

更高,可能是由于女性更细心,更注重身体健康,因而应加强对男性病人用药安全性的教育。而随着文化程度的下降,病人对于药物的长期使用存在一定的认知偏倚,进而降低干粉剂的用药依从性^[20]。

综上所述,COPD病人干粉吸入剂用药指导采用Teach-back模式,治疗效果显著,年龄较大、男性病人、文化程度较低、家庭收入较低、病程较长、口服用药较多的病人是用药规范性的高危因素。

参考文献

- [1] LIANG Y, SUN YC. COPD in China: current status and challenges[J]. Arch Bronconeumol, 2022, 58(12): 790-791.
- [2] 刘琴. 无创正压通气NIPPV两种通气模式治疗COPD合并Ⅱ型呼吸衰竭患者的疗效及安全性分析[J]. 河北医学, 2019, 25(4): 668-671.
- [3] 王艳, 朱素翠, 何志萍. COPD患者吸入制剂用药信念现状及影响因素分析[J]. 中国护理管理, 2020, 20(2): 285-288.
- [4] 师晨曦, 王佳妮, 肖倩, 等. 基于移动健康平台的自我管理干预在慢性阻塞性肺疾病患者肺康复中的应用[J]. 中国康复理论与实践, 2019, 25(6): 734-739.
- [5] 中国老年医学学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 中国老年慢性阻塞性肺疾病临床诊治实践指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(2): 100-119.
- [6] 陈永斌, 王彦, 张勇华, 等. 规范化管理对降低慢性阻塞性肺疾病患者急性发病风险的影响[J]. 重庆医学, 2020, 49(4): 544-547.
- [7] 温笑薇, 苏惠萍. 基于数据挖掘的慢性阻塞性肺疾病复方用药规律[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(2): 213-217.
- [8] 安鹏, 刘言, 陈超. 慢性阻塞性肺疾病稳定期穴位贴敷用药及选穴初探[J]. 中外医疗, 2019, 38(6): 170-174.
- [9] 袁海玲, 张文, 何冰心, 等. 1例哮喘-慢阻肺重叠综合征伴支气管扩张合并感染患者的药学监护[J]. 中国临床药学杂志,

2018, 27(2): 132-135.

- [10] 李艳萍, 殷俊, 杨旖, 等. 布地奈德福莫特罗吸入治疗对COPD急性期及稳定期患者肺功能气道阻力的影响[J]. 广东医学, 2020, 41(22): 2307-2311.
- [11] PETITE SE, HESS MW, WACHTEL H. The role of the pharmacist in inhaler selection and education in chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Pharm Technol, 2021, 37(2): 95-106.
- [12] 向邱, 张春瑾, 徐素琴, 等. 多元化健康管理提高慢性阻塞性肺疾病患者吸入剂用药依从性的研究[J]. 护理管理杂志, 2020, 20(9): 625-628, 633.
- [13] 李凤芝, 李杨, 黄晗, 等. 稳定期老年慢性阻塞性肺疾病患者用药依从性影响因素分析[J]. 四川生理科学杂志, 2022, 44(10): 1760-1762.
- [14] POLAŃSKI J, CHABOWSKI M, ŚWIĄTONIOWSKA-LONC N, et al. Medication compliance in COPD patients[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1279: 81-91.
- [15] 张莲卿, 郑文灿. 对慢性阻塞性肺疾病患者用药教育的意义和影响其用药依从性的因素[J]. 中国处方药, 2019, 17(12): 11-13.
- [16] 汪倩, 韩锋. 急性加重型慢性阻塞性肺疾病外周血生物标志物研究进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2021, 20(2): 143-147.
- [17] 陈丽华, 宋怡, 何权瀛, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者多重用药现状及管理策略[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2021, 20(5): 362-365.
- [18] 张瑞, 吴珍珍, 常艳, 等. 老年慢性阻塞性肺疾病患者30天内急性加重再入院风险预测模型的构建与验证[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2021, 20(7): 457-464.
- [19] 王冠, 徐兴祥. 稳定期COPD合并肺癌患者吸入药物使用依从性现状及影响因素分析[J]. 临床肺科杂志, 2022, 27(11): 1706-1710.
- [20] 王军, 张海龙, 春柳, 等. 基于中国专利数据库中药复方治疗慢性阻塞性肺疾病的用药规律研究[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(10): 1556-1561.

(收稿日期: 2021-12-31, 修回日期: 2023-01-09)

引用本文: 张捷, 毛乾泰, 艾超. 度拉糖肽注射液不良反应12例文献分析[J]. 安徽医药, 2023, 27(3): 633-636. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2023.03.047.

◇ 药物警戒 ◇



度拉糖肽注射液不良反应12例文献分析

张捷, 毛乾泰, 艾超

作者单位: 清华大学附属北京清华长庚医院、清华大学临床医学院药学部, 北京102218

通信作者: 艾超, 男, 副主任药师, 研究方向为医院药学, Email: aichao@btch.edu.cn

摘要: **目的** 分析度拉糖肽注射液临床应用中药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)的发生情况及相关因素, 为临床安全用药提供参考。**方法** 检索CNKI中国知网、维普中文期刊服务平台、万方数据知识服务平台、PubMed、ElsevierScienceDirect全文库等建库以来至2022年2月收录的度拉糖肽注射液致ADR的个案报道, 进行分析。**结果** 收集度拉糖肽注射液致ADR的案例报道12篇, 全部为国外病例, 共12例。其中男性7例(58.33%), 女性5例(41.67%); 原患疾病均为2型糖尿病, 或伴有高血压、高脂血症等其他疾病; ADR主要累及皮肤和软组织系统(31.58%), 其次为消化系统(26.32%), 以及心血管系统(15.79%)、泌尿系统(15.79%)、呼吸系统和神经系统(各占5.26%); 11例经停药和/或对症处理后好转, 1例发生坏疽性胆囊炎导致胆囊切除。**结论** 度拉糖肽注射液发生ADR主要累及皮肤和软组织系统、消化系统、心血管系统、泌尿系统、呼吸系统和神经系统, 发生在2个月以内居多, 应加强度拉糖肽注射液用药后ADR监测, 确保临床用药安全。

关键词: 度拉糖肽; 糖尿病, 2型; 不良反应; 综述文献(主题)

Literature analysis of 12 cases of adverse drug reactions induced by dulaglutide injection

ZHANG Jie, MAO Qiantai, AI Chao

Author Affiliation: Department of pharmacy, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, School of Clinical Medicine, Tsinghua University, Beijing 102218, China

Abstract: **Objective** To analyze the occurrence and related factors of adverse drug reaction of dulaglutide injection, to provide references for clinical safe medication. **Methods** CNKI, VIP, Wanfang, PubMed and Elsevier ScienceDirect from the establishment of the database to February 2022 were searched to retrieve information about dulaglutide injection ADR reported in the literature. **Results** A total of 12 cases of ADRs caused by dulaglutide injection were collected, all of which were in English. There were 7 males (58.33%) and 5 females (41.67%). The original diseases were all type 2 diabetes, or accompanied by hypertension, hyperlipidemia and other diseases; ADR mainly affected skin and soft tissue system (31.58%), followed by digestive system (26.32%), cardiovascular system (15.79%), urinary system (15.79%), respiratory system (5.26%) and nervous system (5.26%). Eleven cases improved after drug after withdrawal and/or symptomatic treatment, and 1 case developed gangrenous cholecystitis leading to cholecystectomy. **Conclusion** ADR of Dulaglutide injection mainly involves skin and soft tissue system, digestive system, cardiovascular system, urinary system, respiratory system and nervous system, most of which occurred within 2 months, ADR monitoring of Dulaglutide injection should be strengthened to ensure the safety of clinical medication.

Key words: Dulaglutide; Diabetes mellitus, type 2; Adverse drug reaction; Review literature as topic

度拉糖肽(dulaglutide)是一种每周给药1次的长效胰高血糖素样肽-1(GLP-1)类似物,2014年经美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的治疗^[1]。2019年在我国上市,批准的适应证为用于2型糖尿病病人的血糖控制,可用于仅靠饮食控制和运动血糖控制不佳的病人;或在饮食控制和运动基础上,接受二甲双胍、磺酰脲类药、二甲双胍联合磺酰脲类药治疗血糖仍控制不佳的病人。度拉糖肽为周制剂,能够减轻病人注射的痛苦,提高病人用药依从性^[2]。目前国内尚未有关于度拉糖肽使用不良反应的报道,为进一步了解度拉糖肽致不良反应的特点,本研究对国内外公开发表的度拉糖肽致药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)的个案进行收集并分析其规律和特点,为临床合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 通过CNKI中国知网、维普中文期刊服务平台、万方数据知识服务平台、PubMed、Elsevier ScienceDirect全文库中以篇名、主题、关键词中含有“度拉糖肽”“致”“相关”“引起”“不良反应”“案例”“dulaglutide”“induced”“related”“associated”“adverse reaction”“case”进行检索,收集度拉糖肽注射液致ADR的个案报道。检索时间为建库以来至2022年2月。剔除综述、记载不完整的案例,筛选出度拉糖肽注射液致ADR个案报道12篇^[3-14],均为国外病例,共计12例。

1.2 研究方法 用Excel记录每例性别、年龄、ADR

发生时间、临床表现、累及系统、处理及转归等,进行分析。利用Naranjo评分表进行关联性评价。

2 结果

2.1 性别及年龄 12例个案报道中,男性7例(58.33%),女性5例(41.67%),年龄范围为47~84岁,<60岁的3例(25%),≥60岁的老年人9例(75%)。

2.2 原患疾病分布及给药剂量 12例均患有2型糖尿病,或伴有高血压、高脂血症等其他疾病。其中11例单次用药剂量为0.75~1.50 mg,每周给药1次,符合药品说明书要求,无超说明书用药;1例给药剂量原文未提及,详见表1。

2.3 ADR累及系统/器官及临床表现 ADR主要累及皮肤和软组织系统(31.58%),其次为消化系统(26.32%),以及心血管系统(15.79%)、泌尿系统(15.79%)、呼吸系统和神经系统(各占5.26%),详见表1。

2.4 ADR发生时间及预后 ADR发生在2个月以内居多(75%)。4例经停药后好转,7例经停药并对症治疗好转,1例发生坏疽性胆囊炎导致胆囊切除,详见表1。

2.5 关联性评价 利用Naranjo评分表进行关联性评价,12例病例中判定为很可能6例(评分5~8分),可能6例(评分1~4分)。

3 讨论

3.1 ADR与病人的关系 通过检索国内外数据库,共筛选出度拉糖肽注射液致ADR个案报道12

表1 度拉糖肽注射液致药物不良反应(ADR)12例病人 ADR 情况汇总

编号	原患疾病	ADR 临床表现	用药至 出现 ADR 时 间/月	年龄/ 岁	性 别	单次 给药 剂量/ mg	累及系统	处置	转归	关联性 评价
1 ^[3]	2型糖尿病,甲状腺乳头状癌 切除病史	坏疽性脓皮病	1.00	50	女	1.50	皮肤及软组织	停药,对症治疗	好转	很可能
2 ^[4]	慢性丙型肝炎,2型糖尿病	肝损伤,尿液颜色变 深,瘙痒,食欲减退	1.50	64	男	1.50	消化系统,泌 尿系统,皮肤 及软组织	停药	好转	可能
3 ^[5]	2型糖尿病,高脂血症,冠心 病,肥胖症	坏疽性胆囊炎	16.00	72	男	1.50	消化系统	切除胆囊	好转	可能
4 ^[6]	2型糖尿病,高血压,高脂血症	血管性水肿	0.50	72	男	0.75	皮肤及软组织	停药	好转	可能
5 ^[7]	2型糖尿病,高血压,焦虑,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低通气 综合征,阵发性房颤	严重恶心、间歇性呕 吐、房颤加重、急性肾 损伤	0.20	75	女	0.75	消化系统、心 血管系统、泌 尿系统	停药,对症治疗	好转	可能
6 ^[8]	2型糖尿病	大疱性类天疱疮	2.00	62	男	0.75	皮肤及软组织	停药,对症治疗	好转	很可能
7 ^[9]	2型糖尿病	恶心、呕吐、头痛和视 力模糊、脑静脉血栓	0.75	52	女	1.50	消化系统、神 经系统、心血 管系统	停药,对症治疗	好转	很可能
8 ^[10]	2型糖尿病,高血压,高脂血 症,心力衰竭,慢性肾病和甲 状腺功能减退	急性肾损伤	1.00	63	女	0.75	泌尿系统	停药	好转	很可能
9 ^[11]	2型糖尿病,高血压,高脂血 症,慢性缺血性心脏病	胃脘痛,餐后加重,恶心	不详	81	女	1.50	消化系统	停药	好转	很可能
10 ^[12]	2型糖尿病	血管性水肿,皮肤瘙 痒,皮疹,呼吸急促	0.30	69	男	0.75	皮肤及软组 织,呼吸系统	停药,对症治疗	好转	可能
11 ^[13]	2型糖尿病,高血压	急性冠状动脉综合征	不详	47	男	不详	心血管系统	停药,对症治疗	好转	可能
12 ^[14]	2型糖尿病,高脂血症,高血 压,背部疼痛病史	皮疹,瘙痒,皮肤和口 腔内的烧灼感	1.25	84	男	1.50	皮肤及软组织	停药,对症治疗	好转	很可能

例,均为国外病例,无国内病例。度拉糖肽2019年在我国上市,临床应用时间不到3年,因是周制剂,能减轻病人注射痛苦,用药依从性大大提高,将在T2DM治疗中有广阔的应用前景。所以我国临床医生、药师应更多关注该药的不良反应,并且及时提报ADR,为临床发现度拉糖肽注射液致ADR的规律和特点提供更多可参考的依据。

12例病例中,男女比例为7:5,性别未见明显差异。年龄范围为47~84岁,<60岁的3例(25%),≥60岁的老年人9例(75%)。这与糖尿病患病率在性别之间差异无统计学意义,但与年龄呈正相关的分布特点^[15]一致。

3.2 ADR 临床表现、处置与转归 12例病例中,有10例发生了严重的ADR(占比83.33%),包括坏疽性脓皮病(pyoderma gangrenosum, PG)、肝损伤、坏疽性胆囊炎、房颤加重、大疱性类天疱疮(bullous

pemphigoid, BP)、脑静脉血栓、急性肾损伤、胃脘痛、急性冠状动脉综合征、麻疹样药疹,导致这10例病例住院或住院时间延长。

12例病例共发生19例次不良反应,其中7例次为说明书中未记载的新的不良反应(占比36.84%),包括PG、肝损伤、房颤加重、BP、视力模糊、脑静脉血栓。

度拉糖肽至ADR主要累及皮肤及软组织系统(6例),占比31.58%,具体临床表现包括PG、BP、血管性水肿、皮肤瘙痒、皮肤烧灼感,而度拉糖肽说明书中关于皮肤系统的不良反应只提及血管性水肿。所有病例经停药并经必要的对症治疗后好转。PG是一种罕见的非感染性嗜中性皮病,病因不明,可能与免疫异常有关,多见于中年人^[16]。本研究中病例50岁,推测度拉糖肽诱导了自身异常免疫反应而导致PG。BP是最常见的自身免疫性大疱病,好发

于老年人,发病依赖于易感因素如HLA基因、衰老、药物、手术、创伤和感染等^[17]。无论是PG还是BP,糖皮质激素均是治疗的首选药物,起始剂量相当于泼尼松 $0.5\sim 1.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ^[18]。免疫抑制也是BP病人治疗的重要药物,和糖皮质激素联用可有效减少糖皮质激素的不良反应^[19]。提示临床应用度拉糖肽应关注中老年人群自身异常免疫反应。

有5例发生消化系统不良反应,其中1例因引起坏疽性胆囊炎而导致胆囊切除,该病人胆囊切除后继续使用度拉糖肽进行治疗,未再发生不良反应。发生胆囊并发症的原因可能与体质量迅速下降、胆囊收缩或排空减慢、胆汁酸产生减少有关,且肥胖、血脂异常、高龄和酒精性肝硬化也是发生胆囊并发症的高危因素。该病例72岁,糖尿病合并高脂血症,且伴有肥胖及饮酒史。提示临床应用度拉糖肽时应充分考虑高龄、糖尿病合并高脂血症、肥胖及有饮酒史的病人,警惕胆囊相关并发症的发生。

3例心血管系统不良反应中,1例原有房颤加重,1例发生脑静脉血栓,1例因过敏反应导致急性冠状动脉综合征。其中房颤加重和脑静脉血栓的发生,推测是由于度拉糖肽的呕吐副作用继发的脱水、容量不足导致^[7,9]。提示临床应关注度拉糖肽引起的恶心、呕吐,必要时对症治疗,可考虑给予镇吐药物,并注意调整电解质、酸碱度与水分平衡^[20]。

3.3 ADR与发生时间 ADR发生在2个月以内居多(75%),其中皮肤及软组织不良反应均发生在2个月内,因此应加强使用度拉糖肽前2个月内的药学监护,如出现ADR,应及时停药,必要时予以对症治疗。

4 结论

综上所述,度拉糖肽注射液发生ADR主要累及皮肤和软组织系统、消化系统、心血管系统、泌尿系统、呼吸系统和神经系统,应加强用药前2个月内的药学监护,及时应对ADR的发生。

参考文献

- [1] 房舒舒,赵华平,陈茜,等.2型糖尿病治疗药物杜拉鲁肽的研究进展[J].临床药物治疗杂志,2018,16(2):22-26.
- [2] 周灿,李青.GLP-1受体激动剂周制剂度拉糖肽对早期糖尿病肾病的影响[J].湖南师范大学学报(医学版),2021,18(6):85-87.
- [3] HAMANN CR, CHUNG C, KAFFENBERGER BH. Pyoderma gangrenosum associated with dulaglutide therapy [J]. Int J Dermatol, 2019, 58(10):1202-1204.
- [4] PATEL AV, JOTWANI PM, LEE TP. Drug-induced liver injury due to dulaglutide use [J/OL]. Am J Ther, 2019, 26(5): e620-e622. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000826.
- [5] 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.
- [6] NIKOLAOS K, NIKOLAOS AK, VASILIKI EG, et al. A rare case of dulaglutide-associated angioedema in a male patient [J/OL]. Cureus, 2021, 13(11): e20041. DOI: 10.7759/cureus.20041.
- [7] LEE J, UMANA IE, NGUYEN J. Exacerbation of atrial fibrillation related to dulaglutide use [J/OL]. Clin Case Rep, 2021, 9(5): e04223. DOI: 10.1002/ccr3.4223.
- [8] 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.
- [9] 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; bcr2018226346.
- [10] TAYLOR SR, MOODY MT. Acute kidney injury occurring in a patient initiated on dulaglutide [J]. J Pharm Technol, 2018, 34(5): 231-232.
- [11] ISABEL M, NIEVES R, PABLO S, et al. Pneumoperitoneum by subcutaneous injections of GLP-1 analogues. A case report [J]. Endocrinol Diabetes Nutr, 2018, 65:548-549.
- [12] LIU T, YAO L. Angioedema and anaphylaxis induced by dulaglutide use [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2019, 123:S64.
- [13] VARUN K, YAZAN S, SRAVANTHI S, et al. Type II kounis syndrome in a patient with anaphylaxis to dulaglutide [J]. JACC, 2021, 77(18):2557.
- [14] RZEPKA PV, KAFFENBERGER JA. A case of morbilliform drug eruption to dulaglutide [J]. J Clin Aesthet Dermatol, 2020, 13(4): 13.
- [15] 张智超. 糖尿病年龄分布特点及发病年轻化相关因素研究[J]. 基层医学论坛, 2018, 22(10): 1304-1305.
- [16] 吴超, 晋红中. 坏疽性脓皮病的临床特征[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2019, 13(3): 209-213.
- [17] 方卉, 王刚. 大疱性类天疱疮[J]. 皮肤科学通报, 2021, 38(3): 221-227.
- [18] 李倩, 孙冲, 刘鸿雁, 等. 坏疽性脓皮病合并大疱性类天疱疮1例[J]. 中国皮肤性病杂志, 2019, 33(5): 613-615.
- [19] 陈心. 大疱性类天疱疮患者临床特征及预后因素分析[J]. 中国现代药物应用, 2020, 14(24): 100-102.
- [20] 沙马阿旦. 消化内科患者恶心呕吐临床分析及治疗[J/CD]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2019, 19(64): 22-23. DOI: 10.19613/j.cnki.1671-3141.2019.64.011.

(收稿日期:2022-03-17,修回日期:2022-03-30)