

## 达格列净致阴茎破溃合并念珠菌性龟头炎一例

谷宏伟, 海鑫\*

哈尔滨医科大学附属第一医院 药学部, 哈尔滨 150000

**【摘要】**报道1例男性患者因2型糖尿病使用达格列净致阴茎破溃和念珠菌性龟头炎。临床药师根据不良反应发生的时间和症状结合药物的使用情况,认为不良反应发生与药物使用存在合理的关联性,考虑达格列净导致患者发生不良反应,并建议改变治疗方案以及给予相关抗感染、抗真菌治疗。临床药师在药物治疗过程中进行全程药学监护,及时发现药物不良反应的发生,并给予正确的处置方案,保障患者的用药安全。

**【关键词】**达格列净; 阴茎破溃; 念珠菌性龟头炎; 药学监护

**【中图分类号】**R969.3

**【文献标识码】**B

**【文章编号】**1672-3384(2022)08-0086-03

**Doi:**10.3969/j.issn.1672-3384.2022.08.018

### Penis ulceration and candidal balanitis caused by Dapagliflozin: a case report

GU Hong-wei, Hai Xin\*

Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China

**【Abstract】**We report a male patient with penis ulceration and candidal balanitis caused by Dapagliflozin in type 2 diabetes mellitus. According to the time and symptoms of adverse drug reaction (ADR), clinical pharmacists believed that there was a reasonable correlation between the occurrence of adverse reactions and the use of drugs, considered that the Dapagliflozin caused adverse reactions, at the same time suggested changing the treatment regimen and giving relevant anti-infection and anti-fungal treatments. Clinical pharmacists should carry out whole-process pharmaceutical care during the drug treatment, timely detect the occurrence of adverse drug reactions, and give correct disposal plans to ensure the drug safety of patients.

**【Key words】**Dapagliflozin; penis ulceration; candidal balanitis; pharmaceutical care

钠-葡萄糖协同转运蛋白2(sodium-glucose co-transporter-2, SGLT-2)抑制剂作为一种新型的降糖药物,作用机制与其他类型降糖药物的增强胰岛素敏感性、促进胰岛素分泌等不同,主要通过抑制SGLT-2在肾脏的表达、减少肾脏近曲小管对葡萄糖的重吸收促使过量的葡萄糖从尿液排出,进而达到降低血糖目的<sup>[1]</sup>。

达格列净是SGLT-2抑制剂的代表药物,随着临床的广泛应用,与其相关的不良反应报告日益增多。与其他降糖药物不同的是达格列净常见的不良反应是易导致泌尿系统和生殖系统的感染。由于尿糖排出增加等原因,在使用达格列净治疗时,出现生殖泌

尿系统真菌感染的风险增高<sup>[2]</sup>,但以女性感染的报道居多,鲜有关于男性泌尿生殖系统感染的报道。本文报道1例男性使用达格列净时出现泌尿生殖系统的不良反应,并对其不良反应的机制进行分析,提出有效的处置建议,加强患者的用药监护。

### 1 病例介绍

患者,男,22岁,因“口干、多饮、多尿,持续1周”于2021年10月28日收入哈尔滨医科大学附属第一医院进行治疗。入院后体温36.4℃,心率81次,呼吸18次。糖化血红蛋白11.00%,空腹血糖14.99 mmol/L。体

基金项目:黑龙江省卫生厅课题(2019-018)

\*通信作者:海鑫,博士,主任药师、教授,研究方向:临床药学。E-mail:386432056@qq.com

质指数(body mass index, BMI) 33.51 kg/m<sup>2</sup>。诊断为2型糖尿病、胰岛素抵抗。入院后治疗方案为重组甘精胰岛素注射液10 u,睡前皮下注射;二甲双胍片0.5 g,三餐前口服;贝那鲁肽4 u,三餐前皮下注射。既往无药物过敏史及家族史。患者自发病以来精神、食欲可,大便正常,体温正常。空腹血糖10.37 mmol/L,餐后血糖12.37 mmol/L。10月31日为进一步降低血糖,开始早餐前口服达格列净5 mg。空腹血糖10.1 mmol/L,白细胞7.62×10<sup>9</sup>/L。11月2日,患者阴茎距龟头2 cm处出现红肿瘙痒症状,考虑为药物引起的不良反应,予患者重组甘精胰岛素注射液12 u,睡前皮下注射;二甲双胍片0.5 g,三餐前及睡前口服;达格列净服用2.5 mg,早餐前口服;嘱咐患者多饮水,注意患处清洁。空腹血糖8.1 mmol/L,白细胞8.62×10<sup>9</sup>/L。11月3日,患处出现破溃,嘱咐患者停用达格列净,并用生理盐水进行阴茎清洗,同时予左氧氟沙星0.5 g,每日1次,抗感染治疗。空腹血糖9.5 mmol/L,白细胞9.35×10<sup>9</sup>/L。11月4日,患者患处症状好转,龟头处红肿并伴有白色奶酪样分泌物,对分泌物进行真菌及念珠菌培养试验,培养结果为白色念珠菌。予外用硝酸咪康唑乳膏,早晚各1次。同时口服氟康唑150 mg,每日口服。降糖方案调整为重组甘精胰岛素注射液14 u,睡前皮下注射;二甲双胍片0.5 g,三餐及睡前口服;贝那鲁肽4 u。空腹血糖8.1 mmol/L,白细胞10.68×10<sup>9</sup>/L。11月6日,患者破溃处红肿缓解,龟头分泌物逐渐减少。空腹血糖7.7 mmol/L,白细胞9.18×10<sup>9</sup>/L。11月9日,龟头处分泌物消失,空腹血糖6.5 mmol/L,白细胞8.18×10<sup>9</sup>/L,患者出院。

## 2 药物不良反应与药物之间的关联性评价

根据国家药品不良反应监测中心制定的药品不良反应关联性评价标准<sup>[3]</sup>,对本例中达格列净进行不良反应关联性评价:①患者在使用达格列净后出现阴茎红肿破溃合并念珠菌性龟头炎等泌尿系感染相关症状,用药与药物不良反应发生具有时间关联性;②患者停用达格列净,并给予氟康唑抗感染治疗后,不良反应症状有所缓解并消失;③患者既往无相关病史,无导致该不良反应症状发生的因素;④住院期间,

使用其他降糖药物均未引起类似感染症状,在停药后继续其他药物治疗时,未出现相关症状;⑤达格列净说明书中指出其不良反应包括念珠菌性龟头炎、生殖器念珠菌病、男性生殖器感染、阴茎感染等。综上所述,患者使用达格列净与不良反应存在合理的时间顺序,且与已知不良反应类型相符,根据药品不良反应关联性评价标准,临床药师判定本例患者出现阴茎破溃合并念珠菌性龟头炎与达格列净的关联性为很可能。

## 3 讨论

### 3.1 达格列净引起阴茎破溃合并念珠菌性龟头炎的可能机制

糖尿病患者除高血糖及高血糖外,体液和细胞免疫功能也呈下降趋势,这是造成糖尿病患者感染易感性的因素<sup>[4]</sup>,感染是重要且常见的非血管类并发症之一<sup>[5]</sup>。2型糖尿病患者发生泌尿生殖系统感染的风险要高于正常人群。血糖控制不佳时,尿路生殖系统处于高糖状态,导致细菌或真菌对上皮细胞的黏附力增加。泌尿生殖系统的高血糖环境主要是由达格列净降糖机制决定的,该药使多余的葡萄糖从尿液中排出,增加尿糖的排泄,最终降低血液中葡萄糖的水平<sup>[6]</sup>,同时也造成了泌尿系统的高糖环境。达格列净常见的不良反应主要有泌尿生殖道感染<sup>[7-8]</sup>、排尿增加、血容量不足<sup>[9]</sup>等。尿糖为体内细菌和真菌的繁殖生长提供条件,成为尿路感染和生殖系统感染的危险因素。念珠菌属是人体最常见的病原菌,广泛寄殖在人体口腔及黏膜、皮肤表面,可以在健康男性的龟头与包皮定植,有学者证实14%~18%的男性龟头包皮可有白色念珠菌的定植而不出现任何临床症状<sup>[10]</sup>,但当人体免疫力低下或机体环境改变时,致病菌就会侵入人体造成感染<sup>[11]</sup>。并且包皮未环切者更容易出现症状,推测是与局部的卫生状况相对较差和包皮垢的刺激有关。本例患者为新发的2型糖尿病男性患者,免疫力受到损害,并且未进行过包皮手术。这些条件成为诱导该不良反应发生的内在因素。同时生殖区域特殊的生理结构和潮湿温暖的环境又为真菌的繁殖和生长提供了温床,成为发生不良反应的外在因素。

### 3.2 不良反应的处理及干预

患者在使用达格列净后出现阴茎瘙痒和龟头红肿后,临床药师考虑为达格列净引起的不良反应,由于症状较轻,因此嘱咐患者药量减半,多饮水以稀释尿液,同时使用生理盐水清洗创面,并尽量保持创面干燥。当出现破溃后使用左氧氟沙星进行经验性抗泌尿系统感染治疗,阴茎破溃逐步好转。而后患者白细胞水平升高,龟头处出现白色分泌物,确定为白色念珠菌感染。患者肝功能和肾功能均正常,同时感染部位为黏膜,临床药师建议使用局部外用硝酸咪康唑乳膏,同时口服氟康唑进行联合治疗,医师采取建议。患者进行抗真菌治疗后,龟头分泌物逐渐消失,白细胞能逐渐降低。在使用氟康唑期间,临床药师密切关注氟康唑是否引起血液、神经、消化等系统的不良反应。

### 3.3 达格列净用药监护要点

达格列净在临床使用时,临床药师的用药监护,主要应包括以下几点:①密切关注达格列净的不良反应,尤其是泌尿生殖系统感染<sup>[12]</sup>。需要嘱咐患者注意泌尿生殖系统的卫生,勤换内衣裤。临床药师每日对患者进行用药监测,询问其用药后是否出现尿急、尿痛等泌尿系统症状。如果患者出现细菌感染或真菌感染症状,药师应及时给予相关治疗方案;②在用药期间建议患者多饮水,促进尿糖的排泄;③达格列净在降低血糖的同时,可能会降低血压。因此在用药期间需建议患者,尤其是有心脑血管疾病的高危患者,密切监测血压,谨防低血压的出现。患者在使用达格列净期间,不建议采用尿糖试纸监测血糖;④如果同时服用其他药物,需要注意药物之间不良相互作用的出现;⑤用药期间密切监测血糖,如果患者出现食物摄入障碍、酗酒、血容量不足或脱水等情况时,需要及时调整药物剂量<sup>[13]</sup>;⑥对患者进行饮食、运动以及生活习惯相关内容的宣教,提高患者的用药依从性,并且加强患者的心理干预,缓解其焦虑情绪。

综上所述,达格列净是我国第一个获批上市的SGLT-2抑制剂类药物,凭借其降糖疗效确切、降低体质量明显、减少远期心血管事件以及低血糖发生风险较低等优势被认可,其独特的降糖机制为2型糖尿病的治疗找到了新的靶点<sup>[14-15]</sup>。作为新上市的降糖药,临床药师需要深入临床掌握患者更多的用药信息,不

仅要关注药物的降糖疗效,还需要监测药物的不良反应。更需要根据患者情况制定全程化、个体化的药学监护。在本例中,临床药师全程记录患者的诊疗、用药及实验室检查情况,了解患者用药后的疗效、不良反应,解决用药方面的问题。个体化的药学监护不仅提高了医师的诊疗效果,而且明显提高患者的用药依从性,最终实现保证患者用药安全的目标。

### 【参考文献】

- [1] Arakaki RF. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and genital and urinary tract infections in type 2 diabetes [J]. Postgrad Med, 2016, 128(4): 409-417.
- [2] 刘畅,郭明艳,邵丽颖.达格列净在2型糖尿病中的临床应用及不良反应研究进展[J].慢性病学杂志,2021,22(10):1485-1488.
- [3] 国家药品不良反应监测中心.药品不良反应报告和监测工作手册[EB/OL]. (2012-11-01) [2022-01-25]. [http://www.cdr-adr.org.cn/xzzx/hyzl/hyzl2013nd/201304/t20130426\\_5436.html](http://www.cdr-adr.org.cn/xzzx/hyzl/hyzl2013nd/201304/t20130426_5436.html).
- [4] Dryden M, Baguneid M, Eckmann C, et al. Pathophysiology and burden of infection in patients with diabetes mellitus and peripheral vascular disease: focus on skin and soft-tissue infections[J]. Clin Microbiol Infect, 2015, 21(2): 27-32.
- [5] Unnikrishnan AG, Kalra S, Purandare V, et al. Genital infections with sodium glucose cotransporter-2 inhibitors: occurrence and management in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2018, 22(8): 37-42.
- [6] 张爱玲,李朵璐,周玉冰,等.达格列净与2型糖尿病患者泌尿生殖系统感染相关性的Meta分析[J].医药导报,2019,38(5):650-656.
- [7] McGill JB, Subramanian S. Safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors[J]. Am J Cardiol, 2019, 124(Suppl): S45-S52.
- [8] Zhou X, Zhou Y, Li X, et al. Safety concerns of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 1 diabetes: a real-world study from the perspective of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System [J]. Diabetes Obes Metab, 2020, 22(11): 2204-2206.
- [9] 胡晔,李江帆,王旭红,等.钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂引起不良事件数据的挖掘与分析[J].中国药物应用与监测, 2021, 18(6): 386-392.
- [10] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会.黏膜念珠菌病治疗指南[J].中国真菌学杂志, 2011, 6(4): 232-235.
- [11] 黎小东,宋卫忠.生殖系统念珠菌感染的菌型及其体外药敏分析[J].国际检验医学杂志, 2012, 33(3): 347-349.
- [12] 郑淑芬,钟诗龙. SGLT2抑制剂不良反应信号的挖掘与评价[J].中国药房, 2021, 32(8): 986-990.
- [13] 孙静波,樊硕,张黎莉,等.达格列净致糖尿病酮症酸中毒1例[J].中国药物应用与监测, 2021, 18(5): 345-348.
- [14] 朱路,李华荣.达格列净:中国的首个SGLT2抑制剂[J].实用药物与临床, 2017, 20(11): 1344-1347.
- [15] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会内分泌学分会. 中国成人2型糖尿病合并心肾疾病患者降糖药物临床应用专家共识[J].中华糖尿病杂志, 2020, 12(6): 369-381.

收稿日期:2022-02-25

本文编辑:李君肇