

Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego podczas stosowania dulaglutynu – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Gastrointestinal adverse effects after dulaglutide – case report and literature review

Katarzyna Korzeniowska¹, Katarzyna Grabańska-Martyńska²

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

² Katedra Chorób Wewnętrznych i Zaburzeń Metabolicznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. Kluczowe znaczenie w zapobieganiu i hamowaniu postępu przewlekłych powikłań cukrzycy (makro- i mikronaczyniowych) ma indywidualnie dobrane postępowanie farmakologiczne, którego efektem jest obniżenie hiperglikemii. Leczenie farmakologiczne może być inicjowane poprzez monoterapię lub terapię skojarzoną. Jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego cukrzycy typu 2 należy rozważać w pierwszej kolejności inhibitory SGLT-2, agonistów receptora GLP-1 oraz metforminę. W Polsce dostępne są trzy preparaty agonistów receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1): liraglutyd, semaglutyd i dulaglutyd. Stosowanie ich może jednak wywołać działania niepożądane. **Materiał i metody.** Przedstawiamy przypadek 73-letniej pacjentki, chorującej na cukrzycę typu 2, u której po zastosowaniu agonisty receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) – dulaglutynu wystąpiło działanie niepożądane pod postacią bólu brzucha i biegunki. **Wyniki.** U pacjentki odstawiono lek, obserwując ustąpienie dolegliwości z przewodu pokarmowego. **Wnioski.** Według aktualnych wytycznych międzynarodowych i polskich analogi GLP-1 to jedno z pierwszych leków, obok SGLT2, po które należy sięgać, układając schemat farmakoterapii w cukrzycy typu 2. Aktualne wytyczne kardiologiczne wyraźnie wskazują na analogi GLP-1 (liraglutyd, semaglutyd lub dulaglutyd) jako leki o udowodnionej skuteczności w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną już chorobą naczyń tętniczych na tle miażdżycy lub cechujących się wysokim/bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Są to leki dobrze tolerowane przez pacjentów, a obserwowane działania niepożądane dotyczą najczęściej przewodu pokarmowego. *Geriatrics 2024;18:265-269. doi: 10.53139/G.20241831*

Słowa kluczowe: agonista receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1), dulaglutyn, działanie niepożądane, ból brzucha, biegunka

Summary

Introduction. Individually selected pharmacological treatment, which reduces hyperglycemia, is of key importance in preventing and inhibiting the progression of chronic diabetes complications (macrovascular and microvascular). Pharmacological treatment may be initiated with monotherapy or combination therapy. SGLT-2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and metformin should be considered as first-line drugs when initiating pharmacological treatment of type 2 diabetes. Three glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists are available in Poland: liraglutide, semaglutide and dulaglutide. However, their use may cause side effects. **Material and methods.** We present the case of a 73-year-old patient with type 2 diabetes who experienced side effects of abdominal pain and diarrhea after taking the glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist – dulaglutide. **Results.** The patient discontinued the drug, and the gastrointestinal symptoms disappeared. **Conclusions.** According to current international and Polish guidelines, GLP-1 analogs are one of the first drugs, next to SGLT2, to be used when arranging a pharmacotherapy regimen for type 2 diabetes. Current cardiological guidelines clearly indicate GLP-1 analogues (liraglutide, semaglutide or dulaglutide) as drugs with proven effectiveness in reducing cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes and

already diagnosed arterial vascular disease due to atherosclerosis or characterized by high/very high cardiovascular risk. Patients tolerate these drugs well; the observed adverse effects most often concern the gastrointestinal tract. *Geriatrics* 2024;18:265-269. doi: 10.53139/G.20241831

Keywords: glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist, dulaglutide, adverse effect, abdominal pain, diarrhea

Wstęp

Kluczowe znaczenie w zapobieganiu i hamowaniu postępu przewlekłych powikłań cukrzycy (makro- i mikrocząsteczkowych) ma indywidualnie dobrane postępowanie farmakologiczne, którego efektem jest obniżenie hiperglikemii. Obecne wytyczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego wyznaczają etapy leczenia cukrzycy typu 2. Już rozpoczynając terapię należy wdrażać modyfikację stylu życia polegającą na zmniejszeniu kaloryczności posiłków oraz zwiększeniu aktywności fizycznej do minimum 30-45 minut na dobę w celu redukcji masy ciała. Leczenie farmakologiczne może być inicjowane poprzez monoterapię lub terapię skojarzoną. Jako leki pierwszego wyboru przy rozpoczynaniu leczenia farmakologicznego cukrzycy typu 2 należy rozważać w pierwszej kolejności inhibitory SGLT-2, agonistów receptora GLP-1 oraz metforminę. Ponieważ częstą przyczyną zgonów wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 są choroby układu sercowo-naczyniowego, w ostatnich latach podkreśla się, że strategia leczenia cukrzycy typu 2 powinna być oparta o leki o udowodnionym działaniu kardio- i nefroprotektoryjnym, co pozwoli zredukować ryzyko sercowo-naczyniowe i poprawić rokowanie pacjenta. Przykładem takich leków są agonści receptora glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1). Spośród dostępnych w Polsce preparatów z tej grupy liraglutyd, semaglutyd i dulaglutyd mają udowodnioną przewagę nad placebo w kontekście redukcji ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (dulaglutyd jest skuteczny również w prewencji pierwotnej). Dlatego leki te obok inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) i metforminy są lekami pierwszego wyboru w rozpoczynaniu leczenia cukrzycy typu 2, szczególnie w przypadku pacjentów z grupy bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, z rozpoznaną już miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, przewlekłą niewydolnością serca i przewlekłą chorobą nerek [1-3].

Dulaglutyd to długo działający agonista receptora glukagonopodobnego peptydu typu 1 (GLP-1). Część cząsteczki leku składa się z 2 identycznych łańcuchów połączonych wiązaniem dwusiarczkowym, a każdy z nich zawiera zmodyfikowaną sekwencję analogu

ludzkiego GLP-1, połączoną wiązaniem kowalencyjnym ze zmodyfikowanym fragmentem ciężkiego łańcucha (Fc) ludzkiej IgG4 poprzez łącznik peptydowy. Część dulaglutylidu będąca analogiem GLP-1 ma strukturę w około 90% homologiczną do naturalnie występującego ludzkiego GLP-1. W przeciwieństwie do naturalnie występującego GLP-1, dulaglutylid jest odporny na rozkład przez dipeptydylopeptydazę 4 (DPP-4). Budowa cząsteczki uniemożliwia reakcję immunologiczną zależną od receptora Fcγ i zmniejsza immunogenność leku. W przypadku zwiększonego stężenia glukozy we krwi, powoduje zwiększenie ilości wewnątrzkomórkowego cAMP w komórkach β trzustki, co prowadzi do uwolnienia insuliny oraz hamuje wydzielanie glukagonu, co przyczynia się do zmniejszenia produkcji glukozy w wątrobie. Lek hamuje także tempo opróżniania żołądka. U pacjentów z cukrzycą typu 2, dzięki długotrwałemu zmniejszeniu stężenia glukozy na czczo, przed posiłkiem i po posiłku, dulaglutylid poprawia kontrolę glikemii już po podaniu 1. dawki, przez cały tygodniowy odstęp między kolejnymi dawkami leku [4-5]. Agoniści receptora GLP-1 – syntetycznie produkowane analogi hormonu fizjologicznie wydzielanego przez komórki jelita cienkiego w odpowiedzi na posiłek – mają wiele zalet. Stymulują one wydzielanie insuliny w zależności od nasilenia hiperglikemii, hamują opróżnianie żołądka i stymulują ośrodek sytości, i tym samym – oprócz zmniejszania glikemii – prowadzą do (niekiedy nawet znacznej) redukcji masy ciała. Leki te, podobnie jak inhibitory SGLT-2, nie wywołują hipoglikemii, co jest ważne z uwagi na bezpieczeństwo ich stosowania [6]. Ich stosowanie może jednak wywołać działania niepożądane.

Opis przypadku

Pacjentka, lat 73, przyjęta do oddziału chorób wewnętrznych w trybie planowym z powodu niewyrównanej metabolicznie cukrzycy typu 2. Pacjentka choruje od 15 lat, aktualnie leczona insulinoterapią w połączeniu z inhibitorem SGLT2 i metforminą. Dobowo przyjmowała około 100 jednostek insuliny. Choroba powikłana neuropatią obwodową i cukrzycową chorobą nerek. Pacjentka używa systemu do ciągłego monitorowania glikemii (średnia glikemia 337 mg/dl, hemoglobina gli-

kowana 10,7%, TIR 2%). W przeszłości chora stosowała podskórny analog GLP-1 – dulaglatyd 1,5 mg raz w tygodniu. Po włączeniu dulaglatydu przez diabetologa po kilku dniach u chorej wystąpiły okresowe bóle brzucha oraz biegunka (ok. 3-5 stolcy na dobę). Chora pomimo występowania dolegliwości cały czas przyjmowała lek. Po 3 miesiącach, na kontrolnej wizycie u diabetologa, chora zgłosiła występowanie wyżej wymienionych dolegliwości. Specjalista rozpoznał działanie niepożądane leku i odstawił dulaglatyd, z poprawą. Włączono semaglutyd doustnie, bez powikłań oraz edukowano w zakresie diety cukrzycowej.

Omówienie

Analogi GLP-1 to leki inkretynowe stosowane w terapii cukrzycy typu 2, które naśladują działanie hormonu inkretynowego – glukagonopodobnego peptydu 1 (glucagon-like peptide-1 – GLP-1) polegające na stymulowaniu wydzielania insuliny, ograniczaniu uwalniania glukagonu oraz hamowaniu uczucia sytości. Analogi GLP-1 normalizują stężenie glukozy we krwi, nie zwiększając przy tym istotnie ryzyka hipoglikemii. Ponadto leki te redukują masę ciała oraz poprawiają profil lipidowy, zwiększając stężenie cholesterolu HDL, a zmniejszając stężenie LDL i trójglicerydów [7]. Coraz powszechniejsze ich stosowanie poszerza zakres informacji o ich bezpieczeństwie i skuteczności. Yabe i wsp. przebadali 492 pacjentów z cukrzycą typu 2, z których 458 przydzielili losowo do grup otrzymujących semaglutyd w dawkach 3 mg (n = 131), 7 mg (n = 132) lub 14 mg (n = 130). Pozostałych chorych leczono dulaglutydem w dawce 0,75 mg (n = 65). Badanie ukończyło 448 (98%) pacjentów. Działania niepożądane wystąpiły u 101 (77%) z 131 pacjentów przyjmujących doustny semaglutyd w dawce 3 mg, 106 (80%) z 132 przyjmujących doustny semaglutyd w dawce 7 mg, 111 (85%) z 130 przyjmujących doustny semaglutyd w dawce 14 mg i 53 (82%) z 65 przyjmujących dulaglutyd. Najczęstszymi powikłaniami były infekcje i problemy żołądkowo-jelitowe. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego (głównie łagodne i przemijające zaparcia i nudności) występowały w sposób zależny od dawki w przypadku doustnego semaglutydu. Powikłania te doprowadziły do przedwczesnego przerwania leczenia u czterech (3%) pacjentów otrzymujących doustnie semaglutyd w dawce 3 mg, ośmiu (6%) otrzymujących doustnie semaglutyd w dawce 7 mg, ośmiu (6%) doustnie semaglutyd w dawce 14 mg i dwóch (3%) otrzymujących dulaglutyd. Nie zgłoszono żadnych zgonów ani poważnych zdarzeń

hipoglikemicznych [8]. Frias i wsp. przeprowadzili taką ocenę wśród pacjentów, którzy zostali losowo przydzielani do grupy otrzymującej dulaglutyd podawany raz w tygodniu w dawce 1,5 mg, 3,0 mg lub 4,5 mg przez 52 tygodnie. Odsetek pacjentów zgłaszających co najmniej jedno działanie niepożądane związane z leczeniem był podobny we wszystkich grupach dawkowania. Trzy najczęściej zgłaszane powikłania to nudności, biegunka i wymioty, wśród których znalazły się także ciężkie ich postaci. Częstość występowania każdego z nich, chociaż liczbowo większa w grupach otrzymujących większą dawkę leku w porównaniu z grupą otrzymującą 1,5 mg, była podobna w grupach otrzymujących dawki 3,0 i 4,5 mg. Niepożądane działania ze strony przewodu pokarmowego zwykle pojawiały się wcześniej i ustępowały z biegiem czasu, a częstość występowania nudności, wymiotów lub biegunki w ciągu 52 tygodni była na ogół podobna do zgłaszanej przez 36 tygodni. Inne zdarzenia związane z przewodem pokarmowym, takie jak zaparcia, niestrawność i ból brzucha, zgłaszano ogółem u ≤5% pacjentów, bez klinicznie istotnych różnic zależnych od dawki pomiędzy badanymi grupami [9]. Shetty i wsp. przeprowadzili badanie, którego celem był przegląd przypadków działań niepożądanych agonistów GLP-1. Autorzy korzystając z baz PubMed/Medline, Scopus i Embase oraz informacji dostępnych w Google, Google Scholar, SpringerLink i ResearchGate zidentyfikowali 120 przypadków działań niepożądanych związanych z agonistami GLP-1 (liraglutyd – 46, eksenatyd – 46, dulaglutyd – 20, semaglutyd – 4, albiglutyd – 2, liksysenatyd – 2). Głównymi zgłoszonymi powikłaniami były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n = 40), a następnie nerkowe (n = 23), dermatologiczne (n = 14), wątrobowe (n = 10), immunologiczne (n = 13), endokrynologiczne/metaboliczne (n = 7), hematologiczne (n = 3), obrzęk naczynioruchowy (n = 3), neurologiczne (n = 2), sercowo-naczyniowe (n = 2). Odnotowano również po 1 działaniu niepożądanym psychiatrycznym, rozrodczym i obrzęku uogólnionego [10]. W wieloośrodkowym, randomizowanym badaniu fazy 3 przeprowadzonym w 46 medycznych ośrodkach badawczych i szpitalach w Japonii uczestniczyły osoby dorosłe w wieku 20 lat i starsze, chore na cukrzycę typu 2, które przerwały monoterapię doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub nie były wcześniej leczone. Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących tyrzepatyd w dawkach 5, 10, 15 mg lub dulaglutyd (0,75 mg) raz w tygodniu. Działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem obu lekami były nudności: dla tyrzepatidu

19 zgłoszeń (12%) w grupie leczonej 5 mg leku, 31 (20%) dla 10 mg leku, 32 (20%) dla 15 mg. Powikłanie to wystąpiło tylko u 12 (8%) pacjentów w grupie otrzymującej dulaglutyd. Inne zgłoszenia dla obu terapii dotyczyły zaparć – dla tyrzepatidu w dawkach 5, 10, 15 mg – 24 (15%), 28 (18%) i 22 (14%). Problem ten występował rzadziej w grupie dulaglutylu – 17 (11%) przypadków. Zapalenie nosogardzieli kojarzone z terapią z porównywalną częstością wystąpiło podczas stosowania obu leków – dla wzrastających dawek tyrzepatidu 29 (18%), 25 (16%) i 22 (14%) przypadków i 26 (16%) grupie dulaglutylu [11]. Kimura i wsp. porównywali skuteczność kliniczną podawanych raz w tygodniu agonistów receptora peptydu glukagonopodobnego-1, dulaglutylu i semaglutylu, w dawkach zatwierdzonych do stosowania u japońskich pacjentów z cukrzycą typu 2. Łącznie 120 pacjentów z hemoglobiną glikowaną (HbA1c) $\geq 7\%$ zostało losowo przydzielonych do grupy dulaglutylu (n = 59) lub semaglutylu (n = 61), a 107 uczestników (dulaglutyl/semaglutyl = 53/54). Objawy żołądkowo-jelitowe obserwowano u 13,2% pacjentów leczonych dulaglutylu i 46,3% pacjentów stosujących semaglutyl. Wyniki oceny jakości życia związanej z leczeniem cukrzycy związane z bólem i objawami żołądkowo-jelitowymi były również lepsze w grupie dulaglutylu. To prospektywne badanie wykazało, że semaglutyl ma wyraźniejsze działanie obniżające poziom glukozy i wskaźnik masy ciała, natomiast dulaglutyl kojarzony jest z lepszym profilem bezpieczeństwa [12]. Kolejne badanie Iijima i wsp. potwierdziło także lepsze bezpieczeństwo dulaglutylu w porównaniu do semaglutylu. Odsetek uczestników, którzy zgłosili zdarzenia niepożądane, wynosił odpowiednio 75,0% i 18,8% w grupach semaglutylu i dulaglutylu. Jeden pacjent w grupie semaglutylu miał trudności z kontynuowaniem leczenia z powodu silnych wymiotów i utraty masy

ciała. Zmniejszony apetyt z dysgeuzją był najczęstszym działaniem niepożądanym w grupie semaglutylu (6/16). Dwóch pacjentów w grupie dulaglutylu skarżyło się na zaparcia (2/16). Podczas badania nie odnotowano dysfunkcji wątroby, hipoglikemii, chorób pęcherzyka żółciowego i zapalenia trzustki [13].

Podsumowanie

Analogi GLP-1 to grupa leków o dowiedzionej w wielu badaniach klinicznych skuteczności w terapii cukrzycy typu 2. Według aktualnych wytycznych międzynarodowych i polskich są to jedne z pierwszych leków, obok SGLT2 po które należy sięgać, układając schemat farmakoterapii tej postaci cukrzycy. Aktualne wytyczne kardiologiczne wyraźnie wskazują na analogi GLP-1 (liraglutyl, semaglutyl lub dulaglutyl) jako leki o udowodnionej skuteczności w redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów z cukrzycą typu 2 i rozpoznaną już chorobą naczyń tętniczych na tle miażdżycy lub cechujących się wysokim/bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Są to leki dobrze tolerowane przez pacjentów, a obserwowane działania niepożądane dotyczą najczęściej przewodu pokarmowego.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Katarzyna Korzeniowska

Zakład Farmakologii Klinicznej

Katedra Kardiologii

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Św. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 853 31 61

✉ katarorz@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą – 2024. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego https://ptdiab.pl/images/docs/zalecenia/2024/zalecenia_PTD_2024_22_01_2024.pdf.
2. <https://www.kardiologia-i-diabetologia.pl/arttykul/zastosowanie-agonistow-receptora-glp-1-w-terapii-cukrzycy-typu-2-u-pacjentow-kardiologicznych>.
3. Pęksa JW, Czarnecka D. Kardiologiczne aspekty stosowania agonistów receptora GLP-1 <https://podyplomie.pl/diabetologia/36941,kardiologiczne-aspekty-stosowania-agonistow-receptora-glp-1?>
4. <https://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=5324&rfl=1&phrase=Trulicity>.
5. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161212136405/anx_136405_pl.pdf.
6. https://diabetologia.mp.pl/przeglad_badan/220334,bezpieczenstwo-stosowania-agonistow-receptora-peptydu-glukagonopodobnego.

7. <https://www.termedia.pl/mz/Analogi-GLP-1-w-swietle-wytycznych-ADA-2020-i-najnowszych-badan,39036.html>.
8. Yabe D, Nakamura J, Kaneto H, Deenadayalan S, et al. Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10): an open-label, randomised, active-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(5):392-406. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30074-7.
9. Frias JP, Bonora E, Nevarez Ruiz L, et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg Versus Dulaglutide 1.5 mg in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-11). *Diabetes Care.* 2021;44(3):765-73. doi: 10.2337/dc20-1473.
10. Shetty R, Basheer FT, Poojari PG, et al. Adverse drug reactions of GLP-1 agonists: A systematic review of case reports. *Diabetes Metab Syndr.* 2022;16(3):102427. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102427.
11. Inagaki N, Takeuchi M, Oura T, et al. Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J-mono): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(9):623-33. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00188-7.
12. Kimura T, Katakura Y, Shimoda M, et al. Comparison of clinical efficacy and safety of weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists dulaglutide and semaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes: Randomized, parallel-group, multicentre, open-label trial (COMING study). *Diabetes Obes Metab.* 2023;25(12):3632-47. doi: 10.1111/dom.15258.
13. Iijima T, Shibuya M, Ito Y, Terauchi Y. Effects of switching from liraglutide to semaglutide or dulaglutide in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *J Diabetes Investig.* 2023 Jun;14(6):774-781. doi: 10.1111/jdi.14000. Epub 2023 Mar 5. Erratum in: *J Diabetes Investig.* 2023 Dec;14(12):1423-1424. doi: 10.1111/jdi.14080.