

· 论 著 ·

41例瑞格列奈致不良反应的文献分析

卫晋菲, 周亮*, 王晓青, 王心慧, 张鑫, 王明媚

(解放军总医院第一附属医院药剂药理科, 北京 100048)

【摘要】 目的: 探讨瑞格列奈不良反应发生的一般规律, 为临床合理用药提供参考。**方法:** 检索 PubMed、Medline、Embase、VIP、万方等数据库, 对搜集到的 41 例瑞格列奈致不良反应的文献报道进行统计分析。**结果:** 瑞格列奈致代谢和营养障碍 25 例 (60.97%); 肝胆系统损害 6 例 (14.63%); 皮肤及其附件损害 4 例 (9.76%); 视觉损害 3 例 (7.32%); 中枢及外周神经系统损害 1 例 (2.44%); 心血管系统损害 1 例 (2.44%); 心外血管损害 1 例 (2.44%)。其不良反应从用药后 1 h 到数月后均可发生, 大部分发生于 72 h 内。**结论:** 临床应重视瑞格列奈的不良反应, 以确保安全用药。

【关键词】 瑞格列奈; 合理用药; 不良反应

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)06-0011-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.06.003

Literature Analysis on 41 Cases of Adverse Drug Reactions Induced by Repaglinide

WEI Jin-fei, ZHOU Liang*, WANG Xiao-qing, WANG Xin-hui, ZHANG Xin, WANG Ming-mei

(First Hospital Affiliated to General Hospital of PLA, Bei jing 100048, China)

【Abstract】 Objective: To discuss the relevant factors of the adverse drug reaction (ADR) induced by repaglinide, and provide the scientific reference for the safe and rational use in the clinic. **Methods:** 41 cases of ADRs induced by repaglinide were retrospectively analyzed, which were collected from PubMed, Medline, Embase, VIP and Wanfang databases. **Results:** There were 25 cases of metabolic and nutritional disorders caused by repaglinide (60.97%); 6 cases of liver and biliary system disorders (14.63%); 4 cases of skin and appendages disorders (9.76%); 3 cases of vision disorders (7.32%); 1 cases of central and peripheral nervous system disorders (2.44%); 1 cases of cardiovascular disorders (2.44%); 1 cases of vascular (extracardiac) disorders (2.44%). The ADRs of repaglinide can occur from 1 hour after administration to a few months later. The majority of adverse reactions occurs within 72 hours. **Conclusion:** Great importance should be paid to ADRs of repaglinide in order to ensure safety of drug use in clinic.

【Keywords】 repaglinide; Rational drug use; Adverse reactions

瑞格列奈是一种新型餐时血糖调节剂, 是格列奈类家族中最早上市的一种非磺脲类口服胰岛素促泌剂, 能有效改善胰岛素分泌缺陷 (尤其是 I 相分泌缺失, II 相分泌延迟^[1]), 在进餐时间服用能快速刺激胰岛素分泌, 并及时纠正异常胰岛素分泌模式, 为 2 型糖尿病 (T2DM) 的治疗提供

了一个新的方向。近年来, 由于瑞格列奈的作用优势, 被广泛应用于临床, 一些罕见、严重的不良反应 (ADR) 也逐渐被发现并报道。为此, 笔者通过文献检索, 对瑞格列奈的 ADR 进行了统计分析, 探讨其不良反应发生的规律和特点, 以供临床参考。

[收稿日期] 2015-07-24

[基金项目] “十二五”国家科技支撑计划课题项目“安全合理用药评价和干预技术研究与应用” (2013BAI06B04)

[作者简介] 卫晋菲, 女, 本科, 药师; 研究方向: 临床药学; E-mail: weijinfei060@hotmail.com

[通信作者] *周亮, 女, 本科, 副主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010)66867083; E-mail: zhoul304@163.com

1 资料与方法

1.1 资料来源

全面检索 PubMed、Medline、Embase、VIP、万方等国内、外数据库中有关瑞格列奈致 ADR 的个案报道, 进行统计分析。

1.2 方法

1.2.1 检索方法 中文数据库以“瑞格列奈”、“孚来迪”、“诺和龙”、“不良反应”为关键词进行检索; 英文数据库以“repaglinide”、“prandin”、“NovoNorm”、“adverse reactions”为关键词进行检索。

1.2.2 观察指标 采用回顾性研究方法^[2], 世界卫生组织(WHO)药品不良反应术语集的规定进行分类, 对报告中患者的年龄、性别、不良反应出现时间、药物使用情况、不良反应类型及临床表现进行汇总并分析。

1.2.3 统计分析 建立 Excel 数据库, 安排两名研究人员对上述 41 例瑞格列奈所致 ADR 报道的信息进行整理和归纳, 主要包括患者基线情况、用药情况、不良反应发生情况等, 最后由两名研究人员对录入的数据信息进行交叉核对。对所涉及的统计学数据, 采用 SPSS19.0 进行分析, 统计推断的方法为 χ^2 检验。

2 结果

2.1 患者年龄与性别分布

经过筛重、剔除重复发表及病例报道过于简单的文献后, 共纳入文献 26 篇^[3-28], 涉及个案病例 41 例。发生 ADR 的 41 例患者中, 男性 22 例 (53.66%), 女性 19 例 (46.34%), 男性与女性 ADR 发生率差异无统计学意义 ($\chi^2=1.770$, $P>0.05$)。ADR 发生年龄最小为 16 岁, 最大为 90 岁, 平均年龄 53 岁。60 岁以上的患者 ADR 比例较高, 达到 78.05%。见表 1。

2.2 患者发生 ADR 的时间分布

41 例患者中, 绝大多数 ADR 的发生在 72 h 内

表 1 瑞格列奈致 ADR 的年龄及性别分布 [例数 (%)]

年龄 (岁)	男 (例)	女 (例)	合计
≤ 40	1 (2.43)	1 (2.43)	2 (4.88)
40 ~ 60	4 (9.76)	3 (7.32)	7 (17.07)
60 ~ 80	13 (3.17)	14 (3.41)	27 (65.85)
≥ 80	4 (9.76)	1 (2.43)	5 (12.20)
合计	22(53.66)	19(46.34)	41(100.00)

(60.98%)。其中代谢和营养障碍的 ADR 在各个时间段内均有发生; 皮肤及其附件损害、视觉损害和中枢及外周神经系统损害的 ADR 大部分发生于 24 h 内; 肝胆系统损害、心血管系统损害和心外血管系统损害的 ADR 均发生在 72 h 后 (1 例发生于 2 周后, 2 例发生于 1 个月后, 5 例发生于 2 个月后)。见表 2。

2.3 瑞格列奈的用法用量

发生 ADR 的 41 例患者, 均为口服给药。19 例单次给药剂量为 0.5mg, 11 例单次给药剂量为 1.0 mg, 3 例给药剂量为 2.0 mg; 27 例给药频次为 tid, 6 例为 bid; 其余患者给药剂量及频次不详。

2.4 瑞格列奈致 ADR 的类型及临床表现

由瑞格列奈导致的 41 例 ADR, 临床表现复杂多样, 且累及多个系统 / 器官。其中, 代谢及营养障碍的 ADR (主要表现为低血糖) 所占比例最大 (60.97%)。此外还涉及肝胆系统, 皮肤及其附件、视觉系统、中枢及外周神经系统、血管系统及心外血管系统的 ADR。其中 1 例患者因高龄 (90 岁), 低血糖昏迷后, 出现大脑不可逆的损伤, 最终成为植物人。见表 3。

表 2 瑞格列奈致 ADR 的时间分布

ADR 出现的时间 (h)	累及系统 / 器官 (例数)	例数 (%)
≤ 24	代谢及营养障碍 (7)、皮肤及其附件损害 (2)、视觉损害 (3)、中枢及外周神经系统损害 (1)	13(31.71)
24 ~ 48	代谢及营养障碍 (11)	11(26.83)
48 ~ 72	代谢及营养障碍 (2)	2(4.88)
≥ 72	代谢及营养障碍 (5)、肝胆系统损害 (6)、心血管系统损害 (1)、心外血管系统损害 (1)、皮肤及其附件损害 (2)	15(36.59)
合计		41(100.00)

表 3 瑞格列奈致 ADR 累及系统 / 器官及主要临床表现

累及系统 / 器官	临床表现	例数 (%)
代谢和营养障碍	低血糖、低血糖昏迷	25(60.97)
肝胆系统	肝损害、急性肝损伤、淤胆型肝炎	6(14.63)
皮肤及其附件	皮疹、瘙痒	4(9.76)
视觉系统	视觉异常	3(7.32)
中枢及外周神经系统	头晕、头痛	1(2.44)
心血管系统	心电图异常、频发室性早搏	1(2.44)
心外血管系统	过敏性紫癜	1(2.44)
合计		41(100.00)

3 讨论

3.1 ADR 发生与患者因素

在瑞格列奈引发的41例ADR中,男性患者(53.66%)和女性患者的比例(46.34%)相当,差异无统计学意义($P = 0.622$),提示瑞格列奈引起的ADR与性别无关。其中,60岁以上的患者32例,占78.05%,提示老年患者服用瑞格列奈后,更容易发生ADR,这主要是由于老年患者身体各器官功能减弱、代谢功能下降、免疫力低下,最终导致ADR的比例较年轻人高。此外,老年人由于记忆力减退忘记服药或者由于情绪影响造成漏服药,也是导致ADR发生的一大诱因。肝、肾功能不全的患者(11例,26.8%)会导致药物排泄减少,使药物在体内引起蓄积,更容易导致ADR的发生。

3.2 ADR 发生与时间因素

瑞格列奈ADR的发生时间从用药后1h到用药后数月均有体现。特别是用药初期的72h内,由于发生率较高,应高度重视,对患者的情况应予以密切观察,特别是出现严重低血糖或低血糖昏迷等严重的ADR,如果抢救不及时,会导致脑神经元的凋亡^[29],最终引起不可逆的脑损伤^[30-31]。此外,由于T2DM是一种慢性疾病,长期用药导致的ADR(肝损伤、心电图异常、早搏等)在短期内难以观察到,因此很容易被忽视。此次分析的个案报道中,有7例患者是在用药数周或数月后发生了相关ADR。提示临床医生引起高度重视。

3.3 ADR 发生与用药情况

瑞格列奈的服用剂量应因人而异,从而使血糖得到最佳控制。推荐起始剂量为0.5mg,最大的推荐单次剂量为4mg。41例发生ADR的患者中,最大单次剂量均未超过4mg。其中4例患者的初始剂量较高(3例为2.0mg,1例为4mg)。瑞格列奈起效快,达峰时间短,初始剂量过高,容易使患者出现不耐受的情况,提示服用瑞格列奈应从低剂量开始。9例患者在使用瑞格列奈前,一直服用磺脲类降糖药物进行治疗。长期使用磺脲类药物会对胰岛 β 细胞功能有抑制作用, β 细胞的逐渐耗竭会使得患者对药物的敏感性降低^[32],从而增加了患者ADR的发生。6例患者在使用瑞格列奈治疗的同时,联合应用了二甲双胍。其中,致视觉异

常1例;心电图异常、频发室性早搏1例;无症状低血糖1例;皮疹2例;过敏性紫癜1例。并未见联合二甲双胍加重肝损害的报道,这可能与二甲双胍不经肝脏代谢有关^[33]。

3.4 ADR 发生与临床表现

从个案病例报道可见,瑞格列奈所发生的ADR反应临床表现复杂多样,且累及多个系统一器官。其中以低血糖反应的比例(60.97%)最高,严重可导致低血糖昏迷。严重低血糖反应(血糖降至2.8mmol/L)12例,均有不同程度的神经精神症状。其中,出现低血糖昏迷的有5例。提示临床医生应当在用药时把握好剂量和患者的具体情况,如:用药前仔细检查血糖,谨慎选择用药剂量;严格其进餐时间、进餐量,按规律进餐服药,尽量避免情绪影响造成漏服。一旦发生严重低血糖反应,能迅速识别,并根据患者的具体情况输注葡萄糖溶液。调查中,有6例患者出现肝方面的损伤,这可能与患者体内的P450(CYP3A4)酶系活性减低、肝脏减毒和代谢功能下降有关。提示医生在用药过程中应定期检查患者的肝功是否异常,必要时应给予保肝措施。瑞格列奈引起的过敏反应主要表现为皮疹、瘙痒,这种情况除患者的特异质因素外,很可能与其抗原性(分子量大或具有苯核或嘧啶核的药物)有关,因此临床医生在用药时,应注意患者皮肤的异常变化。一经发现,立即采取停药、抗过敏治疗。其他的ADR,如头晕、头胀及视觉异常可能与用药后血糖水平改变有关,一般经过剂量调整期会逐渐改善,确系不能耐受者进行停药处理。一些比较罕见的ADR,如频发室性早搏、心电图异常等,可能与患者特异体质有关。值得注意的是,这种情况的表现很容易与糖尿病并发心血管疾病混淆,因此临床医生在治疗过程中不应忽视,以免贻误病情。

综上所述,由瑞格列奈引起的ADR与很多因素有关,临床医生用药时,应要严格把握用药时间,用药剂量,根据不同人群应实现个体化给药,并密切关注患者相关的生理指标(血糖、肝功等),尽量避免ADR的发生。

本次分析所涉及的ADR,大部分在说明书中有明确的表述。代谢及营养障碍属于常见的

ADR, 发生率最高(60.97%)。其他 ADR, 近些年也逐渐被发现并报道, 主要涉及罕见(心血管系统)ADR(2.44%)、非常罕见(肝胆系统、视觉系统)ADR(21.45%)、未知(皮肤及其附件)ADR(9.76%)以及在说明书中并未提到的(中枢及外周神经系统、心外血管系统)ADR(4.88%)。提示临床医生在关注常见 ADR 的同时, 对这些罕见、极为罕见或是说明书中未提到的 ADR 也应引起高度重视。

【参考文献】

- [1] Owens D R, Luzio S D, Coates P A. Insulin secretion and sensitivity in newly diagnosed NIDDM Caucasians in the UK [J]. Diabet Med, 1996, 13(9): S19-S24.
- [2] 刘忠华, 周冰. 22 例利多卡因致严重不良反应文献分析 [J]. 临床药物治疗杂志, 2011, 9(6):53-55.
- [3] Mennecart M, Mondon K, Malherbe C, et al. Delayed hypoglycemia induced by repaglinide in after elderly adult with diabetes mellitus[J]. December, 2014, 62(12): 2460-2462.
- [4] Hirshberg B, Monica M C, Pucino F, et al. Repaglinide-induced factitious hypoglycemia[J]. J Clin Endocr Metab, 2001, 86(2): 475-477.
- [5] Khamaisi M, Leitersdorf E. Severe hypoglycemia from clarithromycin-repaglinide drug interaction[J]. Pharmacotherapy, 2008, 28(5): 682-684.
- [6] Fasano C J, Rowden A K. Successful treatment of repaglinide-induced hypoglycemia with octreotide[J]. Am J Emerg Med, 2009, 27(6): 756.e3-756.e4.
- [7] IT, Sheu W H, Lin S Y. Hypoglycemia probably due to accidental intake of repaglinide[J]. Chang Gung Med J, 2002, 25(11): 783-785.
- [8] 蔡燕军, 吴国富. 瑞格列奈致反复低血糖一例 [J]. 现代实用医学, 2003, 15(12):733.
- [9] 陈惠玲, 张志叶, 杨彦彪, 等. 瑞格列奈引起无症状性低血糖 1 例 [J]. 临床合理用药, 2015, 8(1):123-124.
- [10] 李东晖, 朱爱华. 瑞格列奈引起低血糖导致昏迷 1 例 [J]. 中国新药杂志, 2007, 16(7):569.
- [11] 袁红丽. 瑞格列奈致低血糖昏迷 1 例报告 [J]. 华北煤炭医学院学报, 2003, 5(2):247.
- [12] 张人玲, 齐颖. 1 例甲状腺功能减退患者出现瑞格列奈相关非典型低血糖 [J]. 药物不良反应杂志, 2010, 12(3):221.
- [13] 王晶, 张克英. 瑞格列奈致老年低血糖昏迷 2 例 [J]. 实用医药杂志, 2005, 22(11):1030.
- [14] 吴国富, 蔡燕军. 瑞格列奈致反复低血糖 3 例 [J]. 浙江临床医学, 2005, 7(2):121-123.
- [15] 余桂翔, 黄胜立. 瑞格列奈致老年糖尿病患者严重低血糖 8 例分析 [J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 12(21):1703-1704.
- [16] Nan D N, Hernández J L, Marta FA MD, et al. Acute Hepatotoxicity caused by repaglinide[J]. Ann Intern Med, 2004, 141(10):823.
- [17] 李学庆, 索丽霞, 邵亚军, 等. 瑞格列奈致肝损伤 3 例 [J]. 药物不良反应杂志, 2009, 11(3):206-207.
- [18] Jaiswal S, Mehta R, Musuku M, et al. Repaglinide induced acute hepatotoxicity[J]. J Nepal Med Assoc, 2009, 48(174): 162-164.
- [19] Garcia F L, Borrás J, Verdu C, et al. Cholestatic hepatitis associated with repaglinide[J]. Diabetes Care, 2005, 28(2): 752-753.
- [20] Rojas P, Sánchez L, Santos A, et al. Hypersensitivity to repaglinide[J]. J Invest Allergol Clin Immunol, 2011, 21(3): 245-247.
- [21] 刘长胜, 范晓宇. 瑞格列奈致猩红热样药疹 1 例 [J]. 人民军医, 2013, 56(12):1381.
- [22] 余筱燕. 口服瑞格列奈片致过敏反应 1 例 [J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(3):756.
- [23] 梁岚. 口服瑞格列奈致过敏反应 1 例 [J]. 基层医学论坛, 2011, 15(25):855.
- [24] 陈红燕, 韩庆福, 姜珂, 等. 瑞格列奈片口服致头晕及头胀 1 例 [J]. 中国药业, 2014, 23(16):93.
- [25] 王峰, 韩文霞. 瑞格列奈致视觉异常 1 例 [J]. 药物流行病学杂志, 2002, 11(1):13.
- [26] 金飞. 瑞格列奈致视觉异常二例 [J]. 中国药物与临床, 2012, 12(7):847.
- [27] 王雪, 盖丽, 肖女, 等. 瑞格列奈引起频发室性早搏 1 例 [J]. 药物流行病学杂志, 2007, 16(1):56.
- [28] 郑礼仁, 周琳. 瑞格列奈致全身紫癜 1 例 [J]. 医药导报, 2009, 28(6):738.
- [29] Haces M L, Montiel T, Massieu L. Selective vulnerability of brain regions to oxidative stress in a non-coma model of insulin-induced hypoglycemia[J]. Neuroscience, 2010, 165(1): 28-38.
- [30] 戎小焕, 谢晓娜, 李菲, 等. 老年性糖尿病合并低血糖的临床研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(23):6832-6833.
- [31] 武秀玲, 韩忠奎. 糖尿病并发低血糖昏迷的病因分析 [J]. 安徽医药, 2011, 15(8): 1012-1013.
- [32] 徐世松. 口服抗糖尿病药的临床评价 [J]. 中国新药与临床杂志, 1998, 17(6):385-386.
- [33] 余继英, 何林, 吴正中. 盐酸二甲双胍的体内过程及临床应用 [J]. 职业卫生与病伤, 2002, 17(4):300-301.