

# 格列吡嗪致不良反应52例文献分析<sup>Δ</sup>

马满玲<sup>1\*</sup>, 邱晓红<sup>2</sup>, 杨丽杰<sup>1</sup>, 郭美华<sup>1</sup>, 马妍妍<sup>1</sup>, 刘世萍<sup>1</sup>(1. 哈尔滨医科大学附属第一医院药学部, 哈尔滨 150001; 2. 哈尔滨市公安医院, 哈尔滨 150027)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)24-2232-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.24.07

**摘要** 目的: 了解格列吡嗪致不良反应(ADR)的发生特点及规律, 为临床合理用药提供参考。方法: 对格列吡嗪所致的52例ADR文献进行统计, 分析格列吡嗪致ADR患者的性别、年龄、ADR史、用药情况、临床表现、用药原因及合并疾病等。结果: 格列吡嗪致ADR患者的男女性别比例为1:1.2, 平均年龄为(63.4±6.6)岁。有48.1%的患者存在不合理用药行为, 32.7%的患者联合用药。ADR临床类型以低血糖反应为主(占75.0%), 其中94.2%的患者可治愈或好转。结论: 格列吡嗪可引起较为严重的ADR, 甚至可致死, 使用时须慎重考虑患者年龄、用法用量及合并疾病等相关因素, 做到合理用药, 减少ADR的发生。

**关键词** 格列吡嗪; 不良反应; 合理用药

## Analysis of Adverse Drug Reactions Caused by Glipizide

MA Man-ling<sup>1</sup>, QIU Xiao-hong<sup>2</sup>, YANG Li-jie<sup>1</sup>, GUO Mei-hua<sup>1</sup>, MA Yan-yan<sup>1</sup>, LIU Shi-ping<sup>1</sup>(1. Dept. of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China; 2. Harbin Public Security Hospital, Harbin 150027, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To explore the general regularity and characteristics of adverse drug reaction of glipizide, and to provide reference for the rational use in the clinic. METHODS: 52 cases induced by glipizide were statistically analyzed in terms of patient's age, gender, ADR history, clinical manifestation, use reason and primary disease and so on. RESULTS: The ratio of male to female was 1:1.2, with average age of (63.4±6.6) years old. 48.1% of the patients use drugs unreasonably, and 32.7% combined use of drugs. Clinical types of ADR mainly were hypoglycemic (75.0%), and 94.2% of cases cured. CONCLUSIONS: Glipizide can cause severe adverse drug reactions, and even can cause death. We must be carefully considered about the age, usage and dosage and other factors when using. Rational drug use can reduce the incidence of ADR.

**KEY WORDS** Glipizide; Adverse drug reaction; Rational drug use

- [9] 李鸣, 王履宁, 王德明. 以吡柔比星和阿霉素为主的化疗方案治疗中晚期胃癌90例临床分析[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2005, 12(4): 336.
- [10] Akaza H, Nijima T, Hisamatsu T, et al. Comparative investigation on use of (2''R)-4'-O-tetrahydropyranil-adriamycin and adriamycin as intravesical chemotherapy for superficial bladder tumors[J]. *Urology*, 1988, 32(2): 141.
- [11] Inoue K, Kasahara K, Inoue Y, et al. The efficacy of ATP sensitivity assay on intravesical prophylactic instillation for superficial bladder cancer[J]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 1996, 87(12): 1 281.
- [12] Okamura K, Ono Y, Kinukawa T, et al. Randomized study of single early instillation of (2''R)-4'-O-tetrahydropyranil-doxorubicin for a single superficial bladder carcinoma[J]. *Cancer*, 2002, 94(9): 2 363.
- [13] 罗海波, 朱平, 李兰娟. 细菌毒素与临床[M]. 1版. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 39.
- [14] 杨东亮, 叶嗣颖. 感染免疫学[M]. 1版. 武汉: 湖北科学技术出版社, 1998: 64.
- [15] 闻玉梅. 现代微生物学[M]. 1版. 上海: 上海医科大学出版社, 1999: 172.
- [16] 江明性. 新编实用药理学[M]. 2版. 北京: 科学出版社, 2005: 216.
- [17] 李运景, 李雪芹. 甘露聚糖肽注射液致不良反应文献分析[J]. 中国药房, 2011, 22(10): 919.
- [18] 张天泽, 徐光炜. 肿瘤学[M]. 2版. 天津: 天津科技出版社, 2005: 791.
- [19] 金宗浩, 党云文. 球菌类毒素联合内分泌药物治疗晚期复发性乳腺癌临床研究[J]. 中国肿瘤临床, 2005, 32(1): 34.
- [20] Homma S, Sagawa Y, Komita H, et al. Mechanism of antitumor effect on mouse hepatocellular carcinoma by intratumoral injection of OK-432, a streptococcal preparation[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2007, 56(8): 1 265.
- [21] 韩忠诚, 王芳, 柳江. 力尔凡联合NP方案治疗非小细胞肺癌疗效观察[J]. 肿瘤基础与临床, 2009, 22(4): 327.
- [22] 张朕华, 郭月芳, 盛雨辰, 等. 铂类抗肿瘤药联合甘露聚糖肽治疗恶性胸腔积液的系统评价[J]. 中国药房, 2011, 22(18): 1 691.

Δ 紫禁城国际药师论坛科课讲座

\* 主任药师, 硕士研究生导师。研究方向: 临床药学、药理学。电话: 0451-85555345

(收稿日期: 2012-10-14 修回日期: 2013-04-02)

口服药物在2型糖尿病的治疗中占有重要地位。格列吡嗪为第2代磺脲类口服降血糖药,主要作用于胰岛B细胞,可促进内源性胰岛素分泌,抑制肝糖原分解并促进肌肉组织利用葡萄糖;此外,还可通过胰腺外的作用,改变胰岛素靶组织对胰岛素的反应性,增强胰岛素的作用<sup>[1]</sup>,具有吸收迅速、作用显著、代谢产物无活性、排泄快、无明显体内蓄积作用等特点<sup>[2]</sup>。该药在临床应用较为广泛,但其不良反应(ADR)也不断出现,增加了患者使用该药的风险。为此,笔者收集了格列吡嗪致ADR的相关资料,并进行统计、分析,以了解其ADR发生特点及规律,以为临床合理用药提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

检索中国知网(CNKI)数据库,以“格列吡嗪”、“美吡达”、“迪沙片”等为主题词,并以国家科技图书文献中心的相关信息为辅助,对国内各种医药期刊的相关文献逐条检索,并以手工检索为补充,收集国内1990—2011年公开发表的有关格列吡嗪致ADR的文献共42篇,包括病例报道及分析,共141例。

### 1.2 入选及排除标准<sup>[3]</sup>

1.2.1 入选标准 入选资料除有明确的相关用药史外,其临床表现和/或实验室检查异常与所用药物的因果关系、关联性评价、强度分级均按国家卫生和计划生育委员会药品不良反应监测中心指定的原则和标准进行评价。按照“肯定与目标药物有关”“很可能与目标药物有关”“可能与目标药物有关”“可能与目标药物无关”“待评价”“无法评价”6级评定,将文献中评价为前3级的资料确定为ADR。参照药品不良反应监测中心制定的关于ADR关联性评价原则,至少应符合以下3个条件可列入统计范围:①用药与反应的出现有合理的时间关系;②反应符合ADR的类型;③停药或减量后,反应消失或减轻;④再次使用后再出现同样反应;⑤反应不能用并用药的作用、患者病情进展及其他治疗的影响解释。

1.2.2 排除标准 ①“可能与目标药物无关”“待评价”“无法评价”的文献;②待评价及无法评价的文献;③资料完整性及详实性较差;④同一病例重复报道。

### 1.3 统计学方法

采用Excel表格将入选的病例按性别、年龄、用药情况、临床表现、用药原因等有效信息进行分类统计与分析。

## 2 结果

按上述标准剔除相关文献后,共有52例病例列入统计范围。

### 2.1 患者性别与年龄分布

52例ADR患者中,男性24例(46.2%),女性28例(53.8%),男女性别比例为1:1.2;年龄49~84岁,平均(63.4±6.6)岁。其中,49~59岁7例(13.5%),60~69岁14例(26.9%),70~79岁11例(21.2%),≥80岁2例(3.8%),年龄不详18例(49~70岁)。

### 2.2 既往ADR史

52例ADR患者中,无ADR史者3例(5.8%),有ADR史者1例(1.9%),其余48例(92.3)缺乏此方面的记录。

### 2.3 用药情况

52例ADR患者中,明确合并用药的病例为16例

(30.8%),其中合并使用阿司匹林5例,其他合并使用药物包括抗感染类药物、降血压药、其他降糖药、中成药、抗过敏药等。

存在不合理用药行为的病例为25例(48.1%)。不合理用药行为包括在治疗期间出现反应后,未采取措施(如停药或换药)仍照常用药;出现反应后,经采取措施(如停药或换药)后好转,又继续用药,致使再次发生不良后果;自行增加用药剂量、超剂量用药、自行停药或换药、无指征用药、用药后未依时进餐、机体消耗或应激状态时(如进食减少、感染、运动量过大、腹泻等)未及时调整剂量;有磺胺类药物过敏史,但仍服用本品等。

### 2.4 ADR累及器官/系统及临床表现

ADR累及器官/系统及临床表现见表1。

表1 ADR类型分布及临床表现

Tab 1 Type of ADR and clinical manifestations

累及器官/系统	例数	构成比, %	临床表现
低血糖	39	75.0	心悸、出汗、颤抖、饥饿感、头晕、肢体抽搐、烦躁不安、意识障碍甚至昏迷,部分病例同时伴有精神异常等,严重者可导致死亡
血液系统	4	7.7	严重粒细胞缺乏,可伴有高热、咳嗽;口腔出血、消化道出血
心血管系统	3	5.8	严重心律失常,如早搏、心动过速或过缓,可伴有心源性休克、低血压等;心绞痛
消化系统	1	1.9	肝内淤胆、黄疸、上腹不适、恶心、呕吐、尿色深
泌尿系统	1	1.9	肾功能严重受损、肾衰竭
全身过敏	3	5.8	全身皮肤弥漫潮红、肿胀、脱屑、表皮剥脱、黏膜糜烂溃疡、全身瘙痒、充血性皮疹、红斑及红色风团、颜面及四肢水肿等
其他	1	1.9	双乳房痛、肿块、乳腺增生

### 2.5 治疗及转归

统计结果显示,绝大部分的ADR经停药或对症治疗后可缓解。52例ADR中,治愈或好转49例(94.2%),死亡3例(5.8%)。一例54岁女性患者因自测空腹血糖高,服格列吡嗪1周后出现了严重过敏反应,表现为剥脱性皮炎型药疹,应用大剂量的地塞米松静脉滴注及加强支持、皮肤护理等治疗后,症状明显改善,但由于经济原因而出院,在外院继续治疗,最终因肺部感染导致多脏器衰竭而死亡<sup>[4]</sup>;另有一例73岁男性患者服格列吡嗪半年后出现蛋白尿,肌酐轻度升高,医师要求改服格列喹酮,但患者未采纳,随后肾功能严重受损,终因肾衰竭而死亡<sup>[5]</sup>;另有一例70岁女性患者因慢性支气管炎急性发作入院(同时诊断有肺气肿、肺心病及2型糖尿病),入院第2天服格列吡嗪第3次1h后,胸闷、气急,口吐白沫,全身皮肤紫绀,四肢、面部抽搐,随即昏迷,血糖1.73 mmol/L,对症治疗过程中,又反复低血糖昏迷3次,第4次昏迷时血糖0.4 mmol/L,球结膜高度水肿,血压下降,全肺布满粗湿啰音及痰鸣音,经抢救无效死亡<sup>[6]</sup>。

在查阅资料过程中,笔者同时查到了多篇关于格列吡嗪致低血糖反应的病例分析,共82例,但因均为与其他降糖药合并进行分析的病例,资料不详,未列入统计范围。

### 2.6 用药原因

本研究中纳入患者糖尿病病程为0~20年不等。本资料中明确诊断为糖尿病的病例为49例(94.2%),糖耐量降低

1例<sup>[7]</sup>,慢性肾小球肾炎误诊为糖尿病服用格列吡嗪1例<sup>[8]</sup>,因患者自测空腹血糖9.6 mmol/L后,自购格列吡嗪口服1例<sup>[4]</sup>。另外,一例3岁女童因误服家中格列吡嗪(剂量不详)后未能及时诊断治疗,且服用剂量较大使低血糖难以纠正,导致长时间持续低血糖而且发生了不可逆的脑神经细胞损害,静脉补糖治疗后血糖可以维持正常范围,无明显好转,一直昏迷,反复惊厥,出现去大脑强直状态,并多次并发呼吸道感染,预后不良,家属最后放弃治疗,自动出院<sup>[9]</sup>,但该病例未列入统计分析。

## 2.7 合并疾病

52例患者中合并高血压4例(7.7%),冠心病、心功能不全等2例(3.8%),慢性支气管炎、肺感染、上呼吸道感染等呼吸系统感染性疾病3例(5.8%),脑梗死1例(1.9%),慢性肾功能不全、尿毒症、糖尿病性肾病等肾功能不全者21例(40.4%),其他疾病如传导系统退行性病变1例(1.9%)。共有27例患者(51.9%)合并有其他疾病(部分病例同时合并两种或两种以上疾病)。

## 3 讨论

### 3.1 性别与年龄分布

由统计结果可知,病例中男女性别基本相当。ADR发生在49~84岁,总体来看,≥60岁的27例,占已知年龄病例的79.4%,说明高龄可能是格列吡嗪用药的一个危险因素。老年病例比例较大可能与老年患者各器官尤其是肝、肾功能衰退有关,加上老年患者常合并患有其他疾病,代谢降解及排出能力均降低,容易发生ADR。因此,在用药时应充分考虑年龄因素,老年患者应慎用,当发生低血糖反应时应高度警惕。

### 3.2 用药情况

52例病例中,有30.8%的患者合并用药。合并使用药物包括抗感染类药物、非甾体类抗炎药、中成药、抗过敏药等,合并用药不仅可能会增加或降低格列吡嗪的药效,而且还可能干扰格列吡嗪在肝脏或肾脏中的代谢,导致体内滞留时间延长或清除减慢,在血液中浓度升高,从而增加ADR发生的风险。因此,当联合用药时,应提高警惕,与其他药物合用时,应注意药物之间的相互作用,按情况调整用量并监测血糖。

本研究中不合理用药比例较高(48.1%),这些不合理用药行为无疑成为了ADR的诱发因素或直接加重了ADR危害。因此,临床应严格遵循药品说明书,杜绝不规范用药,并根据情况注意调整剂量。

### 3.3 ADR临床表现及预后

本研究中格列吡嗪所致ADR的临床表现复杂多样,可累及全身各个系统,主要为低血糖反应,其次为血液系统反应、心血管系统反应及过敏反应。

格列吡嗪低血糖反应在本研究中占有较大比例,而且大部分为较为严重的低血糖反应(76.9%),如不同程度的低血糖昏迷、意识障碍、嗜睡、精神异常,甚至死亡。虽然不能排除文献报道偏重于严重病例的因素,但也不能否认格列吡嗪低血糖反应危害的严重性。医务工作者应提高对此的认识,同时应让患者了解并掌握降糖药物剂量的调整以及低血糖反应的

临床表现,并定期监测血糖,以减少因发现不及时、误诊、漏诊等原因延误治疗、抢救时机的病例发生,并尽可能避免严重低血糖反应的发生。另外,低血糖反应临床表现的复杂多变及不典型性,也给临床诊断带来困难,容易误诊,并且治疗过程中常存在低血糖治疗或抢救成功后又再次发生低血糖的反复情况,所以治疗中严密监测血糖、密切观察病情至关重要。

## 3.4 用药原因

本研究中存在错用甚至误服的病例,这提示医师不仅应熟悉本品药理药效,严格掌握其适应证,而且还应提高诊病能力及临床合理用药水平;另外,医务工作者应搞好安全、合理用药知识的宣传,引导患者对格列吡嗪及同类药有客观、正确的认识,提高患者对药物毒副作用的警惕,减少药物造成的损害。

## 3.5 合并疾病

本研究中合并疾病的病例也占有较大比例,且部分病例同时合并有两种或两种以上的疾病,如高血压、冠心病、心功能不全、感染性疾病、肾功能不全等疾病,尤其是肾功能不全的相关疾病,在本资料中占有较大比例(40.4%),应引起重视,这些可能成为引发格列吡嗪ADR的诱发因素。例如,感染性疾病可以引起体内葡萄糖消耗增加,造成药物剂量相对过大,可诱发或增加低血糖的发生;肾功能不全者可使药物在体内清除减慢,在血液中浓度升高或产生蓄积;患有冠心病、高血压等的患者因服用阿司匹林、 $\beta$ 受体阻滞剂等药物可干扰降糖药在肝脏中的代谢,导致药物体内滞留时间延长或增加其降糖作用。因此,当患者合并有其他疾病时,应综合分析,小心谨慎,按实际情况适当调整降糖药用量。

## 参考文献

- [1] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].17版.北京:人民卫生出版社,2011:657.
- [2] 王专运,周晶.美吡达引起顽固性低血糖报告[J].辽宁实用糖尿病杂志,2000,2(2):42.
- [3] 郭美华,马满玲,董慧贤,等.消渴丸致低血糖反应文献分析[J].药物流行病学杂志,2011,20(12):654.
- [4] 段振忠,耿松梅,王俊民,等.美吡达致剥脱性皮炎型药疹1例[J].中国皮肤性病学杂志,2006,20(6):367.
- [5] 刘萍霞,刘频健.口服降糖药不当致死2例[J].人民军医,2005,48(6):371.
- [6] 霍畅.小剂量美吡达致反复低血糖死亡1例[J].中国综合临床,2000,26(5):328.
- [7] 刘蔓茹.格列吡嗪合用倍他乐克致低血糖昏迷1例[J].西北药学杂志,2007,22(4):184.
- [8] 刘海春,杨淑琴,浦波.慢性肾小球肾炎误诊为糖尿病服用格列吡嗪致低血糖昏迷1例分析[J].吉林医学,2001,22(2):93.
- [9] 麦菁芸.误服格列吡嗪致持续性低血糖惊厥1例[J].中国小儿急救医学,2006,13(6):590.

(收稿日期:2012-05-30 修回日期:2013-03-18)