

治疗2型糖尿病的新药坎格列净

石卫峰^{1*}, 朱玲琦², 归成¹, 刘皋林^{1#} (1.上海交通大学附属第一人民医院临床药学科, 上海 200080; 2.同济大学附属同济医院药剂科, 上海 200065)

中图分类号 R977.1⁵ 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)38-3621-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.38.23

摘要 目的:介绍2型糖尿病治疗药物坎格列净的研究进展。方法:对坎格列净的作用机制、药效学、药动学、临床疗效及安全性等进行综述。结果与结论:坎格列净是钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂,2013年3月29日作为新型的降糖药获美国食品药品监督管理局批准上市,用于治疗2型糖尿病。临床研究表明,坎格列净作为单药治疗或与二甲双胍、磺脲类药物联合治疗,能有效降低血糖和减轻体质量,不良事件总体发生率与安慰剂相似,但生殖道霉菌感染和渗透性利尿相关的不良事件发生率较安慰剂高,低血糖发生率较低。

关键词 坎格列净;钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂;2型糖尿病;药效学;药动学;临床疗效;安全性

由强生公司开发的坎格列净(Canagliflozin, InvokanaTM)是一种新型的抗糖尿病药物,于2013年3月29日被美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市。坎格列净是第一个被美国FDA批准上市用于治疗2型糖尿病的钠-葡萄糖协同转运蛋白2(Sodium-glucose co-transporter-2, SGLT2)抑制剂。该药可抑制肾脏对葡萄糖的重吸收,增加葡萄糖的排泄,从而降低血糖,可减轻患者体质量,低血糖的风险较小。其化学名称为(1S)-1,

5-脱氢-1-C-[3-[[5-(4-氟苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-甲基苯基]-D-葡萄糖醇,结构式见图1,分子式和分子质量分别为C₂₄H₂₅FO₅S和444.52。

1 作用机制^[1-3]

肾功能正常的成人每日可经肾小球滤过约180 g的葡萄糖,当血糖<10 mmol/L (180 mg/dl)时,所有滤过的葡萄糖均被重吸收,这个血糖值被定义为肾糖阈(Renal threshold for

- and oxidative stress: a case of double jeopardy for the pancreatic islet beta cell[J]. *Free Radic Biol Med*, 2006, 41(2):177.
- [17] Victor VM, Rocha M, Herance R, *et al.* Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes[J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(36):3 947.
- [18] Arden GB, Sivaprasad S. Hypoxia and oxidative stress in the causation of diabetic retinopathy[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2011, 7(5):291.
- [19] Thandavarayan RA, Giridharan VV, Watanabe K, *et al.* Diabetic cardiomyopathy and oxidative stress: role of anti-oxidants[J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2011, 9(4):225.
- [20] Coskun O, Kanter M, Korkmaz A, *et al.* Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and beta-cell damage in rat pancreas[J]. *Pharmacol Res*, 2005, 51(2):117.
- [21] Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(2):98.
- [22] Teixeira de Lemos E, Pinto R, Oliveira J, *et al.* Differential effects of acute (extenuating) and chronic (training) exercise on inflammation and oxidative stress status in an animal model of type 2 diabetes mellitus [J]. *Mediators Inflamm*, 2011, doi: 10.1155/2011/253061.
- [23] Jorge ML, de Oliveira VN, Resende NM, *et al.* The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Metabolism*, 2011, 60(9):1 244.
- [24] Sun Y, Wu XX, Yin Y, *et al.* Novel immunomodulatory properties of cirsiolineol through selective inhibition of IFN-gamma signaling in a murine model of inflammatory bowel disease[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79(2):229.
- [25] Lai CS, Li S, Chai CY, *et al.* Anti-inflammatory and antitumor promotional effects of a novel urinary metabolite, 3', 4'-didemethylnobiletin, derived from nobiletin[J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(12):2 415.
- [26] Li S, Shin HJ, Ding EL, *et al.* Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*, 2009, 302(2):179.
- [27] Jay MA, Ren J. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2007, 3(1):33.
- [28] Viollet B, Lantier L, Devin-Leclerc J, *et al.* Targeting the AMPK pathway for the treatment of type 2 diabetes [J]. *Front Biosci*, 2009(14):3 380.
- [29] Li RW, Theriault AG, Au K, *et al.* Citrus polymethoxylated flavones improve lipid and glucose homeostasis and modulate adipocytokines in fructose-induced insulin resistant hamsters[J]. *Life Sci*, 2006, 79(4):365.
- [30] Choi Y, Kim Y, Ham H, *et al.* Nobiletin suppresses adipogenesis by regulating the expression of adipogenic transcription factors and the activation of AMP-activated protein kinase (AMPK) [J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(24):12 843.

*主管药师。研究方向:临床药理学、药品不良反应监测。电话:021-63240090-4203。E-mail:stonebreeze@sina.com

#通信作者:主任药师,博士研究生导师。研究方向:临床药理学。电话:021-63240090-4200。E-mail:gaolinliu@aliyun.com

(收稿日期:2014-07-01 修回日期:2014-08-07)

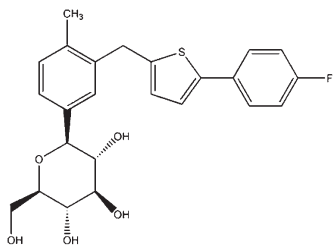


图1 坎格列净化学结构式

glucose, RTG)。葡萄糖在肾小管被重吸收的过程需要钠-葡萄糖协同转运蛋白(sodium-glucose co-transporter, SGLTs)的参与。体内存在多种SGLTs,其中SGLT2是一种低亲和力、高容量的转运载体,特异表达于肾小管近曲小管细胞刷状缘近S1段,介导重吸收滤过的90%的葡萄糖。SGLT1主要表达于小肠刷状缘和肾脏近曲小管的S3段,介导胃肠道内葡萄糖的重吸收,并负责肾脏内10%的葡萄糖重吸收。坎格列净选择性地强效抑制SGLT2,阻滞近曲小管对葡萄糖的重吸收,降低RTG,增加尿葡萄糖的排泄(Urinary glucose excretion, UGE),从而降低血糖。本品推荐剂量为每日100 mg口服,在肌酐清除率 >60 ml/min的患者中,剂量可增加至每日300 mg。

2 药效学

一项随机、双盲、安慰剂对照的研究考察了坎格列净在健康志愿者中的药效学特点^[4]。63名健康志愿者随机分组后分别口服坎格列净单剂10、30、100、200、400、600、400 mg,每日2次,或口服安慰剂,共给药8 d。给药后24 h内UGE(UGE_{0-24 h})呈现药物剂量依赖性,药物剂量 >200 mg的各组平均UGE_{0-24 h}最高可达70 g;RTG同样呈现剂量依赖性,在剂量 ≥ 100 mg的各组,估算的24 h平均RTG降至75 mg/dl,最低可至60 mg/dl。

另一项研究对坎格列净在糖尿病受试者中的药效学特征(RTG, UGE_{0-24 h}和24 h平均血糖MPG_{0-24 h})进行了考察^[5]。36名糖尿病受试者按1:1:1:1随机分组,分别每日口服坎格列净50、100、300 mg和安慰剂,共给药7 d。结果显示,坎格列净各组第1天的24 h平均RTG较基线水平分别下降106.0、131.3、140.4 mg/dl,第7天的24 h平均RTG较基线水平分别下降119.7、145.6、150.3 mg/dl。坎格列净各组给药第1天UGE_{0-24 h}较基线分别增加63.0、98.2、113.1 g,第7天UGE_{0-24 h}较基线分别增加79.6、98.6、94.8 g。坎格列净各组第1天的MPG_{0-24 h}较基线水平分别下降35.9、36.1、42.8 mg/dl,第7天的MPG_{0-24 h}较基线水平分别下降42.2、48.7、57.3 mg/dl。

3 药动学^[5-6]

本品的药动学特征在健康受试者和2型糖尿病患者中类似。坎格列净口服后快速吸收,达到最大血浆药物浓度的时间 t_{max} 在1~2 h,口服绝对生物利用度约为65%,血浆终末半衰期为14~16 h,且与剂量无关。本品蛋白结合率为99%,主要与白蛋白结合,蛋白结合率与本品的血药浓度无关。O-葡萄糖苷酸化是本品主要的代谢消除途径,药物主要经尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶1A9(UGT1A9)和尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶2B4(UGT2B4)代谢为无活性的代谢物(M5和M7),较小部分(约7%)经细胞色素P₄₅₀酶(CYP)3A4代谢。健康者单剂口服¹⁴C标记的坎格列净,有41.5%和10.2%的药物分别以原型和代谢物形式经粪便排泄,约33%经尿排泄,其中30.5%为O-葡萄糖苷酸化代谢物。高脂食物与本品同时服用,不影响本品的药动学,但有可能延缓肠道内葡萄糖的吸收而降低餐

后血糖,因此推荐餐前服用。

肾功能不全对坎格列净的最大血药浓度没有影响。合并轻度、中度和重度肾功能不全的受试者的血浆药-时曲线下面积(AUC)较肾功能正常受试者分别高15%、29%和53%。这种血浆AUC的增加被认为没有临床意义,本品的药效随着患者肾功能不全程度的加重而下降。

轻度和中度肝功能不全的受试者单次口服坎格列净300 mg,两组 c_{max} 分别是肝功能正常者的107%和96%,AUC分别是肝功能正常者的110%和111%,这些差别无临床意义。对重度肝功能不全的患者方面没有相关研究数据。

因此,对于轻度肾功能不全和轻、中度肝功能不全的患者不必调整药物剂量,中度肾功能不全的患者本品的剂量不应超过每日100 mg,对于重度肝、肾功能不全的患者不推荐使用本品。

4 临床疗效

4.1 单药治疗

一项为期26周随机、双盲、安慰剂对照的Ⅲ期临床研究,对坎格列净在2型糖尿病受试者中的有效性和安全性进行了评估^[7]。584例既往采用饮食和运动治疗但血糖控制不佳的2型糖尿病受试者,其平均糖化血红蛋白(HbA_{1c})为8.0%,被随机分为3组,分别每日服用坎格列净100、300 mg和安慰剂。治疗26周后,各组的HbA_{1c}分别较基线降低0.77%、1.03%和增加0.14%,各组达到HbA_{1c} $<7.0\%$ 的比例分别为44.5%、62.4%和20.6%,坎格列净组与安慰剂组比较均有显著性差异;各组的空腹血糖(Fasting plasma glucose, FBG)分别较基线降低1.9、1.5 mmol/L和增加0.5 mmol/L,各组餐后2 h血糖(2-h PPG)分别较基线降低2.4、3.3 mmol/L和增加0.3 mmol/L,各组的体质量分别较基线降低2.8% (2.5 kg)、3.9% (3.4 kg)和0.6% (0.5 kg),坎格列净组与安慰剂组比较均有显著性差异。与安慰剂比较,坎格列净100 mg和300 mg组分别可显著降低收缩压3.7、5.4 mm Hg(1 mm Hg=133.322 Pa)。

一项为期12周的随机、双盲、安慰剂对照的临床研究,考察了不同剂量的坎格列净在日本2型糖尿病受试者中的有效性和安全性^[8]。受试者年龄在20~80岁,诊断为2型糖尿病超过3个月,平均HbA_{1c}为8.09%。383例既往采用饮食和运动治疗的2型糖尿病受试者被随机分为5组,分别每日服用坎格列净50、100、200、300 mg和安慰剂。治疗12周后,各组的HbA_{1c}分别较基线降低0.61%、0.80%、0.79%、0.88%和增加0.14%,坎格列净组与安慰剂组比较均有显著性差异;各组的FBG分别较基线降低1.37、1.84、2.01、2.13、0.17 mmol/L,各组2-h PPG分别较基线降低2.37、2.61、2.70、2.74、0.61 mmol/L,各组的体质量分别较基线降低1.98、2.51、2.39、3.19、0.78 kg,各组的尿糖/尿肌酐(g/g)比值较基线分别增加33.9、45.1、55.5、60.6、0.03,坎格列净组与安慰剂组比较均有显著性差异。

4.2 联合治疗

4.2.1 与二甲双胍联合。一项为期12周的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床研究评估了不同剂量坎格列净联合二甲双胍治疗2型糖尿病的疗效^[9]。451例既往接受二甲双胍(≥ 1500 mg/d)治疗、血糖控制不佳的2型糖尿病受试者,平均年龄52.9岁,平均体质量指数(BMI)为31.5 kg/m²,随机分为7组,各组的基线HbA_{1c}在7.6%~8.0%之间。各组分别在二甲双胍基础上加服坎格列净每日50、100、200、300、600 mg(300 mg,每日2次),西格列汀每日100 mg或安慰剂。12周后,各组的

HbA_{1c} 分别平均下降 0.79%、0.76%、0.70%、0.92%、0.95%、0.74% 和 0.22%，坎格列净各组 FBG 的下降幅度在 0.9~1.5 mmol/L，坎格列净各组与安慰剂组比较有显著性差异，西格列汀可降低 FBG 0.7 mmol/L；各组的体质量分别较基线平均降低 2.3%、2.6%、2.7%、3.4%、3.4%、0.6% 和 1.1%，体质量下降至少 5% 的比例分别是 16%、12%、22%、21%、32%、6% 和 5%，各组的尿糖/尿肌酐(mg/mg) 比值较基线分别增加 35.4、51.5、50.5、49.4、61.6、-1.9 和 1.9，坎格列净组与安慰剂组比较均有显著性差异。

4.2.2 与二甲双胍和磺脲类药物联合。一项为期 52 周的临床试验评估了坎格列净与二甲双胍和磺脲类药物联合治疗 2 型糖尿病的疗效和安全性^[10]。选择口服最大或接近最大治疗剂量的二甲双胍和磺脲类降糖药的 2 型糖尿病患者 469 例，其平均 HbA_{1c} 为 8.1%，平均 BMI 为 33.1 kg/m²，糖尿病的平均病程为 9.6 年，随机分为 3 组，分别在二甲双胍和磺脲类药物基础上加服坎格列净每日 100、300 mg 和安慰剂。381 名受试者完成了 26 周的核心治疗期，374 名受试者接受后 26 周的延长治疗期，其中 310 名完成延长期治疗。在 52 周中安慰剂组的退出率为 42.3%，高于坎格列净组 (30.6% 和 28.3%)。治疗 26 周后，各组的 HbA_{1c} 分别平均下降 0.85%、1.06%、0.13%，FBG 的降幅分别为 1.0、1.7、-0.2 mmol/L，坎格列净各组与安慰剂组比较有显著性差异，亚组分析显示基础 HbA_{1c} 高的患者较基础 HbA_{1c} 低的患者 HbA_{1c} 的下降更多。治疗 52 周后，各组的 HbA_{1c} 分别平均下降 0.74%、0.96%、-0.01%，FBG 的降幅分别为 1.1、1.5、-0.6 mmol/L，坎格列净各组与安慰剂组比较有显著性差异。各组体质量较基线分别下降 2.2% (2.0 kg)、3.2% (3.1 kg) 和 0.9% (1.0 kg)。

4.2.3 联合二甲双胍与格列美脲的比较。一项为期 52 周的多中心大型临床试验比较了加用坎格列净或格列美脲对单用二甲双胍血糖控制不满意的 2 型糖尿病受试者的疗效与安全性^[11]。1 450 名受试者的年龄在 18~80 岁 (平均年龄 56.2 岁)，平均 HbA_{1c} 为 7.8%，接受稳定的二甲双胍治疗 (每日 ≥2 g 或每日 ≥1.5 g，如果不能耐受更高剂量) 至少 10 周，按 1:1:1 随机分为 3 组，在继续二甲双胍原有治疗剂量基础上分别加服坎格列净每日 100、300 mg 和格列美脲 (剂量逐步滴定至每日 6 mg 或 8 mg)。格列美脲组中格列美脲的平均最大剂量为每日 5.6 mg，其中 82% 的患者接受每日 4 mg 或更高的剂量。治疗 52 周后，各组的 HbA_{1c} 分别下降 0.82%、0.93%、0.81%，各组 HbA_{1c} 降至 7.0% 或 6.5% 的比例相似，FBG 的降幅分别为 1.35、1.52、1.02 mmol/L。有记录的低血糖发作的比例，格列美脲组为 34%，明显高于坎格列净组 (5% 和 6%)，坎格列净组和格列美脲组体质量的变化有显著的差异，坎格列净 100 mg 和 300 mg 组体质量减轻 4.2% (3.7 kg) 和 4.7% (4.0 kg)，而格列美脲组体质量增加 1.0% (0.7 kg)。

4.3 特殊人群

4.3.1 老年人。一项随机、双盲、安慰剂对照的临床试验评估了坎格列净在老年 2 型糖尿病患者中的疗效和安全性^[12]。选择当前降糖方案 (口服或注射治疗) 不能满意控制血糖的 2 型糖尿病患者 714 例，其年龄为 55~80 岁 (平均 63.6 岁)，HbA_{1c} 在 7.0%~10%，随机分为 3 组，分别在原有治疗方案的基础上加服坎格列净每日 100、300 mg 和安慰剂。治疗 26 周后，各组的 HbA_{1c} 分别平均下降 0.60%、0.73% 和 0.03%，坎格列净各组较安慰剂组有更多的患者达到 HbA_{1c}<7.0% 的目标。同时结

果显示，坎格列净可显著减轻体质量，降低 FBG 和收缩压，并可升高高密度脂蛋白胆固醇水平。

4.3.2 合并慢性肾脏疾病。一项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验评估了坎格列净在合并慢性肾脏疾病 (Chronic kidney disease, CKD) 的 2 型糖尿病患者中的疗效和安全性^[13]。入选的受试者之前没有接受降糖药治疗或接受稳定的降糖药治疗超过 8 周，年龄 ≥25 岁，HbA_{1c} 在 7.0%~10.5%，并且合并 CKD 3 期 [(根据 MDRD 公式估算的肾小球滤过率在 30~50 ml/(min·1.73 m²))]。269 名受试者被随机分为 3 组，分别在原有治疗方案的基础上加服坎格列净每日 100、300 mg 和安慰剂。治疗 26 周后，各组的 HbA_{1c} 分别平均下降 0.33%、0.44% 和 0.03%，各组达到 HbA_{1c}<7.0% 的比例分别是 27.3%、32.6% 和 17.2%。坎格列净组经安慰剂校正，FBG 可分别降低 0.67、0.85 mmol/L，体质量可分别降低 1.6% (1.4 kg)、1.8% (1.6 kg)。

5 安全性^[6-7,9-10,12]

坎格列净具有良好的耐受性和安全性，坎格列净治疗相关的不良事件发生率与安慰剂相似，但女性生殖器霉菌感染、尿路感染和渗透性利尿相关的不良反应如尿频、多尿较安慰剂高。本品单药治疗时低血糖风险较小，低血糖发生率为 3.0%~3.6%，与磺脲类药物联合治疗时，低血糖发生率可明显上升。在老年患者中，本品的低血糖发生率有轻度升高。因此，本品与胰岛素促泌剂联合使用时，可能需要减少胰岛素促泌剂的剂量来减少低血糖的发生。本品会导致血容量降低，治疗初期可发生症状性低血压，特别是老年人、肾功能不全者和合用利尿药或抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统药物的患者。

6 药物相互作用^[6]

本品主要在肝脏经 UGT1A9 和 UGT2B4 代谢，利福平作为多种 UGT 酶的诱导剂，可以降低坎格列净 51% 的体内暴露量，可能降低本品疗效。因此，利福平、苯妥英、苯巴比妥和利托那韦等 UGT 酶的诱导剂必须与本品联合使用时，对可耐受本品每日 100 mg 且估算的肾小球滤过率不低于 60 ml/(min·1.73 m²) 的患者可考虑加量为每日 300 mg。本品可使地高辛的 AUC 增加 20%，使 *c*_{max} 上升 36%，因此本品与地高辛合用时，需要适当监测地高辛的血药浓度。

7 结语

坎格列净是第一个经美国 FDA 批准上市的 SGLT2 抑制剂，通过减少肾脏对葡萄糖的重吸收、降低 RTG、增加葡萄糖的排泄而降低血糖。本品单用或与二甲双胍、磺脲类药物联合使用，可以显著降低 2 型糖尿病患者的 HbA_{1c} 和空腹血糖，不良反应发生率与安慰剂相似，低血糖风险较低，可显著减轻体质量。该药上市时间尚短，需要更多的临床研究对其长期疗效和安全性进行评估。

参考文献

- [1] Neumiller JJ, White JR, Campbell RK. Sodium glucose co-transport inhibitors: progress and therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus[J]. *Drugs*, 2010, 70(4):377.
- [2] Nair S, Wilding JP. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(1):34.
- [3] Nisly SA, Kolanczyk DM, Walton AM. Canagliflozin, a new sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, in the treat-

微生态制剂在防治抗菌药物相关性腹泻中的应用

司继刚*, 孙 敏 (淄博市中心医院药学部, 山东 淄博 255036)

中图分类号 R945;R978.1

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2014)38-3624-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.38.24

摘要 目的:探讨微生态制剂在防治抗菌药物相关性腹泻(AAD)中的应用。方法:对文献资料进行汇总分析,就微生态制剂用于AAD的疗效和安全性进行了评价。结果:AAD日益受到关注,其发生机制主要为抗菌药物引起肠道菌群失调所致。近年来,临床上常应用微生态制剂来重建肠道菌群的平衡,纠正腹泻症状,改善预后。结论:临床应促进微生态制剂的合理使用。

关键词 微生态制剂;抗菌药物相关性腹泻;应用

人体肠道微生物构成比大致为:厌氧菌约占肠道总菌量的99%,需氧菌不足1%,乳酸杆菌和双歧杆菌是微生态体系中的重要组成部分,并与宿主终生伴随。正常生理状态下,人体肠道菌群具有稳定的生物层,其中深层双歧杆菌和乳酸杆菌为肠道益生菌,可形成稳定的黏膜屏障,防止中层和表层病原菌的定植,抗菌药物尤其是广谱抗菌药物对双歧杆菌和乳酸杆菌均有抑制作用,可破坏黏膜屏障,导致外源菌入侵和感染^[1]。抗菌药物相关性腹泻(Antibiotic-associated diarrhea, AAD),是指使用抗菌药物后继发的腹泻,临床表现为水样便、血便、黏液脓血便或见斑块条索状伪膜,可伴随发热、腹痛及周围血白细胞升高等,为较常见的药品不良反应,其发生率视不同抗菌药物而异,约为5%~39%^[2]。AAD的发生与抗菌药物的抗菌谱、抗菌活性、使用时间以及患者的年龄、性别、基础疾病、抑酸剂的使

用、医疗操作(手术、鼻胃管、灌肠、内镜检查)等因素有关^[3]。合理应用抗菌药物是避免发生AAD的关键因素,调节肠道菌群平衡是AAD预防和治疗的的基础。

微生态制剂(Microecologics),是指利用正常微生物或促进微生物生长的物质制成的微生物制剂。Szajewska H等^[4]研究表明,微生态制剂的使用将AAD的发生风险率从28.5%降至11.9%,并且平均每7个接受抗菌药物治疗的儿童中有1个儿童避免发生了AAD。在抗菌药物治疗初期和中期给予微生态制剂,都可以明显降低AAD的发生率,显著减少患者的日均腹泻次数和缩短腹泻持续时间。

1 AAD的发病机制

几乎所有的抗菌药物都可诱发AAD,以林可霉素类,广谱青霉素类,第三、四代头孢菌素类,非典型 β -内酰胺类等报道较

- ment of diabetes [J]. *Am J Health-Syst Pharm*, 2013, 70 (4):311.
- [4] Sha S, Devineni D, Ghosh A, *et al.* Canagliflozin, a novel inhibitor of sodium glucose co-transporter 2, dose dependently reduces calculated renal threshold for glucose excretion and increases urinary glucose excretion in healthy subjects [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(7): 669.
- [5] Devineni D, Curtin CR, Polidori D, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of canagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor, in subjects with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Clin Pharmacol*, 2013, 53(6):601.
- [6] Janssen Pharmaceuticals, Inc. *Prescribing information: INVOKANA™ (canagliflozin) tablets* [EB/OL]. [2013-11-07]. <http://www.invokanahcp.com/prescribing-information.pdf>.
- [7] Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, *et al.* Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(4):372.
- [8] Inagaki N, Kondo K, Yoshinari T, *et al.* Efficacy and safety of canagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, 12-

- week study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(12):1 136.
- [9] 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.
- [10] Wilding JP, Charpentier G, Hollander P, *et al.* Efficacy and safety of canagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sulphonylurea: a randomised trial [J]. *Int J Clin Pract*, 2013, 67(12):1 267.
- [11] Cefalu WT, Leiter LA, Yoon KH, *et al.* Efficacy and safety of canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2013, 382(9 896):941.
- [12] Bode B, Stenlöf K, Sullivan D, *et al.* Efficacy and safety of canagliflozin treatment in older subjects with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial [J]. *Hosp Pract*, 2013, 41(2):72.
- [13] Yale JF, Bakris G, Cariou B, *et al.* Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(5):463.

(收稿日期:2013-12-03 修回日期:2014-01-21)

* 副主任药师, 硕士。研究方向:药事管理、临床药学。电话:0533-2360358。E-mail: sjg1019@163.com。