

卡格列净片致血管性水肿 1 例

韩亚珠, 王翥, 卢毅, 耿志辉* (保定市第一中心医院, 河北 保定 071000)

关键词: 卡格列净; 药品不良反应; 血管性水肿

中图分类号: R969.3

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2021)07-0872-02

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.07.018

引用本文: 韩亚珠, 王翥, 卢毅, 等. 卡格列净片致血管性水肿 1 例[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(7): 872-873.

1 病例资料

患者, 男, 57 岁。因血糖控制不佳于 2019 年 8 月 19 日入院。入院诊断为: 2 型糖尿病; 高血压病 3 级, 很高危; 浅表性胃炎。入院查体: 体温 36.5 °C, 血压 156/94 mmHg, 脉搏每分钟 84 次, 心率每分钟 84 次, 呼吸每分钟 18 次, 双肺呼吸音清, 未闻及明显干湿性啰音。全身皮肤、黏膜未见出血点及瘀斑。患者既往“高血压病”病史 4 年, “浅表性胃炎”病史半年, 否认食物、药物过敏史。患者 3 年前诊断为“2 型糖尿病”, 在院期间使用门冬胰岛素注射液联合甘精胰岛素(剂量不详)4 针强化治疗, 出院后应用二甲双胍(0.5 g, bid)降糖治疗, 监测空腹血糖在 6.0 mmol·L⁻¹, 规律服用硝苯地平、阿托伐他汀、阿司匹林、艾司奥美拉唑。患者 1 年前自行停用降糖药, 近 3 月消瘦约 10 kg。15 d 前患者测空腹血糖 14.2 mmol·L⁻¹, 餐后 2 h 血糖 24.5 mmol·L⁻¹, 自行应用二甲双胍(0.5 g, bid)治疗 5 d, 血糖控制不佳后入院治疗。患者入院后予二甲双胍(1 g, bid)联合阿卡波糖(50 mg, tid)降糖, 硝苯地平(20 mg, qd)降压, 阿托伐他汀(20 mg, qd)降脂, 阿司匹林(100 mg, qd)抗血小板, 艾司奥美拉唑(20 mg, qd)抑酸, 胰激肽原酶(120 IU, tid)改善微循环治疗, 患者指尖血糖波动在 9.1~18.4 mmol·L⁻¹。实验室检查: 随机血糖 16.4 mmol·L⁻¹; 尿糖(4+), 尿酮体(-), 糖化血红蛋白 9.7%, 肝肾功能正常, 血常规无异常。因血糖控制不佳于 8 月 23 日 8 点加用卡格列净片(Janssen Ortho, LLC, 批号: ILZ0H00)100 mg, 12 点 28 分患者突发口唇肿胀, 伴麻木, 上腹部及双上肢散在甲盖大小浮肿性红斑, 伴瘙痒, 立即予苯海拉明注射液 20 mg 肌肉注射, 同时予维生素 C 注射液 1 g+葡萄糖酸钙注射液 1 g+0.9%氯化

钠注射液 500 mL 静脉滴注。12 点 34 分患者诉咽部不适, 伴发憋、声嘶, 立即予地塞米松磷酸钠注射液 10 mg 静脉注射, 吸入用硫酸沙丁胺醇溶液 2 mL+0.9%氯化钠注射液 5 mL 雾化吸入, 12 点 36 分患者发憋进一步加重, 出现喘憋, 呼吸困难, 心率每分钟 95 次, 血压 148/98 mmHg, 指脉氧 95%。查体: 胸腹部及双上肢散在黄豆大小皮疹, 伴瘙痒, 双肺呼吸音粗, 未闻及干湿性啰音。急请皮肤科和耳鼻喉科会诊, 考虑卡格列净致血管性水肿, 立即予①注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 60 mg+0.9%氯化钠注射液 250 mL 静脉滴注, 每日 1 次, 待症状好转, 激素逐渐减量。②盐酸左西替利嗪分散片(5 mg, 每日 1 次)。12 点 48 分患者诉喘憋较前好转。16 点 30 分患者未再诉喘憋不适, 周身仍散在浮肿性红斑, 无明显瘙痒, 口唇肿胀明显好转。8 月 24 日患者上腹部及双上肢红斑已消退, 口唇肿胀较前明显好转, 甲泼尼龙减量至 40 mg, 每日 1 次。8 月 25 日患者未诉口唇麻木及肿胀, 甲泼尼龙减量至 30 mg, 每日 1 次。8 月 26 日甲泼尼龙减量至 20 mg, 每日 1 次。8 月 27 日甲泼尼龙减量至 10 mg, 每日 1 次。后患者未再出现喘憋、皮肤红斑及口唇麻木肿胀, 于 8 月 31 日出院。

2 讨论

本例患者既往无食物、药物过敏史, 院外长期服用硝苯地平、阿托伐他汀、阿司匹林、艾司奥美拉唑, 间断服用二甲双胍降糖, 8 月 19 日入院后联合阿卡波糖降糖、胰激肽原酶改善微循环, 患者未诉特殊不适。因患者血糖控制不佳于 8 月 23 日加用卡格列净片 100 mg, 患者口服卡格列净 4 h 后出现双唇肿胀麻木, 上腹部及双上肢浮肿性红斑, 伴瘙痒, 继而出现声嘶、喘憋、呼吸困难; 经及时治疗, 患者上述症状明显好转, 后未再应用卡

基金项目: 保定市科技计划项目(1951ZF062)

作者简介: 韩亚珠, 女, 硕士, 药师 Tel: (0312)5975115
Tel: (0312)5975115 E-mail: Gengzhihui666@sohu.com

E-mail: 904575945@qq.com *通信作者: 耿志辉, 男, 硕士, 主任药师

格列净。患者上述症状符合血管性水肿的表现。经查阅说明书,新增加的阿卡波糖和胰激肽原酶可能会导致红斑、皮肤瘙痒等过敏反应,但均未提及血管性水肿。卡格列净说明书显示其不良反应较多,其中在过敏反应项下明确指出:接受本品治疗的患者中,有过敏反应(包括血管性水肿和过敏反应)的报告。根据中国药物不良反应判断标准的6级评价标准进行评价,该病例的关联性评价为“很可能”。根据Naranjo's计分推算法评分为6分,二者的因果关系仍为“很可能”,因此考虑患者发生的血管性水肿很可能为卡格列净所导致,见表1。

表1 Naranjo's 药物不良反应评估量表
Tab.1 Naranjo's adverse reactions evaluation scale

问题	问题分值			得分	评分理由
	是	否	未知		
该 ADR 先前是否有结论性报告?	+1	0	0	0	无卡格列净片致血管性水肿的相关报道
该 ADR 是否在使用可疑药物后发生的?	+2	-1	0	+2	血管性水肿是在使用卡格列净后发生的
该 ADR 是否在停药或应用拮抗剂后得到缓解?	+1	0	0	+1	停药并采取措施后血管性水肿缓解
该 ADR 是否在再次使用可疑药物后重复出现?	+2	-1	0	0	未再次应用卡格列净
是否存在其他原因能单独引起 ADR?	-1	+2	0	+2	不存在其他原因单独引起血管性水肿
该 ADR 是否在应用安慰剂后重复出现?	-1	+1	0	0	未应用安慰剂
药物在血液或其他体液中是否达到毒性浓度?	+1	0	0	0	未测定卡格列净在血中是否达到毒性浓度
该 ADR 是否随剂量增加而加重,或随剂量减少而缓解?	+1	0	0	0	未知该 ADR 是否随剂量增加而加重,或随剂量减少而缓解
患者是否暴露于同种或同类药物并出现过类似反应?	+1	0	0	0	未知患者是否暴露于同种或同类药物并出现过类似反应
是否存在任何客观证据证实该反应?	+1	0	0	+1	患者入院查体双肺呼吸音清,未闻及明显干湿性啰音、全身皮肤、黏膜未见出血点及瘀斑,可视作为该反应的客观证据
总分值				6	

卡格列净通过选择性地抑制 SGLT2,抑制葡萄糖的重吸收,降低肾糖阈而增加葡萄糖在尿液中的排泄,达到降低血糖的作用。卡格列净说明书显示其不良反应较多,包括下肢截肢、低血压、酮症酸中毒、急性肾损伤和肾功能损害、高钾血症、尿脓毒症和肾盂肾炎、低血糖、过敏反应、生殖器真菌感染、骨折、低密度脂蛋白胆固醇升高等。其中在过敏反应项下明确指出:接受本品治疗的患者中,有过敏反应(包括血管性水肿和过敏反应)的报告,这些反应通常发生在开始本品治疗后的几个小时至几天内。

通过文献检索,目前无单独报道卡格列净导致血管性水肿的文献,卡格列净引起过敏反应的相关文献较多。有 meta 分析纳入 12 项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床试验评估了卡格列净的安全性,结果显示,卡格列净导致的过敏反应(如皮疹、瘙痒、红斑、荨麻疹、血管性水肿等)的发生率为 $\geq 2\%$ 。另有文献报道卡格列净导致的过敏反应的发生率为 4%。日本糖尿病学会于 2019 年底公布了《正确使用 SGLT-2 抑制剂的专家建议》,建议指出许多病例报告显示 SGLT-2 抑制剂与各种皮肤症状(如皮疹、瘙痒和红斑)有关,但大多数病例中这些症状并不严重。SGLT-2 抑制剂相关的皮肤症状多发生于用药后的 2 周内,说明在 SGLT-2 抑制剂用药初期应密切关注这些症状(包括使用的第 1 天)。所有种类的 SGLT-2 抑制剂均有相关皮肤不良反应的报告,并且还有发生严重急性呼吸窘迫综合征的相关报告。

血管性水肿也称血管神经性水肿,属于 I 型变态反应。其发病机制是真皮深部及皮下组织小血管受累,组胺等介质致血管扩张、渗透性增高,血管内液体过度渗出,导致血管周围疏松组织局限性水肿,皮肤真皮水肿显著并向下延伸至皮下组织,将真皮胶原纤维分离。水肿多局限在某一部位,表现为大片浮肿性斑块,淡红色或正常肤色,非凹陷性,自觉有不同程度的瘙痒、麻木或紧张感。水肿多发于组织松软处,唇、眼睑、面颊、舌、喉等部位亦可发生。发生于咽喉部者可引起咽部不适、声音嘶哑、喘憋甚至窒息,已有药源性血管性水肿导致窒息的报道。血管性水肿可累及咽喉部,造成呼吸困难。钙剂和维生素 C 可降低血管通透性,减轻水肿症状。若发生严重血管性水肿应及时予糖皮质激素治疗,如地塞米松 5 mg 或 10 mg 静脉注射,起效较快。

本病例提示在卡格列净的临床应用过程中,除了关注比较常见的不良反应如低血压、尿路感染、排尿增多、高钾血症等,也要关注可能导致的过敏反应(如皮疹、瘙痒、红斑、荨麻疹、血管性水肿等)。卡格列净导致的过敏反应通常发生在开始本品治疗后的几个小时至几天内,临床药师需加强对患者的用药宣教,医护人员需提高警惕,提前做好抢救措施,发现异常立即停药并尽快处理,以避免给患者造成不可逆性器质性损伤。

收稿日期:2020-06-30
(本文责编:李艳芳)