

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1h到数月后均可发生, 大部分发生于72h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, Beijing 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: zhou1304@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 (31.17)	14 (34.41)	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，皮肤及其附体、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、头胀	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 1 h 到用药后数月均有体现。特别是用药初期的 72 h 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 0.5 mg, 最大的推荐单次剂量为 4 mg。41 例发生 ADR 的患者中, 最大单次剂量均未超过 4 mg。其中 4 例患者的初始剂量较高 (3 例为 2.0 mg, 1 例为 4 mg)。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—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] Menecart 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 Investig 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] 戎小煊, 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.