

达格列净片致胰岛素过敏 患者严重酮症酸中毒 1 例

李杰^{1,2} 叶晶晶³ 计成⁴

(1. 南京中医药大学附属张家港医院药学部 江苏张家港 215600; 2. 南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科; 3. 温州市中心医院药学部; 4. 南京大学医学院附属鼓楼医院药学部)

关键词 达格列净; 胰岛素过敏; 酮症酸中毒; 药品不良反应

中图分类号: R977.1⁺5 **文献标识码:** B
文章编号: 1005-0698(2020)08-0585-02

1 病例资料

患者,女,31岁,因“口干多饮多尿4个月,发现血糖升高3月余”于2019年6月27日入院。2019年3月患者行体外受精和胚胎移植术前体检发现血糖升高,外院确诊为2型糖尿病。6月17日,患者拟行体外受精和胚胎移植术,予地特胰岛素20 u,sc,qn控制血糖。6月23日晚11时,患者在家中皮下注射地特胰岛素后出现全身性皮疹,脐周瘙痒,伴有乏力、呼吸困难及意识模糊。外院急诊予静注地塞米松、补液等治疗后,好转出院。6月27日,患者为求进一步治疗,入住鼓楼医院内分泌科。患者既往有甲状腺功能减退(以下简称“甲减”)病史,有地特胰岛素、青霉素、部分头孢菌素和狂犬疫苗过敏史。入院体检:T 36.5℃,P 87次/min,R 18次/min,BP 107/76 mmHg;患者体型中度,体重指数(BMI) 19 kg·m⁻²;甲状腺无肿大。入院随机血糖 9.3 mmol·L⁻¹,糖化血红蛋白 9.1%,血酮 0.1 mmol·L⁻¹。馒头餐试验:空腹胰岛素及C肽分别为 27.86 μU·ml⁻¹,542.20 pmol·L⁻¹;餐后2h胰岛素及C肽分别为 78.94 μU·ml⁻¹、1 085.00 pmol·L⁻¹。胰岛素自身抗体(IAA)阳性,余为阴性。入院诊断:2型糖尿病;甲减。

患者既往有甲减病史,予左甲状腺素钠片 100 μg,po,qd 替代治疗;既往有地特胰岛素过敏史,入院后进一步行胰岛素皮试试验,明确患者对哪些胰岛素制剂过敏,结果提示患者对甘精胰岛素、地特胰岛素、门冬胰岛素、赖脯胰岛素、谷赖胰岛素、生物合成人胰岛素等几乎所有市售胰岛素制剂过敏。给予口服降糖药控制血糖,根据血糖波动情况调整药物,至7月2日降糖方案确定为盐酸二甲双胍片 500 mg,po,tid+维格列汀片 50 mg,po,qd+格列齐特缓释片 30 mg,po,qd。7月3日血糖仍控制不佳,加用达格列净片(阿斯利康制药有限公司;批号:1904105) 10 mg,po,qd。7月4日患者正常服药,诉近日纳

差,下午至夜间呕吐3次。17时左右诉畏寒,测体温 36.8℃,急查血常规:WBC 14.9×10⁹·L⁻¹,N 86.5%。7月5日 10:30,患者神志清楚,生命体征尚平稳,呼吸稍快。血气分析:pH 7.1,血碳酸氢根 6.5 mmol·L⁻¹,二氧化碳分压(PCO₂) 21 mmHg;床边血酮 6.4 mmol·L⁻¹;尿常规:尿酮++++,考虑为酮症酸中毒^[1]。怀疑此次酮症酸中毒是由达格列净引起,立即停用达格列净片及其他口服药。由于患者胰岛素过敏,故不考虑静脉输注胰岛素,予 0.9%氯化钠注射液+碳酸氢钠注射液 ivd,同时吸氧治疗。安置心电监护,密切监测血糖、血酮。患者血糖波动于 10.9~14.5 mmol·L⁻¹;10:30 血酮 6.4 mmol·L⁻¹,12:08 血酮 8 mmol·L⁻¹,12:55 血酮 Hi 值未测出,提示目前补液、补碱效果不佳,病情进行性加重。与患者及家属沟通后,转入急诊重症监护室(EICU)行血液滤过治疗。治疗模式:连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)模式,正常肝素液预冲管路,以右侧股静脉为血液滤过静脉通路,运行参数:血流速度 180 ml·min⁻¹,置换液 2 L·h⁻¹,10%氯化钾 4 mmol·L⁻¹,前稀释 50%+后稀释 50%,出超 100 ml·h⁻¹。血液滤过治疗过程中患者精神萎靡,间断伴低热,予注射用头孢唑肟钠 2.0 g,ivd bid 抗感染。7月8日患者由 EICU 转回内分泌科,血糖波动于 7.8~16.2 mmol·L⁻¹;血酮波动于 2.3~4.1 mmol·L⁻¹。血气分析:pH 7.27,PCO₂ 33 mmHg,血碳酸氢根 15.2 mmol·L⁻¹;尿常规:尿酮++++。患者血液滤过治疗后血酮有所下降,但血糖较前升高,嘱补充碳水化合物,为机体提供葡萄糖供能,减少脂肪分解,并坚持补液、补碱治疗。继续密切监测血酮、血糖变化,血酮呈持续下降趋势,但血糖升高,患者对多种口服降糖药物反应不佳,期间间断使用盐酸二甲双胍片及格列齐特缓释片,效果不佳。不断优化降糖方案,最终确定为维格列汀片 50 mg,po,bid+阿卡波糖片 100 mg,po,tid+盐酸吡格列酮片 30 mg,po,qd。7月18日患者空腹血糖 9.6 mmol·L⁻¹,血酮 0.6 mmol·L⁻¹,酸中毒已纠正,血糖控制平稳,余检查正常,准予出院。10月26日患者再次入院行胰岛素脱敏治疗,结果显示患者对市售胰岛素制剂仍不耐受,嘱其待高敏反应消退后再行胰岛素脱敏治疗。随访至2020年3月,患者未再使用达格列净片,未再发生酮症酸中毒。

2 讨论

患者此次酮症酸中毒时血糖最高 14.7 mmol·L⁻¹,无显著血糖升高,尿糖持续++++,酸中毒不易纠正,排除因持续高血糖诱发的酮症酸中毒。患者既往未发生过酮症酸中毒,使用达格列净前酮体指标正常,加用达格列净片 20 mg 后出现酮症酸中毒,因此两者具有时间关联性。发生酮症酸中毒前,患者正在使用的口服药物包括左甲状腺素钠片、盐酸二甲双胍片、维格列汀片和格列齐特缓释片,这4种药物的说明书中均未记载存在酮症酸中毒风险。此外,这4种药物临床应用广泛,但目前尚无引发酮症酸中毒的文献报道。患者从 EICU 转回内分泌科后,恢复使用左甲状腺素钠片及维格

列汀片,调整方案过程中也曾间断使用盐酸二甲双胍片及格列齐特缓释片,期间未再发生酮症酸中毒,故可排除并用药品导致该反应的可能性。达格列净药品说明书中提示诱发酮症酸中毒的风险,国内外文献均有其诱发酮症酸中毒的报道^[2,3]。发生不良反应后,及时停用达格列净片并对症治疗,反应缓解直至消失。此后未再使用达格列净片,患者也未再次出现该不良反应。采用 Naranjo 药物不良反应评估量表^[4]进行评价,达格列净评分为 7 分,判断该患者使用达格列净与发生酮症酸中毒的关联性为“很可能”。

达格列净是一种新型口服降糖药,通过抑制近端肾小管中的钠-葡萄糖转运蛋白 2 (SGLT-2),减少肾小管对尿葡萄糖的重吸收而发挥降糖作用。其引发酮症酸中毒的机制可能包括以下几点^[5]:①SGLT-2 抑制剂能直接促进胰高血糖素释放,而胰高血糖素能催化脂肪酸氧化分解,增加体内酮体生成;②抑制 β 细胞分泌胰岛素,引起脂肪组织脂质分解,游离脂肪酸增多,增加酮体生成;③酮体在肾小管的重吸收是在肾小管与近曲小管细胞间钠离子浓度差的介导下完成的,SGLT-2 抑制剂可能通过增加肾小管中钠离子浓度促进酮体的重吸收;④SGLT-2 抑制剂具有利尿作用,导致血容量减少,间接促进酮症酸中毒的发生。以下因素容易导致 SGLT-2 抑制剂诱发酮症酸中毒:胰岛素及 C 肽水平低、抗谷氨酸脱羧酶抗体 (GADA) 和 IAA 阳性、创伤、手术、急性感染、低碳水化合物饮食、胰岛素不适当减量或停用^[6]。本例患者服用达格列净片期间因感冒致食欲不佳,这是致酮症酸中毒的两个重要诱因。

SGLT-2 抑制剂致非高血糖的酮症酸中毒,临床症状可为恶心呕吐、萎靡、呼吸困难等典型糖尿病酮症酸中毒的症状,医生和患者都易因血糖正常而忽视酮症酸中毒的存在。对于 SGLT-2 抑制剂引发的酮症酸中毒,应立即停用可疑药物,然后依据《中国成人 2 型糖尿病防治指南(2017 版)》迅速采取补液、胰岛素治疗及补钾等^[1]。本例患者的特殊性在于其对市售几乎所有胰岛素制剂过敏,酮症酸中毒发生后无法输注外源性胰岛素以促进葡萄糖利用,补液及补碱治疗效果不佳,酸中毒难以纠正,被迫采用血液滤过治疗来清除体内过多的酮体,避免酮体给患者的健康造成了更大伤害。

SGLT-2 抑制剂作为一种全新机制的降糖药,不依赖患者的胰岛功能。在调整该患者降糖方案时,针对患者胰岛素过敏的特点,临床药师与医生经讨论后使用达格列净,并嘱患者用药过程中多喝水,关注了 SGLT-2 抑制剂泌尿系真菌感染的不良反应,而忽视了其诱发酮症酸中毒的风险。随着

2020 年 1 月达格列净降价进入医保,可以预见其临床使用量会大幅提高,而门诊患者的身体状况比较复杂,若存在急性感染、低碳水化合物饮食等高危因素,发生酮症酸中毒的概率也会随之增加。因此临床应按 2019 年日本糖尿病学会的要求,告知每一个使用 SGLT-2 抑制剂的患者^[7];如果出现发热、腹泻、呕吐或因食欲不振不能充分进食的情况,应立即停用 SGLT-2 抑制剂,即使血糖水平处于正常或接近正常水平,也要高度关注酮症酸中毒的风险。目前胰岛素过敏患者服用 SGLT-2 抑制剂发生酮症酸中毒的风险是否高于普通糖尿病患者还有待研究,但胰岛素过敏患者一旦发生酮症酸中毒,酸中毒很难纠正,处理不当容易危及生命。因此,胰岛素过敏患者应慎用 SGLT-2 抑制剂,使用前需充分衡量利弊。

参 考 文 献

- 1 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67
- 2 涂威, 陈静, 李亚玲, 等. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂导致正常血糖酮症酸中毒 2 例报道[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2018, 47(4): 120-122
- 3 FDA. FDA drug safety communication: FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections [EB/OL]. (2017-10-19) [2020-03-13] <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-revises-labels-sgl2-inhibitors-diabetes-include-warnings-about-too-much-acid-blood-and-serious>
- 4 刘敏, 李忠东. 实例探讨药物引起 SJS 或 TEN 的评分方法——Naranjo 评分与 ALDEN 评分比较[J]. 中国药物应用与监测, 2014, 11(4): 247-249
- 5 严颐丹, 施芳红. SGLT2 抑制剂引起酮症酸中毒的机制及处理[J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(14): 1563-1565
- 6 Burke KR, Schumacher CA, Harpe SE. SGLT2 Inhibitors: A Systematic Review of Diabetic Ketoacidosis and Related Risk Factors in the Primary Literature[J]. Pharmacotherapy, 2017, 37(2): 187-194
- 7 The Committee on the Proper Use of SGLT2 Inhibitors. Recommendations on the Proper Use of SGLT2 Inhibitors[J]. Journal of diabetes investigation, 2019, 11(15): 1-5

(2020-04-07 收稿 2020-06-19 修回)