

中图分类号: R969.3; R977.1*5 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)10-0117-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.10.028



度拉糖肽药品不良反应个案文献分析*

周 杨¹, 蒋伟豪²

(1. 四川省成都市第五人民医院, 四川 成都 611130; 2. 西南医科大学, 四川 泸州 646000)

摘要:目的 为临床安全使用度拉糖肽提供参考。方法 检索中国知网、万方、维普数据库、PubMed、Web of Science 中有关度拉糖肽药品不良反应(ADR)的个案报道,检索时限为2014年9月至2022年3月,分析患者的基本情况、用药情况,以及ADR的发生时间、临床表现、处理与转归等信息,并按《药品不良反应报告和监测管理办法》进行关联性评价。结果 共纳入文献11篇,涉及患者11例,其中男5例、女6例,年龄以50岁以上较多,ADR发生于用药后0(立即)~16个月,主要为用药后2个月内(8例,72.73%);主要累及皮肤及附件(4例,36.36%)和消化系统(3例,27.27%)。患者经停药或对症处理后基本好转,仅1例严重过敏反应患者预后不良,出现缺血性脑损伤。ADR与用药的相关性均为“可能”。结论 临床使用度拉糖肽时应加强对患者的用药监护和用药教育,密切关注其ADR。

关键词:度拉糖肽;药品不良反应;个案;文献;用药安全

Literature Analysis of Case of Adverse Drug Reactions Induced by Dulaglutide

ZHOU Yang¹, JIANG Weihao²

(1. Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu, Sichuan, China 611130; 2. Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan, China 646000)

Abstract: Objective To provide a reference for the clinical safe use of dulaglutide. **Methods** The case reports of adverse drug reactions (ADRs) induced by dulaglutide in CNKI, WanFang, VIP, PubMed and Web of Science databases from September 2014 to March 2022 were searched. The basic information and medication status of patients, the occurrence time, clinical manifestations, treatment and outcome of ADRs were analyzed, and the relevance was evaluated between ADRs and dulaglutide was evaluated according to the *Provisions for Adverse Drug Reaction Reporting and Monitoring*. **Results** Eleven studies were included, involving eleven patients, including five males and six females, most of whom were over 50 years. ADRs occurred from 0 (immediately) to 16 months after medication, mainly within two months after medication (eight cases, 72.73%). The main involved systems in ADRs were the skin and its appendages (four cases, 36.36%) and the digestive system (three cases, 27.27%). The patients basically recovered after drug withdrawal or symptomatic treatment. Only one patient with a severe allergic reaction had a poor prognosis and ischemic brain injury. The relevance between ADRs and medication were "possibly related". **Conclusion** In the clinical use of dulaglutide, it is necessary to strengthen medication monitoring and medication education for patients, and pay close attention to their ADRs.

Key words: dulaglutide; adverse drug reactions; case; literature; medication safety

度拉糖肽属胰高血糖素样肽-1受体激动剂(GLP-1RA)^[1],于2019年在我国获批上市,常见药品不良反应(ADR)主要为胃肠道反应^[2]。目前关于其ADR的个案报道较少,本研究中以国内外已有个案报道为基础,旨在分析该ADR发生、发展的特点,为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

检索中国知网、万方、维普数据库、PubMed、Web of Science。中文检索词为“度拉糖肽”“不良反应”“病例报道”;英文检索词为“dulaglutide”“adverse reaction”“case report”。检索时限为2014年9月至2022年3月,剔除表述不清晰、重复病例的文献,得到符合条件的文献共11篇

(涉及患者11例),均为国外文献^[3-13]。

1.2 方法

统计患者的性别、年龄、合并基础疾病、用药剂量、用药情况,以及ADR的发生时间、临床表现、处理与转归等信息,并按《药品不良反应报告和监测管理办法》的相关要求判断该ADR与用药的关联性。

2 结果

2.1 患者基本情况

患者的性别与年龄分布情况见表1;基础疾病均有糖尿病,同时合并丙型肝炎、高血压、焦虑症、肥胖、慢性阻塞性肺疾病、冠状动脉疾病、充血性心力衰竭、阻塞性睡眠呼吸暂停、高脂血症等。度拉糖肽给药剂量为每周0.75~1.5 mg;联合用药品种1~4种,主要为降糖

*基金项目:四川省成都市卫生健康委员会医学科研课题[2021010]。

第一作者:周杨,男,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)zy02@163.com。

药、降压药、调脂药和抗血小板药。其中降糖药为二甲双胍、磺酰脲类降糖药和胰岛素,降压药为氨氯地平、比索洛尔,调脂药为辛伐他汀和瑞舒伐他汀,抗血小板药主要为阿司匹林。参考上述联用药物的药品说明书,其与度拉糖肽未见明显相互作用。但在使用度拉糖肽时,应考虑维持或逐步减少胰岛素剂量,若减量或停药过快,可增加糖尿病酮症酸中毒风险。

表1 患者性别与年龄分布[例(%), $n=11$]

Tab. 1 Distribution of the patients' gender and age [case (%), $n=11$]			
年龄	男	女	合计
41~50岁	1(9.09)	0(0)	1(9.09)
51~60岁	0(0)	4(36.36)	4(36.36)
61~70岁	2(8.18)	1(9.09)	3(27.27)
71~80岁	1(9.09)	1(9.09)	2(18.18)
81~90岁	1(9.09)	0(0)	1(9.09)

2.2 ADR发生特点

ADR发生时间为用药后0(立即发生且伴随全过程)~16个月,以用药后2个月内较多(72.73%),详见表2。ADR累及器官/系统及临床表现见表3。11例患者中,10例停药和对症支持治疗后均有好转,1例严重过敏反应患者预后不良,出现缺血性脑损伤。ADR的表现、处理及转归详见表4。

2.3 关联性评价

按《药品不良反应报告和监测管理办法》评价,

表2 ADR发生时间($n=11$)

Tab. 2 Occurrence time of ADRs ($n=11$)		
发生时间	例数(%)	ADR
0个月	2(18.18)	过敏反应(2)
<2个月	6(54.55)	药物性肝损伤(1)、坏疽性脓皮病(1)、麻疹样药疹(1)、血管性水肿(1)、房颤加重(1)、血栓(1)
2~<15个月	1(9.09)	胃轻瘫(1)
15~<16个月	1(9.09)	大疱性类天疱疮(1)
16个月	1(9.09)	胆囊炎(1)

表3 ADR累及器官/系统及临床表现($n=11$)

Tab. 3 Organs/systems involved in ADRs and their clinical manifestations ($n=11$)		
累及器官/系统	主要临床表现	例数(%)
皮肤及其附件	坏疽性脓皮病(1)、麻疹样药疹(1)、血管性水肿(1)、大疱性类天疱疮(1)	4(36.36)
消化系统	胆囊炎(1);恶心、食欲减退、疼痛;药物性肝损伤(1);天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和胆红素升高;胃轻瘫(1);腹胀、恶心、呕吐	3(27.27)
循环系统	房颤加重(1);心悸;脑静脉血栓(1);头痛、视力模糊、恶心呕吐	2(18.18)
其他	过敏反应(2);呼吸急促、窒息感	2(18.18)

表4 ADR的临床表现、处理及转归

Tab. 4 Clinical manifestation, treatments and outcomes of ADRs			
序号	临床表现	处理	转归
1 ^[3]	AST和胆红素升高	停药,未再使用	好转
2 ^[11]	恶心、食欲减退、右上腹痛	停药,胆囊手术,未再使用	好转
3 ^[4]	皮肤瘙痒、天疱疮	停药,抗过敏,未再使用	好转
4 ^[7]	红斑性结节伴溃疡	停药,抗感染,使用免疫抑制剂,未再使用	好转
5 ^[9]	粉红色斑疹和丘疹	停药,使用糖皮质激素,未再使用	好转
6 ^[8]	头痛及视力模糊、呕吐、脱水	停药,扩容、抗凝、补液,未再使用	好转
7 ^[12]	颈部水肿	停药,未再使用	好转
8 ^[5]	心悸	停药,利尿、补液,未再使用	好转
9 ^[13]	腹胀、恶心、呕吐	停药,未再使用	好转
10 ^[6]	呼吸急促、窒息感	停药,予肾上腺素,未再使用	好转
11 ^[10]	呼吸急促、窒息感	停药,予肾上腺素,未再使用	好转,缺血性脑损伤

11例ADR与使用度拉糖肽的相关性均为“可能”。

3 讨论

3.1 ADR类型

度拉糖肽药品说明书中常见ADR为胃肠道反应,包括恶心、呕吐和腹泻。此外还有低血糖、急性胰腺炎、心率增快、过敏反应等。胆囊炎、房颤加重在其药品说明书中有明确记载,考虑为一般ADR。而涉及皮肤系统的坏疽性脓皮病、麻疹样药疹、大疱性类天疱疮,以及消化系统的药物性肝损伤在其药品说明书中未见收录,应为新的ADR,其中坏疽性脓皮病和大疱性类天疱疮发生程度较严重,延长了患者的住院时间,故考虑为新的严重ADR。

3.2 ADR与性别、年龄及用药剂量、时间的关系

本研究中纳入ADR病例的性别差异不明显,年龄以50岁以上较多(90.91%),与2型糖尿病的常见发病年龄相符。同时,随着年龄的增加,老年人机体功能减退,肝肾代谢能力下降,这也是ADR增多的因素之一。

本研究中11例患者的用药剂量为每周0.75~1.5 mg,属常规用法用量。虽然近期有研究发现,患者大剂量(每周3.0 mg和4.5 mg)使用度拉糖肽后的ADR发生率与使用1.5 mg时并无显著差异^[14],但仍建议按药品说明书规定使用,不应随意增加剂量。

本研究结果发现,度拉糖肽的ADR发生时间跨度相对较大。故在开始应用度拉糖肽时就要密切监测患者情况,加强用药监护与教育,及时处理ADR。

3.3 ADR累及系统及临床表现

皮肤及附件:有资料显示,二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂与大疱性类天疱疮有一定相关性^[15]。且由于胰高血糖素样肽1(GLP-1)受体在皮肤成纤维细胞和角质形成细胞中表达,GLP-1 RA也可能损伤皮肤^[16]。因此GLP-1 RA与DPP-4抑制剂造成皮肤及附件

ADR可能有相似的机制,建议用药前需特别详细询问患者的既往用药史和过敏史。

循环系统:GLP-1受体在人类胰腺、肠道和心脏中均有发现^[17]。动物实验表明,自主神经系统GLP-1受体的激活增强了交感神经系统的活性,减弱了副交感神经系统的活性。有学者认为,心肌GLP-1受体的过度激活可能会增加阵发性房颤患者的房颤加重风险^[18]。另外,关于脑静脉血栓的形成可能和患者恶心呕吐所致脱水有关。度拉糖肽的循环系统ADR虽发生率较低,但仍需重视,对于既往有心律失常的患者应慎用。

消化系统:胃肠道反应是度拉糖肽最常见的ADR类型。根据国内的一项调查,胃肠道反应在治疗前2周最显著^[19],度拉糖肽药品说明书中也提到分别使用度拉糖肽0.75 mg和1.5 mg(均为每周)时,累积报告104周的胃肠道不良事件发生率,包括恶心(12.9%和21.2%)、腹泻(10.7%和13.7%)和呕吐(6.9%和11.5%),多为轻度或中度。本研究中收集到的患者用药后出现的胃轻瘫,考虑目前度拉糖肽尚未在重度胃肠道疾病患者中应用,因此用药前需评估患者胃肠道疾病情况。另外,该药会延缓胃排空和延长胆囊收缩的时间,可能增加胆囊相关并发症的风险。

3.4 药学监护建议

结合本研究收集的案例情况和临床应用实际,建议医务人员从小剂量开始使用度拉糖肽,使用前关注患者既往用药史和过敏史,发现ADR时及时处理。通常肝功能损害患者无须调整用药剂量,但结合本研究中使用药物后出现药物性肝损伤的案例,使用期间仍需加强肝肾功能的监测。此外,既往有心律失常、急慢性肾功能损伤的患者应慎用该药。若怀疑发生了胰腺炎,应逐步停用。对确诊但未确定由其他原因引起的胰腺炎,不应再次使用度拉糖肽。

综上所述,度拉糖肽作为新型降糖药,为糖尿病的治疗提供了新选择,但其ADR不容忽视。本研究中纳入度拉糖肽引起的ADR累及多个系统,部分ADR在其药品说明书中未收载,随着该药国内上市后的广泛使用,可能会有更多未知ADR的出现,医务人员需不断加强对度拉糖肽ADR的认识,尤其加强对合并多种疾病患者的用药监护。同时,关于度拉糖肽ADR的发生机制还有待进一步研究。

参考文献

- [1] 刘玉玲,郑淑芬,钟诗龙. 基于FDA不良事件报告系统度拉糖肽安全信号的检测与分析[J]. 中国医院药学杂志,2021,41(22):2328-2333.
- [2] 中华医学会内分泌学分会,中华医学会糖尿病学分会. 胰高

糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂用于治疗2型糖尿病的临床专家共识[J]. 中华内科杂志,2020,59(11):836-846.

- [3] PATEL AV, JOTWANI PM, LEE TP. Drug - Induced Liver Injury Due to Dulaglutide Use [J]. American Journal of Therapeutics, 2019, 26(5): e620 - e622.
- [4] FUKUDA G, YOSHIDA T, HIRAYAMA A, et al. Dulaglutide - related bullous pemphigoid in a patient with type 2 diabetes: A case report[J]. Geriatr Gerontol Int, 2019, 19(12): 1289 - 1290.
- [5] LEE J, UMANA IE, NGUYEN J. Exacerbation of atrial fibrillation related to dulaglutide use[J]. Clinical Case Report, 2021, 9(5): e04223.
- [6] SHERMAN SI, KLOOS RT, TUTTLE RM, et al. No calcitonin change in a person taking dulaglutide diagnosed with pre - existing medullary thyroid cancer[J]. Diabet Med, 2018, 3(5): 381 - 385.
- [7] HAMANN CR, CHUNG C, KAFFENBERGER BH, et al. Pyoderma gangrenosum associated with dulaglutide therapy[J]. International Journal of Dermatology, 2019, 58(10): 1202 - 1204.
- [8] RAJPUT R, PATHAK V, YADAV PK, et al. Dulaglutide - induced cerebral venous thrombosis in a patient with type 2 diabetes mellitus[J]. BMJ Case Rep, 2018, 2018: bcr2018226346.
- [9] RZEPKA PV, KAFFENBERGER JA. A case of morbilliform drug eruption to dulaglutide[J]. J Clin Aesthet Dermatol, 2020, 13(4): 13.
- [10] KOHLI V, SABA Y, SONTI S, et al. Type II Kounis Syndrome in a patient with Anaphylaxis to Dulaglutide [J]. American Journal of Emergency Medicine, 2021, 77(18): 2557 - 2559.
- [11] BUTLER J, BJURSTROM M, MARCEAU A. Possible dulaglutide - associated cholecystitis with safe continuation post cholecystectomy[J]. Am J Health Syst Pharm, 2021, 78(8): 684 - 688.
- [12] KARAKOUSIS N, KOSTAKOPOULOS NA, GEORGAKOPOULOU VE. A Rare Case of Dulaglutide - Associated Angioedema in a Male Patient [J]. Cureus, 2021, 13(11): e20041.
- [13] KALAS MA, GALURA GM, MCCALLUM RW, et al. Medication - Induced Gastroparesis: A Case Report [J]. Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports, 2021, 9: 23247096211051919.
- [14] VAN J, FRIAS JP, BONORA E, et al. Gastrointestinal Tolerability of Once - Weekly Dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg: A Post Hoc Analysis of the Incidence and Prevalence of Nausea, Vomiting, and Diarrhea in AWARD - 11 [J]. Diabetes Ther, 2021, 12(10): 2783 - 2794.
- [15] ARAI M, SHIRAKAWA J, KONISHI H, et al. Bullous Pemphigoid and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: A Disproportionality Analysis Based on the Japanese Adverse Drug Event Report Database[J]. Diabetes Care, 2018, 41(9): e130 - e132.