

司美格鲁肽注射液致结石性胆囊炎一例

张卫, 蒋志涛, 李杰*

张家港市中医医院 药学部, 江苏 张家港 215600

【摘要】 本文报道1例无用药指征的女性患者为减重予皮下注射司美格鲁肽后发生结石性胆囊炎。停用司美格鲁肽并予以对症治疗后, 患者急性胆囊炎症状得到缓解, 但胆石症仍存在。目前使用司美格鲁肽用于减重在我国属于超说明书用药。此案例警示患者需慎重超说明书使用司美格鲁肽, 避免不良反应的发生。临床药师应充分了解患者的用药目的, 做好用药教育。

【关键词】 司美格鲁肽; 结石性胆囊炎; 减重; 超说明书用药; 不良反应

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 B

【文章编号】 1672-3384(2023)09-0090-03

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.09.017

Calculous cholecystitis caused by semaglutide injection: a case report

ZHANG Wei, JIANG Zhi-tao, LI Jie*

Department of Pharmacy, Zhangjiagang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Zhangjiagang 215600, China

【Abstract】 This paper reports a case of calculous cholecystitis in a female patient after subcutaneous injection of semaglutide for weight loss. After discontinuing semaglutide and giving symptomatic treatment, the patient's symptoms of acute cholecystitis were relieved, but gallstone still existed. Currently, the use of semaglutide for weight loss in China is considered off-label drug use. This case warns patients to be cautious when using semaglutide beyond the approved indications to avoid adverse reactions. Clinical pharmacists should also fully understand the patient's medication purpose and provide medication education.

【Key words】 semaglutide; calculous cholecystitis; lose weight; off-label uses; adverse reaction

司美格鲁肽是一款新型胰高血糖素样肽-1 (glucagonlike peptide 1, GLP-1) 受体激动剂, 以葡萄糖浓度依赖性的方式促进胰岛素分泌, 并能延缓胃排空, 抑制食欲中枢, 减少进食量, 从而达到降糖减重的作用^[1]。司美格鲁肽在肥胖人群中的治疗效果 (semaglutide treatment effect in people with obesity, STEP) 通过一系列研究证实, 每周皮下注射 2.4 mg 能显著降低超重和肥胖患者的体质量^[2-3]。基于此, 2021 年 FDA 批准司美格鲁肽周制剂 (2.4 mg) 用于长期的体质量管理^[4]。但我国还未批准该适应证, 目前使用司美格鲁肽用于减重属于超说明书用药范畴。司美格鲁肽注射液说明书中记载急性胆囊炎、胆石症

是其常见不良反应, 查阅国内外数据库, 未检索到类似个案报道。本文旨在分析 1 例患者使用司美格鲁肽注射液减重后出现结石性胆囊炎, 通过及时停药及对症治疗后, 患者症状好转, 以引起医师及患者的重视, 慎重超说明书使用司美格鲁肽。

1 病例介绍

患者, 女, 36 岁, 身高 153 cm, 体质量 56.45 kg, BMI 24.11 kg/m²。2022 年 12 月 7 日, 患者从网络得知司美格鲁肽能快速减肥, 遂自行购买司美格鲁肽注射液 (丹麦诺和诺德公司, 批准文号: 国药准字 SJ20210015,

基金项目: 江苏省药学会一天晴医院药学科研项目 (Q202056)

*通信作者: 李杰, 硕士, 主管药师, 研究方向: 临床药学。E-mail: yztalijie@163.com

产品批号:202203ATB1)用于减重治疗。患者当晚皮下注射0.25 mg,后连续7周皮下注射0.50 mg。2023年1月22日,患者出现剑突下隐痛,未予以处理。2月3日,患者疼痛难忍,于张家港市中医医院内科就诊。患者无其他疾病史,每年规律体检,指标均正常;否认药物、食物过敏史;否认吸烟史、饮酒史。

2 治疗经过

2023年2月3日,门诊查体:右上腹按压痛,墨菲(Murphy)征明显,考虑为胆囊炎。实验室检查:红细胞 $4.30 \times 10^{12}/L$,血小板 $239 \times 10^9/L$,WBC $4.41 \times 10^9/L$,中性粒细胞 $2.83 \times 10^9/L$,淋巴细胞 $1.29 \times 10^9/L$,单核细胞 $0.26 \times 10^9/L$,C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)3.5 mg/L,降钙素原0.01 ng/mL,均无明显异常。腹部B超:胆囊壁毛糙,呈“双边征”,胆汁浑浊,胆囊内见多个光点强回声,另见6 mm×4 mm及15 mm×6 mm强回声;胆总管不扩张。腹部核磁共振示:胆囊饱满,腔内见结石影,囊壁增厚,磁共振T2加权像(T2 weighted image, T2WI)信号增高,均符合胆囊炎特征。患者感染指标无异常,腹部B超及磁共振结果显示胆囊体、胆管未见水肿、扩张等异常影像学特征,考虑为非感染性胆囊炎。接诊医师追问患者近期用药史,得知该患者已使用司美格鲁肽8周,邀请临床药师会诊。临床药师会诊后考虑为司美格鲁肽引起的结石性胆囊炎,建议患者立即停用司美格鲁肽,并口服消炎利胆片(6片,每日3次)对症治疗。患者未再发生剑突下疼痛。3月14日复查腹部B超,结果显示胆囊大小正常,囊壁无增厚,炎性症状消退;囊内见数个点状强回声,大的约2 mm×2 mm,结石变小。

3 讨论

3.1 司美格鲁肽引起结石性胆囊炎相关性判定

患者平素身体健康,每年规律体检,从未发生胆囊相关问题。2023年1月23日开始使用司美格鲁肽减重,8周后出现剑突下隐痛;2月3日,患者疼痛加剧,出现结石性胆囊炎,期间未使用其他药物。停止使用司美格鲁肽后,患者急性胆囊炎症状消失、结石变小。提示该患者出现结石性胆囊炎与使用司美格鲁肽有明显的时间关联性,且急性胆囊炎、胆石症的

不良反应在司美格鲁肽说明书中已有记载。依据国家药品不良反应监测中心制定的关联性评价标准^[5],判定司美格鲁肽与此次不良反应的关联性评价结果为很可能。

3.2 司美格鲁肽诱发结石性胆囊炎的相关文献

急性胆囊炎是由胆囊管梗阻、化学性刺激和细菌感染等引起的胆囊急性炎症性病变,为临床常见急腹症之一,约90%以上的患者伴有胆囊结石,称结石性胆囊炎^[6]。胆囊相关问题是GLP-1受体激动剂常见不良反应,董士超和王靖宇^[7]通过挖掘分析FDA公共数据开放项目(openFDA)数据库,发现肝胆系统的不良反应信号,以胆结石较高,药物风险高低排序依次为利拉鲁肽>司美格鲁肽>艾塞那肽>利司那肽>度拉糖肽。司美格鲁肽治疗2型糖尿病的可持续性(semaglutide unabated sustainability in treatment of type 2 diabetes, SUSTAIN)研究显示,83例(1.4%)接受司美格鲁肽治疗组至少发生1例胆囊相关不良反应,而对照组为39例(1.9%),可见司美格鲁肽并不会增加胆囊相关不良反应的发生率^[8]。国内目前未见司美格鲁肽诱发胆囊相关不良反应的个案报道,吴萍和朱婧^[9]曾报道1例老年糖尿病患者使用聚乙二醇洛塞那肽诱发了胆囊炎急性发作。

3.3 司美格鲁肽诱发结石性胆囊炎的可能机制

GLP-1受体激动剂导致胆囊相关不良反应的原因尚需进一步研究,可能涉及多种因素。一种观点认为可能与该类药物降低了胆囊的运动能力,从而导致胆汁淤积和胆结石形成有关。Nexøe-Larsen等^[10]观察到利拉鲁肽延长了达到最大胆囊排空的时间。另一种观点认为GLP-1受体激动剂可以影响胆盐的变化,导致胆汁过饱和。Smits等^[11]发现利拉鲁肽能增加血浆和粪便中去氧胆汁酸的水平,但其临床相关性仍不清楚。

3.4 司美格鲁肽致结石性胆囊炎的危险因素及治疗

司美格鲁肽在中国超重或肥胖人群中的临床试验仍在进行中。由于种族差异,中国关于超重或肥胖的诊断标准与WTO标准并不一致^[12],国内申报的适应人群为 $24.0 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 28.0 \text{ kg/m}^2$ 且伴有至少1种体质量相关合并症,或 $28.0 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 30.0 \text{ kg/m}^2$ 有或无体质量相关合并症的成人患者。该患者BMI为 24.11 kg/m^2 ,不伴有体质量相关合并症,并不符合

用药指征。司美格鲁肽为处方药,但经了解,该患者通过随意填写的处方也能从网络购买到司美格鲁肽。该病例也反映了被冠以“减肥神药”的司美格鲁肽存在滥用的情况,很多使用者并不了解该药物的不良反应,盲目使用司美格鲁肽用于减重是导致包括结石性胆囊炎在内各种不良反应的危险因素。对于符合用药指征的人群应在医师或药师指导下谨慎使用;对于不符合用药指征的人群不建议使用,以避免对身体健康造成伤害。对于使用司美格鲁肽发生结石性胆囊炎的患者应立即停药并给予对症治疗,积极监护,若患者出现腹肌紧张、触及胆囊增大、WBC升高等症状时,应及时采取抗感染和手术切除胆囊等治疗手段^[13]。

综上所述,司美格鲁肽在中国超重或肥胖人群中的有效性和安全性数据还未公布,超说明书用药需要谨慎。但院外使用司美格鲁肽用于减重属于普遍现象,增加了发生相关不良反应的风险,也给不良反应的监管带来难度。目前国内尚缺乏司美格鲁肽诱发结石性胆囊炎的个案报道,该案例具有很好的警示作用。临床药师须与医师紧密合作,充分了解患者的用药目的,做好用药教育,警惕各种可能的不良反应发生。

【参考文献】

- [1] 中华医学会内分泌学分会,中华医学会糖尿病学分会.胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂用于治疗2型糖尿病的临床专家共识[J].中华内科杂志,2020,59(11):836-846.
- [2] Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity[J]. N Engl J Med, 2021, 384(11): 989-1002.
- [3] Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2021, 397(10278): 971-984.
- [4] News ReleaseFDA. FDA Approves New Drug Treatment for Chronic Weight Management, First Since 2014[EB/OL]. (2021-06-04) [2023-04-26]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-chronic-weight-management-first-2014>.
- [5] 国家药品监督管理局. 关于发布个例药品不良反应收集和报告指导原则的通告[EB/OL]. (2018-12-19) [2023-04-06]. <https://www.nmpa.gov.cn/directory/web/nmpa/xxgk/ggtg/qtg-gtg/20181221172901438.html>.
- [6] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 急性胆囊炎中西医结合诊疗共识意见[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(10): 805-811.
- [7] 董士超, 王靖宇. 基于openFDA数据库的胰高血糖素样肽1受体激动剂不良反应信号挖掘与分析[J]. 中国药房, 2022, 33(12):1485-1491.
- [8] Smits MM, Van Raalte DH. Safety of Semaglutide[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12:645563.
- [9] 吴萍, 朱婧. 聚乙二醇洛塞那肽诱发胆囊炎急性发作1例[J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(21):2311-2313.
- [10] Nexøe-Larsen CC, Sørensen PH, Hausner H, et al. Effects of liraglutide on gallbladder emptying: a randomized, placebo-controlled trial in adults with overweight or obesity[J]. Diabetes Obes Metab, 2018, 20(11):2557-2564.
- [11] Smits MM, Tonneijck L, Muskiet MH, et al. Biliary effects of liraglutide and sitagliptin, a 12-week randomized placebo-controlled trial in type 2 diabetes patients [J]. Diabetes Obes Metab, 2016, 18(12):1217-1225.
- [12] 中国营养学会肥胖防控分会,中国营养学会临床营养分会,等. 中国居民肥胖防治专家共识[J]. 中华流行病学杂志,2022,43(5):609-626.
- [13] Pisano M, Allievi N, Gurusamy K, et al. 2020 World Society of Emergency Surgery updated guidelines for the diagnosis and treatment of acute calculus cholecystitis [J]. World J Emerg Surg, 2020, 15(1):61.

收稿日期:2023-05-11

本文编辑:郭美晨