

特立帕肽致不良反应文献分析

赵俊, 徐文, 倪倍倍, 张传洲, 李祥鹏, 郭切, 隋忠国 (青岛大学附属医院药学部, 山东 青岛 266003)

[摘要] 目的:探讨特立帕肽致不良反应(ADRs)的规律和特点,为临床安全用药提供参考。方法:检索 2002 年 1 月-2020 年 12 月 PubMed、Web of Science、Springer Link、中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台及维普数据库中特立帕肽致不良反应的病例报道,对纳入文献的有效信息进行提取并分析。结果:特立帕肽 ADRs 病例报道 11 篇共 14 例,其中男 2 例(14.29%)、女 12 例(85.71%),60 岁以上发生 ADRs 的患者 11 例(78.57%),合并基础疾病 13 例(92.86%);注射特立帕肽 1 d 内发生 ADRs 者 3 例(21.43%),1~6 个月内发生 ADRs 者 8 例(57.14%),患者经停药及对症处理后症状均好转。1 例(7.14%)出现无症状短暂低血压的患者继续使用特立帕肽,其余均未再次使用特立帕肽。ADRs 主要表现为皮肤及附件损害 4 例(28.57%),肌肉骨骼系统损害和生化指标异常各 3 例(均为 21.43%),心血管系统损害 2 例(14.29%),肿瘤和全身性损害各 1 例(均为 7.14%)。结论:特立帕肽致 ADRs 的特点是女性和 60 岁以上老年人占比较高,多数患者合并多种基础疾病,发生的 ADRs 主要涉及皮肤及附件损害、肌肉骨骼系统损害、生化指标异常等,大部分患者经停药及对症治疗后症状好转或痊愈。临床使用特立帕肽时应严格按照说明书合理用药,加强用药监护及教育,警惕 ADR 发生。

[关键词] 特立帕肽;重组人甲状旁腺激素;不良反应;文献分析

[中图分类号] R979 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-5213(2021)12-1249-06 DOI:10.13286/j.1001-5213.2021.12.13

Literature analysis of adverse reactions induced by teripartide

ZHAO Jun, XU Wen, NI Bei-bei, ZHANG Chuan-zhou, LI Xiang-peng, GUO Qie, SUI Zhong-guo (Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Qingdao University, Shandong Qingdao 266003, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To explore the regularity and characteristics of adverse reactions (ADRs) caused by teripartide and provide references for clinical safe drug dosing. **METHODS** Case reports of adverse reactions caused by teripartide were retrieved from the databases of PubMed, Web of Science, SpringerLink, China National Knowledge Network (CNKI), WanFang Data Knowledge Service Platform and VIP from January 2002 to December 2020. And the relevant information of included literatures was extracted. **RESULTS** A total of 14 cases of teripartide ADRs were collected from 11 reports. There were 2 males (14.29%) and 12 females (85.71%). ADRs occurred in 11 patients aged over 60 years (78.57%) and 13 patients (92.86%) with underlying diseases. ADRs occurred in 3 patients (21.43%) within 1 day and in 8 patients (57.14%) within 1-6 months after dosing of teripartide. All symptoms improved or recovered after drug withdrawal and symptomatic treatment. One patient (7.14%) with asymptomatic transient hypotension continued to receive teriparin while the remainder withdrew teriparin. The major manifestations of ADRs were skin & accessory lesions ($n=4, 28.57\%$), musculoskeletal system lesions ($n=3, 21.43\%$, both), cardiovascular system lesions ($n=2, 14.29\%$, both) and tumor and systemic lesions ($n=1, 7.14\%$, both). **CONCLUSION**

ADRs caused by teripartide are characterized by a high proportion of females and elders aged over 60 years. Most patients are complicated with a variety of underlying diseases and ADRs mainly involve skin and accessory damage, musculoskeletal system lesions and abnormal biochemical parameters. Most symptoms improve or patients become cured after drug withdrawal and symptomatic treatment. Teripartide should be strictly administered through following the instructions of rational drug dosing, strengthening drug monitoring & tutoring and alerting to the occurrence of ADR.

KEY WORDS: teripartide; recombinant human parathyroid hormone; adverse reaction; Literature analysis

特立帕肽(teriparatide)为重组人甲状旁腺激素(rhPTH),作用机理与甲状旁腺激素类似,参与钙磷代谢,维持机体钙平衡。目前治疗骨质疏松的药物种类繁多,但主要的药物均为抗骨吸收药物, rhPTH 作为新型抗骨质疏松药物,是真正的促骨形

成药。尤其对于骨折风险极高的绝经后女性(如严重或多发椎体骨折患者),目前推荐使用特立帕肽治疗 2 年以减少椎体和非椎体骨折^[1]。该药的上市为我国骨质疏松症患者提供了全新的治疗方案,帮助改善患者的生活质量,也提高了我国骨质疏松症

的诊疗水平。近年来,随着临床广泛应用,国内外陆续出现特立帕肽致患者不良反应(adverse drug reactions, ADRs)的报道。本研究旨在整理并分析特立帕肽上市以来致 ADRs 的文献报道,为临床合理使用该药提供参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略 计算机检索 2002 年 1 月 - 2020 年 12 月 PubMed、Web of Science、Springer Link、中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台及维普数据库。采用主题词和自由词相结合的方式进行搜索,中文检索词为“特立帕肽”、“不良反应”、“副作用”、“安全性”、“不良事件”;英文检索词为“teriparatide”、“adverse drug reaction”、“side effect”、“safety”、“induced”、“associated”、“case report 或“related”。

1.2 文献纳入、排除标准 文献纳入标准:(1)文献类型为国内外公开发表的临床病例报告;(2)明确 ADRs 为特立帕肽所致;(3)结局指标报告了 ADRs 的发生或提供可统计不良反应发生的数据。文献排除标准:(1)干预措施受其他药物干扰而无法判断 ADRs 归属;(2)资料不完整而导致无法分析;(3)重复发表的文献;(4)动物实验;(5)药物基础研究等。由两位作者按照纳入与排除标准进行文献初步筛选,再小组讨论决定纳入的文献。

1.3 方法 采用回顾性分析的方法,对纳入文献的信息进行提取,并进行统计描述和分析。

2 结果

2.1 患者年龄与性别分布 最终纳入文献共计 11 篇 14 例^[2-12],国外 10 例,国内 4 例。其中男性 2 例(14.29%)、女性 12 例(85.71%),男女比例为 1:6。发生 ADRs 的年龄为 22~86 岁,平均年龄(68.21 ± 17.11)岁,60 岁以上发生 ADRs 11 例(78.57%),具体分布见表 1。

表 1 患者年龄与性别分布

Tab 1 Distribution of age and gender in patients

年龄/岁	男/例	女/例	合计/例	构成比/%
20~30	1	0	1	7.14
31~40	0	0	0	0
41~50	1	0	1	7.14
51~60	0	1	1	7.14
61~70	0	4	4	28.57
71~80	0	3	3	21.43
81~90	0	4	4	28.57
合计	2	12	14	100

2.2 合并基础疾病及合并用药情况 在 14 例患者中有合并基础疾病 13 例(92.86%),6 例存在多种合并症(42.86%),系统性红斑狼疮 2 例(14.29%),

风湿性多肌痛、高血压、糖尿病、心动过缓植入起搏器各 1 例,各占 7.14%,弥漫性浸润性恶性病变可能 1 例(7.14%),为发生特立帕肽 ADRs 后推测。合并用药具体情况见表 2。

表 2 患者基础疾病及合并用药情况一览表

Tab 2 Table of basic diseases and drug combination in patients

案例序号	基础疾病	合并用药情况
1 ^[2]	风湿性多肌痛	钙、维生素 D、泼尼松、华法林
2 ^[3]	类固醇依赖性 COPD、甲状腺功能减退	左甲状腺素钠、泼尼松、维生素 D
3 ^[4]	高血压	缬沙坦、氢氯噻嗪、阿替洛尔、氨氯地平、碳酸钙 D3、阿法骨化醇
4 ^[5]	系统性红斑狼疮	未提及用药详情
5 ^[6]	高血压、2 型糖尿病、慢性支气管炎、慢性胃炎史	碳酸钙 D3、阿法骨化醇
6 ^[6]	高血压、2 型糖尿病、慢性胃炎史	碳酸钙 D3、阿法骨化醇
7 ^[6]	高血压、脑梗死史	碳酸钙 D3、阿法骨化醇
8 ^[7]	糖尿病	硫唑嘌呤,泼尼松龙,氯喹
9 ^[7]	系统性硬化症、CREST 综合征	甲氨蝶呤,秋水仙碱
10 ^[8]	无基础疾病	未合并用药
11 ^[9]	心动过缓植入起搏器	氯沙坦、达比加群、美托洛尔
12 ^[10]	弥漫性浸润性恶性病变可能	未用药
13 ^[11]	系统性红斑狼疮	糖皮质激素
14 ^[12]	慢性支气管炎、高脂血症	红曲米食物补充剂

注(note):合并用药仅列举文中提及药物(combination drugs were only mentioned in the article)。

2.3 ADRs 发生时间 注射特立帕肽 1 d 内发生 ADRs 者 3 例(21.43%),1 个月发生不良反应者 1 例(7.14%),1~6 个月发生 ADRs 者 8 例(57.14%),6 个月~1 年发生 ADRs 者 2 例(14.29%),14 例 ADRs 发生最快为注射后立即感到胸膜下疼痛和心悸^[9],最慢的是用药 9 个月出现了左臀部的皮肤钙质沉着^[7]。具体情况见表 3。

表 3 不良反应发生时间及数量

Tab 3 Distribution of occurrence time and number of ADRs

时间	例数	构成比/%	ADR 名称及数量
≤1 d	3	21.43	无症状短暂性低血压(1),过敏性休克(1)、间歇性的房性心动过速(1)
1 d~1 个月	1	7.14	瘙痒性红斑丘疹和斑块(1)
1~6 个月	8	57.14	皮肤钙质沉着加重(1)、加速原有肿瘤生长(1)、臀部和腿部痉挛性疼痛(3)、转氨酶升高(1)高钙血症(1)非尿毒症钙化(1)
6 个月~1 年	2	14.29	碱性磷酸酶极高(1)、皮肤钙质沉着(1)
合计	14	100	-

2.4 ADRs 临床表现及累及的系统/器官 发生

ADRs 患者表现为皮肤及附件损害 4 例(28.57%),肌肉骨骼系统损害、生化指标异常各 3 例(均为 21.43%),心血管系统 2 例(14.29%),肿瘤和全身性损害各 1 例(均为 7.14%),临床表现具体情况见表 4。

表 4 ADRs 临床表现及累及的系统/器官

Tab 4 Distribution of clinical manifestations and system/organ involvement of ADRs

累及系统	例数	构成比/%	不良反应事件
皮肤及附件损害	4	28.57	皮肤钙质沉着(2)、非尿毒症钙化(1) 瘙痒性红斑丘疹和斑块(1)
肌肉骨骼系统损害	3	21.43	臀部和大腿痉挛性疼痛(3)
生化指标异常	3	21.43	碱性磷酸酶升高(1)、转氨酶升高(1)、高钙血症(1)
心血管系统	2	14.29	无症状短暂性低血压(1)、心动过速(1)
肿瘤	1	7.14	加速原有肿瘤生长(1)
全身性损害	1	7.14	过敏性休克(1)

2.5 ADRs 的治疗与预后 14 例患者经停药及对对症治疗处理后症状均好转或痊愈。其中 1 例过敏性休克患者给予地塞米松、肾上腺素、甲泼尼松龙、去甲肾上腺素、奥美拉唑、异丙嗪、葡萄糖酸钙、吠塞米等抢救治疗后,患者血压已近正常,神志清楚,生命体征恢复^[5]。1 例患者腹部出现瘙痒性红斑丘疹和斑块患者给予局部类固醇(未提及具体药物)处理,症状好转^[8]。1 例肿瘤加速生长患者因年龄较大未行辅助化疗^[10]。其余患者均停用特立帕肽,未作特殊处理。具体情况见表 5。

2.6 药物再暴露 14 例患者经治疗或停药后,1 例(7.14%)无症状短暂性低血压患者继续使用特立帕肽^[4],未出现不可耐受的 ADRs;其余患者均未再次使用特立帕肽。具体情况见表 5。

3 讨论

特立帕肽是 2002 年第一个被美国 FDA 批准用于治疗骨质疏松症的促骨形成药,2011 年又被国家食品药品监督管理局批准用于绝经后严重骨质疏松。随着其在骨质疏松骨折高风险人群中应用的越来越广泛,帮助众多骨质疏松患者改善了生活质量,但特立帕肽在中国上市不到 10 年,其安全性还有待进一步验证,故有必要加强其 ADRs 监测与分析。

3.1 特立帕肽致 ADRs 的特点 从易发人群来看,女性(85.71%)和 60 岁以上(78.57%)老年人占比较高,多数患者合并多种基础疾病,其中女性占比较高与该药目前适应证倾向人群所致。老年人生理功能减退,导致药物的药效学和药动学发生改变,对药物的耐受度较差,结合多药联用的情况,极

易发生特立帕肽相关 ADRs,提示我们要加强老年人使用该药 ADRs 监测。

从发生时间来看,21.43%的患者在使用特立帕肽后 30 min 内发生 ADRs,分别是心动过速、过敏性休克、短暂性低血压,因此,特立帕肽用药后 30 min 内应加强药学监护,尤其需重点关注患者是否发生过过敏性休克,必要时应做好应急措施。57.14%的患者 ADR 发生在 1~6 个月,提示我们应告知患者在使用该药后,6 个月内需关注自身情况,发生特立帕肽相关 ADRs 应根据实际情况进行停药处理并及时就医。

从累及系统来看,前 3 位为皮肤及附件损害、肌肉骨骼系统损害、生化指标异常。提示我们注射特立帕肽后应关注患者皮肤、骨骼、肌肉可能出现的异常情况,生化指标异常可能存在碱性磷酸酶升高、转氨酶升高、血钙升高等,出现可疑 ADRs 时应及时监测患者生化指标。

3.2 特立帕肽致 ADRs 的可能机制 从体内代谢方面来看,特立帕肽为甲状旁腺类似物,可调节钙磷代谢。当体内钙缺乏时,注射该药可使血钙浓度瞬间升高,出现一过性血钙升高,通常在 16 h 后消退^[3]。本文提及的持续性血钙过多,为特立帕肽罕见 ADRs,具体机制有待进一步深入系统分析。同时钙代谢的改变可引发心动过速,研究案例患者用药前发生的心脏结构变化,也可能是发生心律失常的基础。使用特立帕肽后 3 例患者均出现了 β 胶原降解产物(β -CTX)、总 I 型胶原氨基端延长肽(PINP)、骨钙素(OC)、血钙及尿酸的升高,可加快骨代谢速度^[13]、降低体内维生素 D 含量^[14],这可能是导致下肢肌肉痛性痉挛的原因。另外 2 例患者出现的皮肤钙质沉着也与钙沉积增加相关。这在自身免疫性疾病患者中尤其明显,因为他们容易产生钙质沉着^[15]。有观点认为与钙结合、氨基酸/Y 羧酸谷氨酸、细胞凋亡和钙流入增加相关^[15]。此外,肌肉功能障碍、肾脏磷酸清除率降低以及引起这些改变的药物也可引起钙化^[15]。非尿毒症钙化(NUC)是一种罕见的高死亡率疾病。1 例患者使用特立帕肽后迅速发病,停用后迅速好转,尽管多种潜在促进因素(糖皮质激素治疗、华法林使用、结缔组织疾病和潜在凝血障碍)持续存在,强调了甲状旁腺激素在钙化反应发展中的病理生理学重要性。另外,碱性磷酸酶(ALP)升高可能与静止的成骨细胞过度激活从而分泌大量的骨源性 ALP 所致。

从药物相互作用方面来看,众所周知,红曲米可能会导致急性肝损伤^[16]。纳入本研究的病例根

表 5 不良反应文献报道统计表(按报道时间排序)

Tab 5 Statistical table of ADR case reports(sequence of reporting time)

序号	报道年份	国家	用药剂量	ADR	潜伏时间	临床表现	处置	转归	药物再暴露情况
1 ^[2]	2014	美国	20 $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$	非尿毒症钙化	2 个月	双侧小腿红斑结节性疼痛性病变,组织学检查显示皮下脂肪钙化、脂肪坏死以及小血管内侧钙化。	停药	停药后,病灶开始持续改善,在随后的 8 个月有所缓解。	未再使用
2 ^[3]	2014	美国	20 $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$	高钙血症	5 个月	口渴便秘和恶心加重,血钙 13.8 $\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ 。	停药	在之后的随访中血钙持续正常	未再使用
3 ^[4]	2015	日本	56.5 $\mu\text{g}\cdot\text{W}^{-1}$	无症状短暂性低血压	30 min	收缩压均较注射前降低,心率随时间推移而增加。	观察,未予特殊处理	随访 1 年未出现新的不良反应	继续使用
4 ^[5]	2015	中国	20 $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$	过敏性休克	10 min	胸闷,呼吸困难,面部水肿,四肢湿冷,意识不清,全身性荨麻疹。呼唤不应,BP50/30 mmHg。	地塞米松、肾上腺素、甲泼尼松龙、去甲肾上腺素、奥美拉唑、异丙嗪、葡萄糖酸钙、呋塞米	抢救治疗后患者血压已近正常,神志清楚,生命体征恢复。	未再使用
5 ^[6]	2015	中国	20 $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$	臀部和大腿痉挛性疼痛	5 个月	双侧臀部和右大腿痉挛性疼痛,每次疼痛持续时间 1~2 min,每日发作 2~3 次,体位改变可以诱发。	停药	停药后疼痛逐渐缓解,但缓解速度较慢,停药 4 个月后感下肢中度疼痛。	未再使用
6 ^[6]	2015	中国	20 $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$	臀部和右大腿痉挛性疼痛	4 个月	右侧臀部和右大腿外侧酸痛伴小腿内侧疼痛,足拇指关节红肿,疼痛呈持续性,无明显肌肉痉挛感。	停药	停药后疼痛缓解较慢,停药 5 个月后感下肢疼痛。	未再使用
7 ^[6]	2015	中国	20 $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$	臀部和右大腿痉挛性疼痛	5 个月	右侧臀部和右大腿外侧酸痛伴小腿内侧痉挛性疼痛,疼痛持续时间较长,走路可以诱发。	停药	停药后疼痛缓解不明显,停药 8 个月后感下肢明显疼痛。	未再使用
8 ^[7]	2016	哥伦比亚	未提及	皮肤钙质沉着	9 个月	左臀部皮肤钙质沉着	停药	未出现新的病变	未再使用
9 ^[7]	2016	哥伦比亚	未提及	皮肤钙质沉着加重	6 个月	右膝钙质沉着加重	停药	随访 6 个月临床症状稳定	未再使用
10 ^[8]	2016	美国	未提及	瘙痒性红斑丘疹和斑块	1 个月	腹部注射部位周围出现多处瘙痒性红斑丘疹和斑块。皮肤活检显示轻度海绵状病变和浅表静脉周围淋巴细胞浸润并有少量嗜酸性粒细胞。	局部类固醇对症治疗	对症处理后明显改善,未出现新的症状。	未再使用
11 ^[9]	2018	美国	未提及	心动过速	立即	自感胸膜下疼痛和心悸。行走后 5~10 min 症状消失,休息时症状持续时间更长。在起搏器检查中发现有间歇性的房性心动过速,1:1 传导,偶有房室传导阻滞。	停药	停药后患者症状明显减轻	未再使用
12 ^[10]	2020	日本	20 $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$	加速原有肿瘤生长	2 个月	右大腿异常肿胀,周长约是左大腿的两倍,右膝活动受限,MRI 显示股骨周围有软组织肿块,经穿刺活检诊断为高级别恶性间质骨肿瘤。	停药	患者因年龄较大未行辅助化疗,预后未提及。	未再使用
13 ^[11]	2020	伊朗	20 $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$	碱性磷酸酶极高	7 个月	全身骨痛,ALP 升高至 6 480 UA。全身骨扫描显示弥漫性骨摄取增加。	停药	停药后 2 个月,临床和实验室检查结果恢复正常。	未再使用
14 ^[12]	2020	英国	20 $\mu\text{g}\cdot\text{d}^{-1}$	转氨酶升高	5 个月	突发腹痛,血清肝酶升高:谷丙转氨酶(ALT)176 $\text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$ 、谷草转氨酶(AST)131 $\text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$ 、谷氨酰转肽酶(GGT)19 $\text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$;停用红曲米膳食补充剂,继续使用特立帕肽 1 个月但肝酶水平继续升高:ALT238 $\text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$,AST148 $\text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$,GGT24 $\text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$ 。	停药	停药几个月后,转氨酶指标恢复到基线。	未再使用

据概率量表进行的因果关系评估,并结合停用特立帕肽后转氨酶水平逐步恢复的现象,不排除特立帕肽是发生转氨酶升高的主要原因,也可能是特立帕肽与红曲米的相互作用导致了转氨酶的升高。相关研究认为特立帕肽所致低血压可能与血管平滑肌舒张作用及伴有脉搏增加有关^[17-18]。本例中的短暂性低血压反应可能是多种降压药的反应或降压药与特立帕肽药物相互作用的结果^[19],提示我们考虑降压药物与特立帕肽相互作用的必要性。

特立帕肽作为一种大分子肽类制剂,可作为抗原物质进入体内,刺激免疫系统而导致皮肤黏膜组织充血水肿,也可与血浆蛋白结合引起异性蛋白反应从而导致系统性过敏反应。从发病和临床角度考虑,湿疹性皮炎可能与迟发型超敏反应有关,且大多数报道与皮下注射肝素相关^[20]。研究认为与主要组织相容性复合体(MHC)依赖途径中的药物特异性 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞相关^[21]。先前有研究表明,特立帕肽增加大鼠骨肉瘤的风险^[22]。本研究也提示特立帕肽可加速老年患者已存在的恶性肿瘤的生长。提示我们已患有肿瘤或肿瘤患病风险高的患者,使用该药可能会导致肿瘤的加速生长,用药前应进行风险与获益的评估。

3.3 特立帕肽致 ADRs 的治疗 使用特立帕肽发生 ADRs 的大部分患者经停药及对症治疗症状好转或痊愈。仅短暂性低血压的患者可不予特殊处理,继续使用药物,进一步观察随访;发生高钙血症后可减少补钙或将特立帕肽的剂量从每日 1 次调整为隔天 1 次^[23]。同时注意监测血清钙水平,合理制定随访计划;系统性过敏反应需立即停药,给予鼻导管吸氧,心电监护,给予患者对症治疗密切观察病情变化;发生红斑丘疹停药后给予类固醇类药物局部对症处理即可;轻度、短暂的下肢疼痛,可继续使用药物,或改为隔日使用,或短期使用非甾体抗炎药物,疼痛可缓解。而对于 3 个月后出现的逐渐加重的下肢肌肉痛性痉挛患者,需停药,否则难以缓解。

3.4 特立帕肽致 ADRs 的预防 熟悉特立帕肽可能引起的不良反应及应对措施,用药后应保持高度警惕,尤其需重视严重不良反应(过敏性休克、低血压、心动过速等),在用药前详尽询问药物过敏史和药物过敏试验^[24];严格掌握用药的适应证和用药剂量,尽量单独用药,并从小剂量开始;在用药后 30 min 内密切观察,一旦发生 ADRs 及时进行救治。老年人对该药的敏感性可能更高,故用药时更应仔细谨慎。警惕高风险人群(中老年女性、有肿瘤病

史患者、过敏体质者、心血管风险人群等)潜在的药物不良反应发生,为患者制定个体化、精细化的用药治疗方案。

特立帕肽可能发生的新的不良反应(非尿毒症钙化、皮肤钙质沉着、加速肿瘤生长、转氨酶升高等),提前进行预防,在使用特立帕肽的前 6 个月,应加强药学监护,及时发现和合理治疗。

4 小结

特立帕肽作为一种新型抗骨质疏松药物,现已广泛应用于临床,为临床治疗骨质疏松提供了新方向和新理念,但其治疗过程中的不良反应不容忽视。本文收录的 ADRs 涉及全身多个系统,其中多个 ADRs 说明书未提及,因此临床用药过程中应加强特立帕肽使用后的药学监护,特别关注重点人群,谨防 ADRs 发生。未来随着特立帕肽适应证人群进一步扩大,更多不良反应临床数据需要被发现和收集,鉴于药物在上市前的临床试验在监测罕见 ADRs 方面具有一定的局限性,临床使用时应注意发现该药的罕见 ADRs,尤其药物与药物/食物之间的相互作用导致的 ADRs 也需要被发现和进一步研究探讨。

参考文献:

- [1] Eastell R, Rosen CJ, Black DM, *et al.* Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(5): 1595-1622.
- [2] Spanakis EK, Sellmeyer DE. Nonuremic calciphylaxis precipitated by teriparatide [rhPTH(1-34)] therapy in the setting of chronic warfarin and glucocorticoid treatment[J]. *Osteoporos Int*, 2014, 25(4): 1411-1414.
- [3] Thiruchelvan N, Randhawa J, Sadiek H, *et al.* Teriparatide induced delayed persistent hypercalcemia[J]. *Case Rep Endocrinol*, 2014, 2014: 802473.
- [4] Enishi T, Uemura H, Katoh S, *et al.* Transient severe hypotension with once-weekly subcutaneous injection of teriparatide in osteoporotic patient: a case report and insight for the drug interaction between hypotensive agents and teriparatide[J]. *J Med Invest*, 2015, 62(1/2): 93-96.
- [5] Cai Y. Teriparatide leading to anaphylaxis: one case report[J]. *Pharm Clin Res(药学与临床研究)*, 2015, 23(6): 601.
- [6] Bian PD, Pan HH. Leg muscle cramps induced by teriparatide in three osteoporosis women[J]. *Chin J New Drugs Clin Remedies(中国新药与临床杂志)*, 2015, 34(1): 77-78.
- [7] Echeverri AF, Ospina FE, Cañas CA, *et al.* Worsening of calcinosis cutis with teriparatide treatment in two osteoporotic patients[J]. *Br J Dermatol*, 2016, 175(5): 1049-1051.
- [8] Chu H, Kim DS. Eczematous dermatitis due to subcutaneous teriparatide injection[J]. *Endocrine*, 2016, 52(2): 395-396.
- [9] Ziffra JB Jr, Olshansky B. Teriparatide-induced atrial tachycardia[J]. *BMJ Case Rep*, 2018, 2018: bcr-2017-223035.
- [10] Ogawa T, Ohshika S, Yanagisawa M, *et al.* Teriparatide may accelerate the growth of a pre-existing malignant tumor in an

elderly patient with osteoporosis: a case report [J]. *Mol Clin Oncol*, 2020, 12(2): 144-147.

- [11] Javinani A, Aghaei Meybodi HR, Kavosi H. Extremely elevated serum alkaline phosphatase level upon treatment with teriparatide: a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2020, 14(1): 87.
- [12] Pappalardo F, Fantini L, Caruso V. Elevation of transaminases associated with teriparatide treatment: a case report [J]. *Eur J Hosp Pharm*, 2020; ejhpharm-ejhp2020-002293.
- [13] Shiraki M, Sugimoto T, Nakamura T. Effects of a single injection of teriparatide on bone turnover markers in postmenopausal women [J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(1): 219-226.
- [14] Cosman F, Dawson-Hughes B, Wan X, *et al.* Changes in vitamin D metabolites during teriparatide treatment [J]. *Bone*, 2012, 50(6): 1368-1371.
- [15] Boulman N, Slobodin G, Rozenbaum M, *et al.* Calcinosi in rheumatic diseases [J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2005, 34(6): 805-812.
- [16] Raschi E, Girardi A, Poluzzi E, *et al.* Adverse events to food supplements containing red yeast rice: comparative analysis of FAERS and CAERS reporting systems [J]. *Drug Saf*, 2018, 41(8): 745-752.
- [17] Mok LL, Nickols GA, Thompson JC, *et al.* Parathyroid hormone as a smooth muscle relaxant [J]. *Endocr Rev*, 1989, 10

(4): 420-436.

- [18] Care AD, Abbas SK, Harmeyer J, *et al.* The relaxant effects of parathyroid hormone (1-34) and parathyroid hormone-related protein (1-34) on ovine reticulo-ruminal smooth muscle *in vivo* [J]. *Exp Physiol*, 1999, 84(4): 665-675.
- [19] Elliott WJ. Drug interactions and drugs that affect blood pressure [J]. *J Clin hypertension*, 2006, 8(10): 731-737.
- [20] White JM, Munn SE, Seet JE, *et al.* Eczema-like plaques secondary to enoxaparin [J]. *Contact Dermat*, 2006, 54(1): 18-20.
- [21] Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions - new concepts [J]. *Clin Exp Allergy*, 2007, 37(7): 989-999.
- [22] Vahle JL, Long GG, Sandusky G, *et al.* Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH(1-34)] are dependent on duration of treatment and dose [J]. *Toxicol Pathol*, 2004, 32(4): 426-438.
- [23] Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(9): 905-916.
- [24] Li GQ, Liu QB. Study on allergic and immunogenicity of domestic produced teriparatide for injection [J]. *China Mod Med (中国当代医药)*, 2013, 20(26): 7-9.

[收稿日期] 2021-01-21

(上接第 1248 页)

- [10] Dalvin LA, Starr MR, AbouChehade JE, *et al.* Association of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy with risk of stroke, myocardial infarction, and death in patients with exudative age-related macular degeneration [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2019, 137(5): 483-490.
- [11] Morshedi RG, Ricca AM, Wirostko BM. Ocular hypertension following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy: review of the literature and possible role of nitric oxide [J]. *J Glaucoma*, 2016, 25(3): 291-300.
- [12] Fischer C, Schäfer K, Dschietzig T, *et al.* Analysis of cardiovascular diseases after the up-load phase with intravitreal ranibizumab and bevacizumab in patients with exudative age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmologe*, 2016, 113(7): 589-595.
- [13] Porta M, Striglia E. Intravitreal anti-VEGF agents and cardiovascular risk [J]. *Intern Emerg Med*, 2020, 15(2): 199-210.
- [14] Gupta A, Sun JK, Silva PS. Complications of intravitreal in-

jections in patients with diabetes [J]. *Semin Ophthalmol*, 2018, 33(1): 42-50.

- [15] Lou LX, Tu YM, Zhang LH, *et al.* Intravitreal injection of vascular endothelial growth factor inhibitors on renal damage in patients with diabetes [J]. *Chin J Nephrol Dial Transplant (肾脏病与透析肾移植杂志)*, 2020, 29(1): 14-19.
- [16] Cheungpasitporn W, Chebib FT, Cornell LD, *et al.* Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy may induce proteinuria and antibody mediated injury in renal allografts [J]. *Transplantation*, 2015, 99(11): 2382-2386.
- [17] Hanna RM, Barsoum M, Arman F, *et al.* Nephrotoxicity induced by intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors: emerging evidence [J]. *Kidney Int*, 2019, 96(3): 572-580.
- [18] Wu B, Wu FB, Tian FY, *et al.* Datamining and analysis of alpha-1 receptor antagonists related adverse events of sexual dysfunctions based on FAERS [J]. *Chin J Hosp Pharm (中国医院药理学杂志)*, 2020, 40(14): 1560-1564.

[收稿日期] 2021-01-19