

# 达格列净安全性的研究进展

荆俊丽<sup>1\*</sup>, 王思明<sup>2#a</sup>, 夏晓君<sup>1#b</sup> (1. 解放军第107医院药剂科, 山东烟台 264002; 2. 解放军第107医院内分泌科, 山东烟台 264002)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)35-5036-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.35.50

**摘要** 目的: 了解达格列净安全性的研究进展, 为其临床应用提供参考。方法: 查阅近年来国内外相关文献, 对达格列净的作用机制、不良反应、特殊人群用药、毒理学研究进行归纳、总结。结果: 达格列净的不良反应主要有低血糖、泌尿生殖感染、肝损伤、肾损伤、血脂异常等, 但发生率较低, 无遗传毒性, 特殊人群用药尚不完全明确。结论: 达格列净上市时间较短, 尚需大量长期临床试验验证其不良反应的相关性及在特殊人群中应用的安全性。

**关键词** 达格列净; 安全性; 糖尿病; 钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂

随着全球人口老龄化和肥胖趋势的增长等, 预计至2035年, 2型糖尿病会成为影响超过3.818亿人的健康问题<sup>[1]</sup>, 仅50%的2型糖尿病患者将血糖控制在理想水平<sup>[2]</sup>。各国指南推荐根据患者情况选择合适的降糖药物作为一线用药, 但现有药物的临床应用具有一定的局限性, 糖尿病的自然进展也需要从多层面的病理生理学寻找新的治疗靶点。钠-葡萄糖协同转运蛋白(SGLT)2是一种低亲和力的转运蛋白, 在肾脏中特异性表达, 并且在近曲小管葡萄糖重吸收中发挥重要作用。SGLT2抑制剂的代表药物达格列净(Dapagliflozin, 商品名Forxiga<sup>TM</sup>), 由阿斯利康和百时美施贵宝公司联合研发, 于2012年11月被欧洲药品管理局(EMA)批准上市, 是第一个获准上市的治疗2型糖尿病的SGLT2抑制剂; 于2014年1月获美国食品与药物管理局(FDA)批准上市。达格列净上市时间较短, 用药安全性尚需进一步探讨, 笔者查阅近年来国内外相关文献, 对其作用机制、不良反应、特殊人群用药、毒理学研究等作一综述, 为其临床应用提供参考。

## 1 作用机制

SGLT家族中, SGLT1主要分布在小肠上皮和肾小管直段(S3段), 介导胃肠内葡萄糖的重吸收, 同时负责肾脏内约10%葡萄糖的重吸收; SGLT2是高容量的转运载体, 主要分布在肾小管近曲小管(S1段), 介导约90%肾脏葡萄糖的重吸收<sup>[3-4]</sup>。人体约99%滤过的葡萄糖通过肾脏重吸收, 1%随尿排出。SGLT2抑制剂可选择性阻滞肾脏对葡萄糖的重吸收, 增加葡萄糖随尿排泄。

## 2 不良反应

### 2.1 低血糖

达格列净的降糖作用机制与胰岛B细胞功能和组织对胰岛素的敏感性无关, 单独使用时低血糖发生风险小, 但与胰岛素、磺脲类、二甲双胍等药物联用时, 低血糖风险将增加, 风险与给药剂量和疗程有关<sup>[5]</sup>。Wilding JP等<sup>[6]</sup>在为期12周的研究中, 给予受试者达格列净10 mg/d+胰岛素, 29.2%的受试者出

现低血糖症状。Henry RR等<sup>[7]</sup>的研究中, 单独给予受试者达格列净并没有观察到明显的低血糖症状, 而应用达格列净50 mg/d+二甲双胍时, 低血糖发生风险为0~4%; 应用达格列净300 mg/d+二甲双胍时, 低血糖发生风险为3%<sup>[8]</sup>。

### 2.2 泌尿生殖感染

达格列净通过抑制肾脏对葡萄糖的重吸收, 增加葡萄糖随尿排泄, 给泌尿生殖系统的细菌和真菌繁殖提供了有利条件。Shawn RT等<sup>[9]</sup>的研究中, 达格列净组和安慰剂组出现细菌性泌尿生殖感染的受试者为7.9% vs. 5%。Nauck MA等<sup>[10]</sup>为期52周的随机、双盲、对照试验中, 达格列净+二甲双胍组与吡格列酮+二甲双胍组的泌尿系统感染率为7.4% vs. 4.2%, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Johnsson K等<sup>[10]</sup>的研究中, 达格列净(10 mg/d)组与安慰剂组的生殖感染率为4.8% vs. 0.9%; 泌尿系统感染率为4.3% vs. 3.7%; 接受达格列净治疗的受试者中, 0.2%由于生殖感染停药, 0.3%由于泌尿系统感染停药。

### 2.3 恶性肿瘤

达格列净治疗2型糖尿病可能会致恶性肿瘤, 主要为膀胱癌、乳腺癌和前列腺癌。Agata P等<sup>[11]</sup>的研究表明, 达格列净组( $n=5\ 501$ )与对照组( $n=3\ 184$ )的恶性肿瘤发生率为1.5% vs. 1.4%, 风险比为1.047, 95%CI为0.702~1.579, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。Greg LP<sup>[12]</sup>的包含19项II/III期的临床试验表明, 达格列净组和对照组的恶性肿瘤发生率为1.47% vs. 1.35%, 且任何部位肿瘤的发生率差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。上述研究均为临床前试验, 从患者开始服用达格列净到诊断出肿瘤的时间较短, 尚不能确定肿瘤的发生与达格列净是否具有因果关系。Timothy PR等<sup>[13]</sup>通过动物实验证实, 达格列净及其代谢产物不会增高癌症发生率, 此结论是否适用于临床尚需后期试验进行验证。

### 2.4 对肾脏的影响

达格列净的降糖机制与肾脏密切相关。肾功能正常时, 达格列净可使肾小管SGLT2受体表达下调, 减少对钠、葡萄糖的重吸收, 抑制肾素-血管紧张素系统, 达到降压、抑制肾脏血管重构、保护肾脏、延缓糖尿病肾脏进展的目的<sup>[14-15]</sup>。肾脏功能减退时, 达格列净的药动学和药效学发生改变, 当肾小球滤过率(eGFR) $> 90$  ml/(min $\cdot$ 1.73 m<sup>2</sup>)时, 糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)下降0.69%; eGFR为60~90 ml/(min $\cdot$ 1.73 m<sup>2</sup>)时, HbA<sub>1c</sub>下降0.54%; eGFR $< 60$  ml/(min $\cdot$ 1.73 m<sup>2</sup>)时, HbA<sub>1c</sub>下降0.39%<sup>[1]</sup>。

\* 药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 0535-2933817。E-mail: junli200@163.com

#a 通信作者: 副主任医师, 硕士。研究方向: 内分泌科临床。电话: 0535-2933618。E-mail: 13589890286@163.com

#b 通信作者: 副主任药师, 硕士。研究方向: 药物合理应用。电话: 0535-2933813。E-mail: xxj\_107@126.com

根据达格列净的作用机制,其对严重肾损害[eGFR<30 ml/(min·1.73 m<sup>2</sup>)]或终末期肾病患者无效<sup>[16]</sup>。Garlson GF等<sup>[17]</sup>为期24周的临床试验发现,达格列净组与对照组的血尿素氮升高1.5~1.8 mg/dl vs. 0.3 mg/dl,但差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗起始阶段,部分患者出现血清肌酐略升高、eGFR略降低,24周后均恢复至基线水平。达格列净有潜在增加肾衰的风险,血容量不足的老年患者(≥65岁)应慎用,建议开始使用前及使用期间定期评估肾功能。轻度肾损害[eGFR>60 ml/(min·1.73 m<sup>2</sup>)]患者无需调整达格列净给药剂量;当eGFR<60 ml/(min·1.73 m<sup>2</sup>)时,不推荐达格列净作为起始治疗药物;如eGFR持续<60 ml/(min·1.73 m<sup>2</sup>),应停药<sup>[4,16]</sup>。

## 2.5 对心血管的影响

给予健康受试者达格列净超有效剂量(20 mg 和 150 mg),采用校正的QT间期(QTc)分析,达格列净组与安慰剂组相比,QTc无显著改变<sup>[18]</sup>。Greg LP<sup>[12]</sup>的研究中,达格列净组( $n=5\ 261$ )与安慰剂组( $n=3\ 021$ )的心血管终点事件的发生率为1.64% vs. 1.99%,风险比为0.82,95% CI为0.583~1.152。达格列净不会增加心血管风险,且具有潜在降低心血管风险的作用,但该试验时间较短,未能监测受试者长期用药对心血管系统的影响。

## 2.6 对肝脏的影响

达格列净主要通过肝脏代谢。达格列净可使天冬氨酸转氨酶(AST)或丙氨酸转氨酶(ALT)升高至正常上限3倍<sup>[15]</sup>。Agata P等<sup>[11]</sup>的研究显示,6 228名受试者中有8名(达格列净组5名,对照组3名)出现肝酶升高,AST或ALT均高于正常上限3倍,且总胆红素高于正常上限2倍,其中7名可能与治疗药物无关,1名可能是由于服用达格列净致药物性肝损伤。达格列净产生肝损伤一般是轻度,重度肝损伤通常是服用过量药物所致。因此,对于轻度肝功异常患者无需调整剂量,重度肝功异常患者需个体化用药<sup>[4]</sup>。

## 2.7 对血脂的影响

达格列净药品说明书中表明,其可能会致低密度脂蛋白胆固醇升高<sup>[16]</sup>。Timothy PR等<sup>[13]</sup>在为期12~24周的短期临床试验中发现,达格列净组和安慰剂组高密度脂蛋白胆固醇平均水平较基线升高3.8%~6.5% vs. 3.8%,低密度脂蛋白胆固醇升高0.6%~2.7% vs. -1.9%,总胆固醇升高1.0%~1.4% vs. -0.4%,甘油三酯升高-3.2%~-5.4% vs. -0.7%,游离脂肪酸升高-0.5%~1.2% vs. -5.7%。

## 2.8 其他

除上述不良反应外,达格列净致不良反应还包括低血压、脱水、低血容量、骨折、头痛、腹泻、鼻咽炎等<sup>[11,18]</sup>。

## 3 特殊人群用药

### 3.1 儿童用药

18岁以下儿童使用达格列净的安全性和有效性尚不明确。

### 3.2 老人用药

达格列净尚无根据年龄调整剂量的推荐。Kasichayanula S等<sup>[19]</sup>纳入5 936名受试者的研究中,1 424名(24%)受试者年龄≥65岁,207名(3.5%)受试者年龄≥75岁,调整肌酐清除率后,疗效相似;≥65岁受试者因血容量不足和肾功能损害/肾衰竭出现不良反应的比例达格列净组较安慰剂组高。

### 3.3 妊娠期妇女用药

达格列净尚未在妊娠期妇女中进行充分、严格的对照试验。妊娠期间,尤其妊娠中/晚期应采取替代疗法,达格列净仅在利大于弊的情况下用于妊娠期妇女。

## 3.4 哺乳期妇女用药

达格列净是否随人类乳汁排泄尚不明确,但动物实验中可随大鼠乳汁排泄,为母体血药浓度的0.49倍;直接给予大鼠幼崽达格列净,可见肾脏发育不良(肾盂炎和食道扩张)<sup>[16]</sup>。故建议哺乳期妇女用药期间停止哺乳。

## 4 毒理学研究

Tirmenstein M等<sup>[9]</sup>的研究表明,SD大鼠(给药时间<6个月)和Beagle犬(给药时间<1年),给药剂量>达格列净推荐最高剂量(10 mg)的5 000倍,po,qd,除有达格列净药理作用介导的尿糖、利尿和轻微的电解质丢失外,未出现其他不良反应;给药剂量分别为小鼠750 mg/kg、大鼠375 mg/kg、犬1 000 mg/kg时,耐受性均良好,未出现毒性症状;给药剂量分别为小鼠3 000 mg/kg、大鼠750 mg/kg时,均出现致死现象。

Kasichayanula S等<sup>[19]</sup>的研究中,雄性、雌性小鼠达格列净给药剂量分别约为推荐最高剂量的72倍、105倍,雄性、雌性大鼠给药剂量分别约为推荐最高剂量的131倍、186倍时,均未见其诱导肿瘤发生,未见致畸或致突变,提示其无遗传毒性。

## 5 结语

达格列净作为新型降糖药物,可以减少肾脏对葡萄糖的重吸收,增加葡萄糖随尿排泄,降低血糖,促进自身糖原和脂肪分解,减轻体重,单用或与其他降糖药物联用,可显著降低2型糖尿病患者的HbA<sub>1c</sub>和空腹血糖,是应用前景较广的SGLT2抑制剂。达格列净的不良反应发生率较低,耐受性较好,且无遗传毒性。达格列净上市时间较短,尚需大量长期临床试验证实其不良反应的相关性及在特殊人群中应用的安全性。

## 参考文献

- [1] Guariguata L, Whiting D, Hambleton I, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 103(2):137.
- [2] United Kingdom Prospective Diabetes Study(UKPADS). Relative efficacy of randomly allocated diet, sulphonylurea, insulin, or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years[J]. *BMJ*, 1995, 310(6 972):83.
- [3] 石卫峰,李晓宇,刘皋林.治疗2型糖尿病新药达格列净[J]. *中国新药杂志*, 2013, 22(16):1 861.
- [4] Marissa CS, Amie DB, Stacey MT. Patient considerations in the management of type 2 diabetes-critical appraisal of dapagliflozin[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2014, 22(8):493.
- [5] Shawn RT, Kira BH. The clinical efficacy and safety of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors in adults with type 2 diabetes mellitus[J]. *Pharmacotherapy*, 2013, 33(9):984.
- [6] Wilding JP, Norwood P, Tjoen C, et al. A study of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin plus insulin sensitizers: applicability of a novel insulin-independent treatment[J]. *Diabetes Care*,

# 中药酊剂在烧伤治疗中的应用

王建平\*, 杨云, 刘茵, 张学惠, 马长勇, 张兰欣, 颜耀东<sup>#</sup>(空军航空医学研究所附属医院药剂科, 北京 100089)

中图分类号 R986;R944.6\*2;R961.1

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2015)35-5038-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.35.51

**摘要** 目的:为中药酊剂在烧伤治疗中的临床应用提供参考。方法:查阅20世纪70年代至今相关文献,对常用的14种治疗烧伤的中药酊剂的处方、制备、临床应用与现代研究等进行归纳、总结。结果与结论:传统中药烧伤酊剂广泛用于烧伤、烫伤、压疮、放射性皮炎等,疗效较好,制备工艺简单,但具有对创面刺激大、易收敛过度、名称混乱、质控方法不明等缺点,尚待医药人员作更多、更深入的研究。

**关键词** 烧伤;酊剂;榆树皮;黄柏;鞣质;压疮;放射性皮炎

烧伤是临床常见外伤,烧伤后正确处理创面,能减少感染,防止并发症发生。中医药在治疗烧伤方面经验丰富,近年来中医药外治烧伤的理论水平不断提高,临床优势明显。治疗烧伤的中药按剂型大致可分为膏、散、油、酊、霜、乳、膜、煎剂等,大多有清热解毒、活血通络、理气止痛、祛瘀生肌等功效。酊剂所含有效成分浓度高、防腐性能好、用药剂量小,是治疗烧伤的中药常用剂型。笔者查阅文献,对20世纪70年代至今常用的治疗烧伤酊剂的处方、制备、临床应用等作一综述,为中药酊剂在烧伤治疗中的临床应用提供参考。

## 1 烧伤酊剂

### 1.1 烧伤Ⅱ号药

烧伤Ⅱ号药由榆树皮、黄柏制成<sup>[1]</sup>,制法为:量取体积分数80%的乙醇3 500 ml,搅拌加入榆树皮粗粉1 000 g与黄柏粗粉400 g,再加入体积分数80%乙醇700 ml,搅拌,使溶剂浸没药面,密闭浸渍48 h,期间搅拌1~2次。倾取浸出液,残渣加入体积分数80%乙醇3 000 ml,再次密闭浸渍48 h,倾取浸出液并压榨药渣,合并2次所得浸出液,加体积分数80%乙醇至4 000 ml定容,静置24 h,过滤、分装,即得。烧伤Ⅱ号药自1969年研制并使用至今,用于治疗不同严重程度的烧伤患者,至1977年共治愈2 000多例患者,具有杀菌力强、结痂快、成本低、药源广、

2009,32(9):1 656.

- [7] Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, *et al.* Dapagliflozin, metformin XR or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial[J]. *Int J Clin Pract*, 2012, 66(5): 446.
- [8] Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, *et al.* Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(6): 1 232.
- [9] Nauck MA, Del Prato S, Meier JJ, *et al.* Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin: a randomized, 52-week, double-blind, active-controlled non-inferiority trial[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(9): 2 015.
- [10] Johnsson K, Ptaszynska A, Apanovitch A, *et al.* Safety of dapagliflozin in clinical trials for type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(Suppl 1): S304.
- [11] Agata P, Kristina MJ, Shamik JP, *et al.* Safety profile of dapagliflozin for type 2 diabetes: pooled analysis of clinical studies for overall safety and rare events[J]. *Drug Saf*, 2014, 37(10): 815.
- [12] Greg LP. Dapagliflozin-a review of its use in type 2 diabetes mellitus[J]. *Drugs*, 2012, 72(17): 2 289.

- [13] Timothy PR, Michael JG, Evan BJ, *et al.* Carcinogenicity risk assessment supports the chronic safety of dapagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose co-transporter 2, in the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Ther*, 2014, 5(1): 73.
- [14] 陈燕梅,李志勇. 达格列净的临床应用进展[J]. *重庆医学*, 2013, 42(34): 4 214.
- [15] Bernard P, Katrien B. Sodium glucose transporter protein 2 inhibitors: focusing on the kidney to treat type 2 diabetes[J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2014, 5(5): 124.
- [16] Kasichayanula S, Liu XN, Benito MP, *et al.* The influence of kidney function on dapagliflozin exposure, metabolism and pharmacodynamics in healthy subjects and in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Brit J Clin Pharmacol*, 2012, 76(3): 432.
- [17] Carlson GF, Tou CKP, Parikh S, *et al.* Evaluation of the effect of dapagliflozin on cardiac repolarization: a thorough QT/QTc study[J]. *Diabetes Therapy*, 2011, 2(3): 123.
- [18] Niren KS, Wasim ED, Rushab C, *et al.* Dapagliflozin: A novel sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. *Pharmacotherapy*, 2012, 32(1): 80.
- [19] Timmenstein M, Dorr TE, Janovitz EB, *et al.* Nonclinical toxicology assessments support the chronic safety of dapagliflozin, a first-in-class sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor[J]. *Int J Toxicol*, 2013, 32(5): 336.

(收稿日期:2015-02-27 修回日期:2015-11-05)

(编辑:陶婷婷)

\* 副主任药师, 硕士。研究方向: 医院药学。电话: 010-88422297。E-mail: wang-jianping@163.com

<sup>#</sup> 通信作者: 主任药师。研究方向: 医院药学。电话: 010-88422271。E-mail: yyd466@sina.com