

Retrospective Analysis of Adverse Drug Reactions Induced by Sodium-dependent Glucose Transporter-2 Inhibitors

Xunce Xie¹ Jiawei Yang¹ Yueyue Weng^{2*}

1. Wenzhou Institute of Food and Drug Inspection (Wenzhou Adverse Reaction Monitoring Center for Drugs and Medical Devices), Wenzhou, Zhejiang, 325000, China

2. Wenzhou Central Hospital, Wenzhou, Zhejiang, 325000, China

Abstract

Objective: To study the data of the adverse drug reactions (ADRs) associated with sodium-dependent glucose transporter-2 inhibitor (SGLT-2i) medicine products, especially the cases of inducing infections of the genitourinary system, so as to provide reference for clinical rational drug use. **Methods:** All the spontaneous adverse reaction reports of SGLT-2i's in Wenzhou area from January 2020 to April 2024 were collected. The basic patient information, medication status, incidence of adverse reactions, etc, were collected and analyzed. **Results:** A total of cases of 191 patients were controlled in the analysis, and the overall trend was increasing year by year. Especially, there were 60 cases inducing the genitourinary system infections were analyzed, among which there were 15 males (33.3%) and 45 females (66.7%), 49 patients over 60 years old (81.7%) and 31 serious cases. And there was no death due to ADRs. **Conclusion:** During the rational use of SGLT-2i in clinical practice, clinicians and pharmacists should reinforce the monitoring to ensure the safe and effective of SGLT-2i's clinical application.

Keywords

sodium-dependent glucose transporter-2 inhibitor; diabetes; genitourinary system infection; adverse drug reaction (ADR); retrospective analysis

钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂导致生殖泌尿系统感染回顾性分析

谢循策¹ 杨佳佩¹ 翁约约^{2*}

1. 温州市食品药品检验科学研究院（温州市药品和医疗器械不良反应监测中心），中国·浙江温州 325000

2. 温州市中心医院，中国·浙江温州 325000

摘要

目的：分析钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂（SGLT-2i）类药物不良反应监测数据，尤其是导致生殖泌尿系统感染的药品不良反应病例，为临床安全合理用药提供参考。**方法：**收集2020年1月至2024年4月温州地区SGLT-2i类药物全部不良反应自发报告，记录患者基本信息、用药情况和不良反应发生情况等数据，进行回顾性分析。**结果：**全部药品不良反应报告病例191例，总体呈逐年增长趋势。纳入导致生殖泌尿系统感染分析的病例共60例（31.4%）。导致生殖泌尿系统感染分析的60例病例中，男性15例（33.3%）、女性45例（66.7%）；60岁以上患者49例（81.7%）；严重的药品不良反应病例31例，未发生因不良反应死亡病例。**结论：**老年女性糖尿病患者使用SGLT-2i类药物时存在生殖泌尿系统感染较大风险，应加强临床工作者对该群体用药的不良不良反应监测和管理，确保患者用药安全性。

关键词

钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂；糖尿病；生殖泌尿系统感染；药品不良反应；回顾性分析

1 引言

1853年，研究者首次从苹果树根皮提取到根皮苷^[1,2]（phlorizin，一种O-葡萄糖苷），发现其可以诱发糖尿，从而引发广泛的生理学相关研究。根皮苷是一种非选择性的钠-葡萄糖协同转运蛋白（Sodium-dependent glucose transporters, SGLT）抑制剂。SGLT-2是人类进化过程中被保留下来的重要生理机能载体，主动转运肾小球过滤的葡萄糖占总吸收的90%^[3]，为人类进化早期个体的生存保留了作

【基金项目】温州市科技计划项目（项目编号：Y20210237）。

【作者简介】谢循策（1971-），男，中国浙江永嘉人，本科，副主任药师，从事药品检验和药品不良反应监测研究。

【通讯作者】翁约约（1987-），女，中国浙江温州人，硕士，副主任药师，从事药物分析与药物不良反应研究。

为主要能量来源的宝贵的葡萄糖。但随着人类社会的发展，越来越多的人因葡萄糖的回收利用反而导致糖尿病的发生。20世纪90年代后期以来钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂(SGLT-2i)研发引起医药界极大的兴趣。卡格列净于2013年被美国FDA批准上市，此后达格列净、恩格列净和艾托格列净片也相继上市，并于2017年至2020年陆续进入我国市场。近年来批准上市的国内仿制药品种有卡格列净片、达格列净片、恩格列净片和二甲双胍恩格列净片，一类创新药如脯氨酸恒格列净片、脯氨酸。

酸加格列净片等，但目前市场规模都相对较小。

随着SGLT-2i在临床上的广泛使用，一些严重的药品不良反应(ADR)也日益受到关注，尤其是导致老年女性糖尿病患者群体的尿路感染不断出现。本文对温州地区自2020年开始监测到的该类药品的ADR病例以来的数据进行了多方面分析，并提出相关的临床用药建议，为临床安全使用该类药物提供参考，同时为药品上市许可持有人的药品风险管理和药品监管部门管控政策制定提供依据。

2 研究对象

监测期为2020年1月1日至2024年4月30日，温州市域内(4区3市5县)所有SGLT-2i类药物(含复合制剂，下同)的不良反应病例自发报告。

表1 SGLT-2i类药物不良反应例数(2020—2024年4月)

通用名称	进口原研品种	国产仿制药	国内创新药	合计
达格列净片	115	0	0	115
卡格列净片	6	11	0	17
恩格列净片	17	0	0	17
艾托格列净片	9	0	0	9
二甲双胍恩格列净片(1)	0	32	0	32
脯氨酸恒格列净片	0	0	1	1
合计	147	43	1	191

3.5 涉及生殖泌尿系统相关的数据及分析

2020年以来，SGLT-2i类药物作为“怀疑药品”的上述191例(a+b)不良反应中，涉及泌尿生殖系统感染的不良反应报告共计60例，比例a/(a+b)为31.4%，“不良反应名称”分布如下：尿路感染45例，尿道炎5例，泌尿道感染3例，尿痛(尿液白细胞阳性)3例、泌尿道刺激症状(尿液白细胞阳性)2例，外阴阴道炎1例，(生殖器)真菌感染1例。属于严重的药品不良反应病例32例，占53.3%。

同期数据库全部药品不良反应例数为55280例(c+d)，涉及泌尿生殖系统感染的不良反应报告共计866例，比例c/(c+d)为1.57%。采用比例失衡法中报告比值法(ROR)和比例报告比值法(PRR)双检测，显示强风险信号(a≥3, ROR与PRR均大于2,且两者95%CI下限均大于1)，表明SGLT-2i类药物(目标药物)与泌尿生殖系统感染(目标

3 方法与结果

3.1 数据来源

论文研究数据来自国家药品不良反应监测系统(https://haers.adrs.org.cn)。该系统收集的ADR自发报告涵盖辖区内各药品使用单位(如医疗卫生机构、卫生室及个体诊所等)、药品经营(批发、零售)企业和个人报告药品不良反应，其中来自药品使用单位的不良反应报告通常占到90%左右。

3.2 数据采集方法

国家药品不良反应监测系统按以下查询条件：①“时间类型”选择“国家中心接收时间”；②“起止时间”为2020年1月1日至2024年4月30日；③“药品类型”选择“怀疑药品”，“药品名称”包含“格列净”字段。

3.3 数据处理

按2.2查询条件后导出相应数据，导出该数据后经温州市ADR专职监测机构人员核对，已涵盖全部本地区目前临床使用的SGLT-2i类药物(含复合制剂，下同)。

3.4 不良反应数据总体分析

SGLT-2i类药物作为“怀疑药品”(与ADR存在因果关系的药品)的ADR报告(剔除重复)共计191例(均为糖尿病患者的首次报告)，其中进口药品147例(77.0%)，国内(境)内仿制药43例(22.5%)，国内创新药1例(0.5%)，详见表1。

ADR)之间存在强关联性。

报告比值法(ROR)公式：

$$ROR = \frac{(a/c)}{(b/d)} = \frac{ad}{bc}$$

$$95\%CI = e^{\ln(ROR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}}$$

比例报告比值法(PRR)公式：

$$PRR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

$$95\%CI = e^{\ln(PRR) \pm 1.96 \sqrt{\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d}}}$$

①涉及泌尿生殖系统感染的SGLT-2i类药物品种-年份分布。SGLT-2i类药物涉及泌尿生殖系统感染的药品不良反应，时间-品种分布见表2。

表 2 SGLT-2i 类药物生殖泌尿系统感染涉及品种 - 年份分布

通用名称	2020	2021	2022	2023	2024 (前 4 月)	合计
达格列净片	4	3	3	35	2	47
卡格列净片	0	1	0	2	0	3
恩格列净片	0	1	0	2	0	3
艾托格列净片	0	0	2	1	1	4
二甲双胍恩格列净片 (I)	0	0	2	1	0	3
合计	4	5	7	41	3	60

从表 2 可以看出, 2020 年以来, 涉及泌尿生殖系统感染的不良反应报告例数, 总体呈逐年上升趋势, 尤其是 2023 年达到 41 例 (占 68.3%); 从品种来看, 达格列净片的报告占很大比例 (78.33%), 其他 4 个品种占比较少, 艾托格列净片占 6.67%, 卡格列净片、恩格列净片、二甲双胍恩格列净片 (I) 均为 5%。

②泌尿生殖系统感染患者性别分布。涉及泌尿生殖系统感染的所有 60 例不良反应报告中, 男性 15 例, 女性 45 例, 男女比为 1 : 3, 女性明显多于男性。其中严重的不良反应, 男性 6 例, 女性 25 例, 男女比为 1 : 4.17, 女性明显多于男性。

③泌尿生殖系统感染患者年龄分布, 详见表 3。

表 3 SGLT-2i 类药物生殖泌尿系统感染 ADR 病例年龄分布

性别	年龄 (岁)						合计
	38	45~49	51~59	60~69	70~78	80~88	
男性	1	1	2	6	4	1	15
女性	0	1	6	17	13	8	45
合计	1	2	8	23	17	9	60

分析: 60 例导致泌尿生殖系统感染的病例中, 患者年龄最大的 88 岁, 最小的 38 岁; 60 岁以上 49 人, 占 81.67%。50 岁以上女性患者 44 例, 占全部患者的 73.33%。

④生殖泌尿系统感染患者用药天数分析。出现泌尿生殖系统感染症状的 60 例病例 (均与其他糖尿病药物联用) 中, 用药期限最短的为 0 天 (服药当天出现), 最长的 715 天。区分用药 40 天内 (含 40 天) 与 41 天以上各有 30 例, 严重病例数分别为 12 例 (40.0%) 和 20 例 (66.7%), 卡方检验不存在显著性差异 (P=0.07); 区分用药 7 天内 (含 7 天) 和用药 8 天以上, 病例数分别为 18 例和 42 例, 严重病例数分别为 6 例 (33.3%) 和 26 例 (61.9%), 卡方检验不存在显著性差异 (P=0.08), 见表 4。

4 总结与讨论

4.1 SGLT-2i 类药物导致泌尿生殖系统感染分析

SGLT-2i 类药物说明书中共有的重要不良反应: 低血压、糖尿病酮症酸中毒、血肌酐升高、尿路感染、女性生殖器真菌感染等。其中, 尿路及生殖器感染尤为常见, 因其独特的作用机理决定了患者尿液中的高葡萄糖水平, 为泌尿系

统感染提供了良好的物质条件, 容易导致细菌、真菌等病原微生物滋生繁殖。温州地区自 2020 年首次监测到该类药品不良反应报告以来, 截至 2024 年 4 月份累计达到 191 例, 其中导致泌尿生殖系统感染的报告 60 例, 占 31.4%; 该 60 例报告中属于严重的 ADR 报告为 32 例, 超过半数。

表 4 生殖泌尿系统感染与用药期的相关性

用药期 (天)	0~7	8~40	41~180	180~715
总病例数	18	12	16	14
严重病例数	6	6	12	8
病例严重率 1	33.3%	50.0%	75.0%	57.1%
病例严重率 2	40.0%		66.7%	
显著性差异 1	P=0.07 > 0.05			
严重比例 3	33.3%	61.9%		
显著性差异 2	P=0.08 > 0.05			

本研究中不同种类 SGLT-2i 发生例数存在明显差异, 其中尤其以达格列净为著, 导致泌尿生殖系统感染的 60 例中达格列净为 47 例, 占 78.3%。陈琪莹^[4]等基于 FAERS 对 SGLT-2i 27 个季度 (2013 年第二季度—2019 年第四季度) 的不良反应进行分析: 在尿路感染方面, 达格列净 > 卡格列净 > 恩格列净, 在生殖器真菌感染方面, 卡格列净 > 达格列净 > 恩格列净。因此, 对于尿路及生殖感染耐受较差的患者建议使用恩格列净。

4.2 女性患者容易出现泌尿生殖系统感染

2020 年以来的 60 例泌尿生殖系统感染的 ADR 病例显示, 女性明显多于男性 (男 15 例, 女 45 例, 男女比 1 : 3), 与 Sridharan K 等人纳入 264 项 SGLT-2i 相关的泌尿生殖道感染性不良事件 meta 分析结果一致, 该研究显示男性尿路感染的风险 (OR: 0.2; 95% CI: 0.2, 0.3) 和生殖器感染的风险 (OR: 0.4; 95% CI: 0.4, 0.5) 更低^[5]。女性患者用药期间更易出现泌尿生殖系统感染^[6], 这跟女性特殊的生理结构有关, 如尿道较短, 尿道口容易受阴道、肛门微生物感染, 患者生活卫生习惯或护理不当导致感染; 尤其是老年女性, 生活自理能力及机体免疫力更趋下降, 更容易导致泌尿生殖系统感染。

4.3 关于医学延伸服务的建议

鉴于 SGLT-2i 类药物容易导致泌尿生殖系统感染风险, 对于老年女性糖尿病患者, 医生应充分评估患者使用该药

物导致泌尿生殖系统感染的风险,若半年内反复发生泌尿道或生殖道感染,不推荐使用该类药物^[7]。嘱病人多饮水、增加尿量,若出现尿路感染症状建议监测尿常规^[8]和检查泌尿生殖系统,尤其是生活卫生条件落后的偏远地区患者,医院应做好积极跟进回访,一旦发生尿路感染或生殖系统感染应尽量换用其他药物,避免感染加重。

4.4 关于药品说明书问题的建议

作者对该类药品的说明书进行调查,发现普遍存在篇幅长、文字细密,可读性差,建议将这种“微雕说明书”列入药品说明书试点,或增加“患者版说明书”突出风险相关项内容宣贯。

4.5 文章局限性

由于无法获取本地区全部临床使用SGLT-2i类药品的患者基数,故论文未能给出生殖泌尿系统感染的ADR发生率,希望后续能开展重点监测。191例ADR病例中出现生殖泌尿系统感染的病例为60例(31.4%),以及生殖泌尿系统感染的60例ADR中严重的例数31例,限于样本数未能对单个品种展开研究。文章“2.2.4”,考察用药天数与生殖泌尿系统感染严重例数的统计学关系,卡方检验结果显示无论以7天或40天为限进行分组考察,均未得出显著性差异结论,希望随着后续监测ADR病例样本数的增加,继续进行相关性研究。

综上所述,作为一类新型抗糖尿病药物,SGLT-2i具有诸多优势,抑制肾脏对葡萄糖的重吸收的同时还能降低肾糖阈值,还具有降低尿酸水平和减少尿蛋白排泄等作用,低血糖反应的风险低^[7];近年来一系列临床研究证据显示,SGLT2i还具有独立于降糖作用的心肾保护作用,包括降低心血管事件发生风险和延缓慢性肾脏病进展^[9-11]。随着SGLT-2i类药品市场的快速扩大,及时跟进上市后的安全风险监测显得极为重要和必要,不仅能及时反馈临床指导合理用药,也为药品监管部门风险管控提供科学数据。

参考文献

- [1] Ehrenkranz J R L, Lewis N G, Kahn C R. Phlorizin: a review[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2005, 21: 31-38.
- [2] Oku A, Ueta K, Arakawa K. T 1095, an inhibitor of renal Na⁺-glucose cotransporters, may provide a novel approach to treating diabetes[J]. *Diabetes*, 1999, 48:1794-1800.
- [3] Hediger M A, Rhoads D B. Molecular physiology of sodium glucose cotransporters[J]. *Physiol Res*, 1994, 74(4):993-1026.
- [4] 陈琪莹,李毅敏,张吟.基于FAERS对钠-葡萄糖协同转运蛋白-2抑制剂不良反应的分析研究[J]. *中国现代应用药学*, 2021, 38(14):1729-1733.
- [5] Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Genito-urinary infectious adverse events related to sodium glucose cotransporter-2 inhibitors: a network meta-analysis and meta-regression[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2024 May-Jun; 17(5-6):515-524.
- [6] 张爱玲,李朵璐,周玉冰,等.达格列净与2型糖尿病患者泌尿生殖系统感染相关性的Meta分析[J]. *医药导报* 2019(5):650-655.
- [7] 尿路感染诊断与治疗中国专家共识(2015版)——尿路感染抗菌药物选择策略及特殊类型尿路感染的治疗建议[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2015, 36(004):245-248.
- [8] 纪立农,郭立新,郭晓蕙,等.钠-葡萄糖共转运蛋白2(SGLT-2)抑制剂临床合理应用中国专家建议[J]. *糖尿病天地(临床)*, 2016, 10(12):544-548.
- [9] Bhatia K, Jain V, Gupta K, et al. Prevention of heart failure events with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors across a spectrum of cardio-renal-metabolic risk[J]. *Eur J Heart Fail*, 2021 Jun; 23(6):1002-1008.
- [10] 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂联合二甲双胍治疗2型糖尿病专家共识[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2023(5).
- [11] 马腾,穆丽婷,田昕彤,等.达格列净治疗心力衰竭合并2型糖尿病的系统评价及序贯分析[J]. *中国现代应用药学*, 2024, 41(7):968-978.