

## • 调查研究 •

## 加替沙星相关血糖异常临床病例分析

田慧<sup>①</sup> 郭代红<sup>②</sup> 陈超<sup>②</sup> 刘志敏<sup>③</sup> 闫双通<sup>①</sup> 钟文雯<sup>①</sup> 刘洋<sup>①</sup> 张东<sup>④</sup> 钱小舜<sup>④</sup> (解放军总医院: <sup>①</sup>老年内分泌科, <sup>②</sup>药材处, <sup>③</sup>计算机室, <sup>④</sup>老年呼吸科, 北京 100853)

**摘要 目的:** 了解加替沙星对住院患者血糖水平的影响。**方法:** 通过计算机管理系统进行回顾性研究, 对 2005 年 6 月 1 日至 2006 年 6 月 1 日 732 例应用加替沙星患者及 32 例应用红霉素患者的血糖数据进行分析与比较, 并采用排除法结合病例分析对加替沙星致血糖异常的因果关系与危险因素进行评估。**结果:** 加替沙星引起血糖异常 35 例, 其中高血糖 27 例(3.69%), 低血糖 8 例(1.09%)。此外, 35 例中, 非糖尿病患者为 24 例(68.57%), 老年患者(>60 岁)为 27 例(77.14%)。所有患者在停药及相应治疗后均恢复正常。32 例应用红霉素患者未出现血糖异常。**结论:** 加替沙星可引起血糖异常, 尤其是老年患者。临床医师应了解该不良反应的风险, 对使用加替沙星的患者进行血糖监测以保障患者安全。

**关键词** 加替沙星; 血糖异常; 高血糖; 低血糖

中图分类号: R978

文献标识码: A

文章编号: 1008-5734(2006)5-0339-04

### Clinical analysis of cases with dysglycemia associated with gatifloxacin

Tian Hui<sup>①</sup>, Guo Daihong<sup>②</sup>, Chen Chao<sup>②</sup>, Liu Zhimin<sup>③</sup>, Yan Shuangtong<sup>①</sup>, Zhong Wenwen<sup>①</sup>, Liu Yang<sup>①</sup>, Zhang Dong<sup>④</sup>, Qian Xiaoshun<sup>④</sup> (Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

**ABSTRACT Objective:** To understand the effect of gatifloxacin on blood glucose levels in hospitalized patients. **Methods:** A retrospective study was performed by computer system. The data of blood glucose levels of 732 patients receiving gatifloxacin and 32 patients receiving erythromycin were analysed and compared between 1 June 2005 and 1 June 2006. The causality of dysglycemia associated with gatifloxacin and risk factors were evaluated by exculsion and case analysis. **Results:** Of 732 patients, 27 (3.69%) were hyperglycemia, 8(1.09%)were hypoglycemia. Of 35 patients with dysglycemia, 24(68.57%) were no diabetic, 27(77.14%)were elderly patients (age>60). Thirty-two patients receiving erythromycin did not develop dysglycemia. All patients with dysglycemia were recovered after appropriate therapy. **Conclusion:** Dysglycemia may occur in patients receiving gatifloxacin, especially in elderly patients. Clinicians should be aware of the risks of this adverse event and monitor blood glucose levels in all patients receiving gatifloxacin in order to ensure patient safety.

**KEY WORDS** Gatifloxacin; dysglycemia; hyperglycemia; hypoglycemia

加替沙星(gatifloxacin)是人工合成的第 3 代喹诺酮类抗菌药, 在我国应用相当广泛。近来国外有关该药引起血糖异常的报道已颇受关注, 但我国类似报道较少。为进一步了解应用加替沙星注射剂对患者糖代谢的影响, 收集了我院近 1 年来应用该药的全部住院病例的相关临床资料进行了回顾性分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

通过计算机病案管理系统, 收集 2005 年 6 月 1 日至 2006 年 6 月 1 日住院并应用加替沙星注射剂的 732 例(包括空腹和随机检测)的血糖检测数据。以同期应用红霉素治疗的 32 例患者的血糖检

测数据为对照, 以相同方法进行分析。

采用排除法分析血糖变化与加替沙星或合用的其他影响糖代谢药物之间的可能因果关系及危险因素。

### 1.2 与加替沙星或红霉素治疗相关的血糖异常判定标准

(1) 高血糖: 在加替沙星或红霉素治疗过程中, 非糖尿病患者空腹或餐后血糖达到糖尿病诊断标准, 糖尿病患者空腹和餐后或随机测定血糖升高 1 倍以上。血糖升高无其他原因可解释且于停用加替沙星或红霉素后降至治疗前水平, 为确定病例; 停用合用的其他影响血糖药物后血糖水平不能恢复但停用加替沙星或红霉素后血糖降至治疗前水平,

为疑似病例。

(2) 低血糖：在加替沙星或红霉素治疗过程中，任何时间检测血糖 <3.8 mmol/L 为低血糖，<2.8 mmol/L 或有意识障碍为严重低血糖。血糖降低无其他原因可解释，为确定病例。

1.3 统计学方法

不同药物的应用情况分别用计数及百分率的方法表示；率的比较用 Fisher 精确检验计算卡方值， $P<0.05$  为显著性界值。

2 结果

2.1 应用加替沙星治疗的人群分布情况

732 例中应用奥维美（注射用甲磺酸加替沙星，扬州奥赛康药业有限公司生产）者 501 例（奥维美组，男性 288 例，女性 213 例，年龄 15~93 岁），血糖记录 2314 条；应用乐派（加替沙星氯化钠注射液，江苏恒瑞医药股份有限公司生产）者 185 例（乐派组，男性 140 例，女性 45 例，年龄 14~96 岁），血糖记录 1102 条；应用莱美清（加替沙星注射液，重庆莱美药业有限公司生产）者 46 例（莱美清组，男性 22 例，女性 24 例，年龄 15~80 岁），血糖记录 278 条。

同时期应用红霉素（乳糖酸红霉素注射液，浙江振元医药有限公司生产）的 32 例（红霉素组，男性 21 例，女性 11 例，年龄 14~88 岁），血糖记录 298 条。

4 组患者入院治疗的基础疾病以感染和恶性肿

瘤为多，均为血糖异常的高危人群。

2.2 各组患者血糖值的分布见表 1

血糖测定时间包括清晨、各餐后和因其他情况随机采血，4 组患者在用药过程中血糖波动范围均较大，最高达 59.06 mmol/L，最低至 0.22 mmol/L；血糖  $\geq 11.1$  mmol/L 的比例加替沙星治疗组中为 12.75%，各组相似；与红霉素组（9.40%）比较差值无显著性意义（ $\chi^2=2.9714$ ， $P$  值 =0.3691）。

2.3 与加替沙星或红霉素相关的血糖异常发生情况

发生加替沙星相关的确定高血糖 20 例（2.73%），疑似高血糖 7 例（0.96%），确定低血糖 8 例（1.09%），药物相关的血糖异常发生率为 4.78%（表 2）。其中血糖最高升至 51.06 mmol/L，因合并低钠血症未发生高渗昏迷。低血糖多发生于用药后 1~4 d 清晨及午餐前，低血糖（<2.8 mmol/L）有 3 例，无意识障碍。加替沙星相关血糖异常 35 例患者中，无糖尿病病史者 24 例（发生高血糖者 19 例；发生低血糖者 5 例），占 68.57%；年龄分布于 31~92 岁，60 岁以上者 27 例，占 77.14%。以 60~70 岁年龄段为多（51.85%）。

与红霉素组比较，加替沙星治疗引起药物相关高血糖的发生率显著增高（ $\chi^2=14.2119$ ， $P=0.0026$ ），3 个不同厂家的加替沙星引起药物相关低血糖的发生率无显著性差异。

表 1 应用不同药物治疗的 4 组患者中血糖水平分布(%)

Tab 1 Blood glucose levels of patients receiving different drugs in four group (%)

组别	血糖纪录(条数)	血糖水平的分布 (mmol/L)							
		≤2.8	2.9~	3.8~	6.2~	8.0~	11.1~	≥16.7	最高值
奥维美组	2314	0.91	1.34	50.30	19.40	15.43	9.77	2.85	40.1
乐派组	1102	0.91	1.36	47.10	19.60	18.15	8.26	4.63	59.06
莱美清组	278	3.31	0.74	50.00	22.10	10.28	6.95	6.62	45.1
红霉素组	298	0.67	0.34	48.99	24.83	15.77	9.06	0.34	28.3

表 2 应用不同厂家产品治疗的 3 组患者血糖异常情况[例数(%)]

Tab 2 Abnormalities of blood glucose associated with different manufacturer'products used in patients of three groups [number of cases (%)]

组别	例数	高血糖		低血糖	合计
		确定	疑似		
奥维美组	501	10 (2.00)	4 (0.80)	5 (1.00)	19 (3.80)
乐派组	185	5 (2.70)	2 (1.08)	3 (1.62)	10 (5.40)
莱美清组	46	5 (10.87)	1 (2.17)	0	6 (13.04)
合计	732	20 (2.73)	7(0.96)	8(1.09)	35 (4.78)

## 2.4 典型病例

**2.4.1** 男性, 83 岁, 系反复肺部感染、II 型呼吸衰竭、气管切开后、长期卧床、鼻饲喂养患者, 无糖尿病病史。因肺部感染于 2006 年 4 月 26~30 日静脉输入奥维美 (0.4 g, 2 次/d) 加头孢米诺钠 (美士灵, 1.0 g, 2 次/d)。4 月 25 日空腹静脉血糖 (FPG) 6.08 mmol/L, 28 日 FPG 升至 9.76 mmol/L, 午餐后血糖 12.86 mmol/L。30 日 FPG 达到 24.69 mmol/L, 餐后升至 32.02 mmol/L。主管医师考虑到可能与奥维美有关, 当日停用, 继续应用头孢米诺钠并加用静脉胰岛素治疗, 5 月 1 日 FPG 降至 9.43 mmol/L。

**2.4.2** 男性, 61 岁。系慢性肾功能不全 (血肌酐 1600  $\mu$ mol/L), 血液透析治疗患者。既往无糖尿病史, 膀胱移行细胞癌病史 10 年。因双下肺炎, 给予利福欣 (0.4 g/d, 静脉滴注, 8 月 5~8 日) 抗感染, 甲泼尼龙 1 g 冲击治疗 3 d (8 月 6~8 日), 地塞米松 5 mg, 静脉给予 2 d (8 月 6、9 日)。为加强抗炎治疗, 于 8 月 9~12 日改用乐派 (0.4 g, 1 次/d)。受糖皮质激素影响, 血糖从 8 月 6 日下午开始升高, 10 日晨升至 11.27 mmol/L, 乐派应用后血糖升高更明显, 11 日 11:00 血糖为 31.15 mmol/L, 加用胰岛素治疗, 12 日晨血糖升至 30.53 mmol/L, 12 日停用乐派, 其后一段时间在胰岛素治疗中血糖波动仍较大, 至 19 日晨降至 4.9 mmol/L。本例考虑为两种药共同作用的疑似病例。

**2.4.3** 女性, 67 岁。因输尿管口移行细胞癌入院治疗, 无糖尿病病史。治疗过程中辅用乐派 (0.4g, 1 次/d) 治疗 11 d。入院时空腹血糖 4.29 mmol/L, 用药后第 1 天空腹血糖 2.51 mmol/L, 无意识障碍。未特殊处置, 用药后第 6 天测空腹血糖 5.19 mmol/L。

## 3 讨论

初期研究显示, 无论是否合并糖尿病的患者, 接受加替沙星治疗血糖均变化不大<sup>[1]</sup>, 但加替沙星上市后的临床观察发现, 接受治疗者无论是否有糖尿病, 均有发生药物相关血糖异常的可能。Park-Wyllie 等<sup>[2]</sup>对 2002~2004 年在门诊服用大环内酯类、头孢氨苄或喹诺酮类药物 30 d 内发生血糖异常者 (高血糖 470 例, 低血糖 788 例, 其中 30 例死亡) 进行病例对照研究 (以大环内酯类为 1), 结果显示发生高血糖或低血糖的相对危险度 (95% 可信区间), 在糖尿病患者中左氧氟沙星分别是 1.6 (1.0~2.5)、1.5 (1.2~2.0), 加替沙星分别是

23.6 (12.6~44.6)、4.2 (2.8~6.3); 在非糖尿病患者中左氧氟沙星分别是 1.0 (0.5~1.8)、2.1 (0.7~6.0), 加替沙星分别是 12.8 (5.9~27.8)、9.0 (1.3~63.4); 加替沙星引起高血糖或低血糖的危险分别是左氧氟沙星的 11~12 倍和 3~4 倍。其他研究者也有类似报道, 尤其是对老年人和糖尿病患者糖代谢的影响更明显<sup>[3-5]</sup>。本组回顾性分析结果显示, 我院近 1 年内加替沙星注射液治疗人群药物相关高血糖发生率为 3.69% (27/732), 药物相关低血糖发生率为 1.09% (8/732); 红霉素治疗组中无类似情况发生。与国外报道比较, 我院低血糖发生的频度和严重性均较低, 高血糖也未引发严重后果, 可能与医院监测条件较好有关。

国内加替沙星应用已很普遍, 但关于该药对血糖的影响, 迄今个案报道较少<sup>[6-7]</sup>。我院资料显示, 在应用加替沙星的人群中, 感染、肿瘤作为基础病者所占比例高, 常合用其他影响血糖的药物 (如化疗药、糖皮质激素等), 这些药物会相互影响, 须引起警惕。加替沙星不仅可导致高血糖、也可引起低血糖, 国外报道糖尿病患者受累及率更高<sup>[8]</sup>, 也有非糖尿病患者发生严重高血糖的报道<sup>[9]</sup>。本组资料中发生加替沙星药物相关血糖异常者以无糖尿病病史者为多, 其原因有待更多的临床资料汇总分析, 但也提醒我们用该类药物治疗时对血糖正常者也需监测其血糖变化。目前加替沙星的口服制剂因服用方便、胃肠道吸收率可达 96%、治疗范围较广而在基层医院得到广泛应用, 临床医师须警惕该药对血糖的影响。

加替沙星引起血糖异常的原因尚不清楚。Ishiwata 等<sup>[9]</sup>的研究提示加替沙星引起血糖变化与降低用药大鼠的胰岛素水平有关。本研究数据显示: 该药对血糖的影响可随停用药物而消除, 住院患者高危人群的药物相关血糖异常总发生率 <5%, 只要临床给予足够的关注, 可预防或避免严重不良事件的发生。

## 参考文献

- [1] Gajjar DA, LaCreta FP, Kollia GD, et al. Effect of multiple-dose gatifloxacin or ciprofloxacin on glucose homeostasis and insulin production in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus maintained with diet and exercise [J]. *Pharmacotherapy*, 2000, 20 (6 Pt 2): 76S-86S.
- [2] Park-Wyllie LY, Juurlink DN, Kopp A, et al. Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults [J].

- N Engl J Med, 2006, 354(13): 1352-1361.
- [3] Mohr JF, McKinnon PS, Peymann PJ, et al. A retrospective, comparative evaluation of dysglycemias in hospitalized patients receiving gatifloxacin, levofloxacin, ciprofloxacin, or ceftriaxone[J]. *Pharmacotherapy*, 2005, 25(10): 1303-1309.
- [4] Biggs WS. Hypoglycemia and hyperglycemia associated with gatifloxacin use in elderly patients[J]. *J Am Board Fam Pract*, 2003, 16(5): 455-457.
- [5] Arce FC, Bhasin RS, Pasmantier R. Severe hyperglycemia during gatifloxacin therapy in patients without diabetes[J]. *Endocr Pract*, 2004, 10(1): 40-44.
- [6] 刘蔚, 郭立新. 加替沙星致高渗综合征 1 例[J]. *中国新药杂志* 2004, 13 (12): 1150.
- [7] 以淑君, 唐国惠, 杜葵英. 加替沙星致低血糖反应[J]. *药物不良反应杂志*, 2006, 8(1): 27.
- [8] Kendall C, Wooltorton E. People with diabetes should avoid antibiotic gatifloxacin[J]. *CMAJ*. 2006, 174(8): 1089-1090.
- [9] Ishiwaha Y, Sanada Y, Yasuhara M. Effects of gatifloxacin on glucose concentration in normal and diabetic rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 2006, 29(3): 527-531.