厥药和肌松药对缓解疼痛有一定的效果，可尝试作为辅助用药。使用唑来膦酸发生过严重骨关节疼痛的患者，尤其合并腰椎间盘突出、膝关节退行性病变等骨关节疾病时，地舒单抗可能会加重骨关节疼痛，不建议使用，可选用雷洛昔芬、降钙素等短效抗骨质疏松药物治疗。

参考文献：

[1] 夏维波. 地舒单抗在骨质疏松症临床合理用药的中国专家建议[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2020, 13(6): 499-308.

[2] Cummings SR, San Martin J, McClung MR, *et al*. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis[J]. N Engl J Med, 2009, 361(8): 756-765.

[3] Bone HG, Chapurlat R, Brandi ML, *et al*. The effect of three or six years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the FREEDOM extension[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2013, 98(11): 4483-4492.

[4] Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, *et al*. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2017, 5(7): 513-523.

[5] 万丽, 赵晴, 陈军, 等. 疼痛评估量表应用的中国专家共识(2020版)[J]. 中华疼痛学杂志, 2020, 16(3): 177-187.

[6] Kuo YF, Raji MA, Chen NW, *et al*. Trends in opioid prescriptions among part D medicare recipients from 2007 to 2012[J]. Am J Med, 2016, 129(2): 221

[7] 郑飞跃, 吴燕, 饶跃峰, 等. 诺氏评估量表在药物不良反应

评价中的作用及实例分析[J]. 中国药学杂志, 2012, 47(8): 650-652.

[8] Lim SY, Rastalsky N, Choy E, *et al*. Tibial stress reaction presenting as bilateral shinpain in a man talking denosumab for giant cell tumor of the bone[J]. Bone, 2015, 81: 31-35.

[9] Watts NB. Postmenopausal osteoporosis: a clinical review[J]. J Womens Health (Larchmt), 2018, 27(9): 1093-1096.

[10] Abramson SB, Weissmann G. The mechanisms of action of nonsteroidal antiinflammatory drugs[J]. Arthritis Rheum, 1989, 32(1): 1-9.

[11] 中国康复医学会脊柱脊髓专业委员会专家组. 中国急/慢性非特异性腰背痛诊疗专家共识[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2016, 26(12): 1134-1138.

[12] Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain[J]. Pain, 2010, 150(3): 573-581.

[13] Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, *et al*. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations[J]. Pain, 2007, 132(3): 237-251.

[14] Uhl RL, Roberts TT, Papaliodis DN, *et al*. Management of chronic musculoskeletal pain[J]. J Am Acad Orthop Surg, 2014, 22(2): 101-110.

[15] 中国医师协会疼痛科医师分会, 国家临床重点专科·中日医院疼痛专科医联体, 北京市疼痛治疗质量控制和改进中心. 慢性肌肉骨骼疼痛的药物治疗专家共识(2018)[J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(12): 881-887.

(编辑：沈佳婕)

