

多潘立酮的临床应用和致心脏不良反应研究进展

张 凤^{1,2}, 韩利文², 侯彩平^{1,2}, 韩 建², 张 云², 王荣春², 李娟娟^{1,2}, 楚 杰², 刘可春², 田青平^{1*}, 何秋霞^{1,2*}

1. 山西医科大学, 山西 太原 030000

2. 山东省科学院生物研究所, 山东省生物检测技术工程实验室, 山东省生物传感器重点实验室, 山东省科学院药物筛选重点实验室, 山东 济南 250014

摘 要: 多潘立酮是一种高效的外周多巴胺受体拮抗剂, 能够作用于胃肠道, 促进胃肠蠕动, 协调胃与十二指肠运动, 具有显著的胃动力和止吐效果, 在临床上广泛应用。近年来, 随着多潘立酮的广泛应用, 一些严重的不良反应也暴露出来, 其中最近引起关注的是心脏不良反应。介绍了目前临床应用中多潘立酮的适应症、配伍等方面的新认识, 并对其致心脏不良反应的危险因素和发生机制进行阐述, 旨在提高医务工作者和患者的用药安全意识, 为临床合理用药提供依据。

关键词: 多潘立酮; 临床应用; 心脏不良反应; 合理用药

中图分类号: R944.5, R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)03-0420-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.03.026

Clinical application and cardiotoxicity of domperidone

ZHANG Feng^{1,2}, HAN Li-wen², HOU Cai-ping^{1,2}, HAN Jian², ZHANG Yun², WANG Rong-chun², LI Juan-juan^{1,2}, CHU Jie², LIU Ke-chun², TIAN Qing-ping¹, HE Qiu-xia²

1. School of pharmacy, Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

2. Biology Institute of Shandong Academy of Sciences, Shandong Provincial Engineering Laboratory for Biological Testing Technology, Key laboratory for Biosensor of Shandong Province, Key Laboratory for Drug Screening Technology of Shandong Academy of Sciences, Jinan 250014, China

Abstract: Domperidone is an effective peripheral dopamine receptor antagonist. It can work on the gastrointestinal tract to promote gastrointestinal peristalsis and coordinate the movement of stomach and duodenum. Because of the significantly gastric motility and anti-nausea effect, domperidone was widely used in clinic. With the wide application, some serious adverse reactions of domperidone were also exposed recently. Among these, cardio-toxicity is the severest and it has attracted the attention. This paper introduces the new understanding of domperidone in the indications, drug compatibility in current clinical application and summarizes the risk factors and response mechanism of the cardiac adverse reactions. The purpose of this article is to improve medical workers and patients' medical security awareness and provide the basis for clinical rational drug use.

Key words: domperidone; clinical application; cardiac adverse reactions; rational drug use

多潘立酮(domperidone)即吗丁啉, 为外周多巴胺受体阻断剂, 通过抑制多巴胺受体直接作用于胃肠壁, 促进胃肠蠕动, 增加胃排空, 改善胃肠功能疗效显著, 临床上主要用于治疗各种原因所致消化不良及器质性、放射性治疗等引起的恶心呕吐。

由于其不易穿越血脑屏障, 对脑内多巴胺受体无拮抗作用, 多潘立酮与其他胃动力药物相比具有较小的锥体外系副作用, 使其在消化系统疾病中被广泛应用^[1]。近年来, 随着多潘立酮临床应用的不断增加, 不良反应的报道也逐渐增多, 尤其是国内外许

收稿日期: 2016-12-16

基金项目: 国家青年基金资助项目(31400979), 山东省重点研发计划(2016GSF121039)

作者简介: 张 凤(1992—), 女, 硕士研究生, 研究方向为基于斑马鱼模型的肝脏毒性评价技术。Tel: 15106960931 E-mail: zhangfeng1992_vip@163.com

*通信作者 田青平(1966—), 女, 博士, 教授, 研究方向药物制剂及应用。E-mail: tianqp123456@163.com

何秋霞(1980—), 女, 博士, 副研究员, 研究方向斑马鱼心血管模型构建与应用。E-mail: heqx@sdsas.org

多研究报道多潘立酮会导致严重的心脏不良反应。由于同类胃肠促动力药西沙必利因严重心律失常的不良反应已于2000年从美国撤市^[2],多潘立酮的心脏不良反应引起了广泛关注。本文对多潘立酮的临床应用现状及心脏不良反应的相关研究进行综合分析,旨在提高医务工作者和患者对多潘立酮的全面认识,确保临床安全用药。

1 临床应用

1.1 多潘立酮的临床适应症

多潘立酮的临床适应症包括治疗慢性胃炎、糖尿病性胃轻瘫、小儿呕吐等。

1.1.1 治疗慢性胃炎 慢性胃炎是比较常见的一种消化系统疾病,临床表现为消化不良、腹胀、上腹痛、恶心、嗝气、反酸、早饱等症状,胃动力和胃黏膜炎症是导致慢性胃炎的主要原因。临床上应用多潘立酮治疗慢性胃炎较为多见,有研究显示服用多潘立酮的慢性胃炎患者的治疗总有效率为93.33%,明显高于奥美拉唑对照组的80.00%,而且不良反应发生率也低^[3]。说明多潘立酮治疗慢性胃炎不仅可以提高疗效,还能减小不良反应的发生,值得临床推广应用。

1.1.2 治疗糖尿病性胃轻瘫 糖尿病性胃轻瘫是糖尿病患者较为常见的消化道慢性并发症,发生率在10%~75%^[4],以早饱、餐后上腹饱胀、恶心、发作性干呕、呕吐等胃肠道症状为主要的临床表现。张桂霞等^[5]的研究显示,每次口服20 mg多潘立酮能够明显缩短患者的胃排空时间,使糖尿病性胃轻瘫患者的胃动力情况得到有效改善,说明多潘立酮对于糖尿病性胃轻瘫具有较好的治疗效果。

1.1.3 治疗小儿呕吐 呕吐为儿科常见的临床症状之一,多潘立酮是选择性多巴胺受体拮抗剂,能够有效地增加婴儿胃和十二指肠运动,增强食管下端括约肌张力,促进食管蠕动,从而达到止吐目的。崔盖红^[6]对110例有呕吐症状的小儿采用多潘立酮进行止吐治疗,总有效率可达到98.3%,无1例不良反应发生。说明多潘立酮止吐效果好,且不良反应少,较安全,值得临床推广。

1.1.4 其他 除主要的临床适应症外,多潘立酮在超适应症情况下还可用于产后泌乳障碍,但由于其有延长QT间期的副作用,且少量多潘立酮可由乳汁分泌,目前尚不清楚乳汁中的多潘立酮对新生儿有无危害,因此多潘立酮作为催乳剂有待进一步研究,一般情况下建议服用该药的哺乳期妇女停止哺

乳^[7-8]。多潘立酮还可用于帕金森病的辅助治疗,常规治疗药物的恶心呕吐、胃肠道不适等消化症状严重,加用多潘立酮可以有效缓解以上外周神经不良反应^[9]。这就使得在帕金森病治疗中可以应用最大剂量的治疗药,能够更好地提高患者的生活质量。

1.2 多潘立酮与其他药物配伍

近年来,由于一些医师对于多潘立酮药理机制不甚明了,有些患者盲目使用,多潘立酮与其他药物不当配伍现象非常严重,有些配伍是药物之间作用相同,属于用药重复;有些是药物之间作用相反,致使多潘立酮的疗效大大降低,同时也产生了严重的不良反应。仅就其中的几类进行说明,如多潘立酮就与胃复安配伍、与胃保护剂配伍、与大环内脂类配伍,希望能够引起更多人重视,促进多潘立酮的合理使用。

1.2.1 与胃复安配伍 多潘立酮与胃复安都属于多巴胺受体拮抗剂,都有显著的止吐效果,但有资料表明多潘立酮的止吐效果明显强于胃复安^[10],所以临床上两种药物配伍的处方属于重复用药,单用多潘立酮一种药物即可。此外,两个药物都有刺激泌乳素分泌的副作用,联用时也会加重副作用的发生;而且与胃复安相比,多潘立酮不易进入血脑屏障,有较小锥体外系反应,所以更没有必要合用这两种药物。

1.2.2 与胃保护剂配伍 胃保护剂治疗胃溃疡,要求在胃内停留较长时间,以利于与胃黏膜表面充分接触,保护胃黏膜。因此,临床上常辅以抗胆碱类药物来减弱胃肠蠕动,延长胃排空时间,从而提高胃保护剂的治疗效果。但是在合用多潘立酮后会加快胃肠蠕动,减少胃保护剂在胃里滞留时间,而大大减弱了治疗胃溃疡的疗效;同时由于大部分胃保护剂属于抗酸剂,也使多潘立酮的生物利用度降低,故临床应注意避免与该类药物配伍。

1.2.3 与大环内脂类配伍 多潘立酮为临床上常用的胃肠促动力药,通过阻断多巴胺受体,直接作用于胃肠壁,增强胃蠕动,促进胃排空。近年发现红霉素亦有促进胃肠道运动的作用,用量小而安全,丁秀敏^[11]对多潘立酮联合红霉素治疗新生儿喂养困难的临床疗效进行观察,结果发现联合用药效果显著,且无明显不良反应。但是随着该疗法的广泛应用,关于两种药物导致心脏毒性的病例时有报道。这主要与两个药物的代谢途径有关,红霉素会抑制多潘立酮的代谢而造成其在体内的累积^[12],增

加心脏不良反应发生的风险。

2 致心脏不良反应

“消化不良找吗丁啉帮忙”是一句家喻户晓的广告词,意味着多潘立酮作为一种常见胃药被广泛接受,很多医生视它为“万能药”,也有不少患者将其当作助消化药长期使用。然而,就是这种深受喜爱的保健用药,却因为心脏风险被国外屡次警告,甚至严令禁用。从2004年开始,欧美等国家相继发布了关于含有多潘立酮成分药品的消费提醒或限制,而在美国则严令禁用^[13]。

在我国,多潘立酮被归为甲类非处方药,并被列入《国家基本药物》目录,还研发出适用于儿童的混悬液剂型,患者可以根据需求自行购买。研究表明多潘立酮在对症服用和按规定剂量服用时,不良反应少而小^[14]。长期或应用剂量过大,可能会引起QT间期延长、心脏骤停、室颤、房颤、室性早搏、心律失常、心动过速、尖端扭转、心肌梗死等心脏不良反应^[15]。近年来关于多潘立酮导致严重心脏不良反应发生的事件时有发生报道,也有学者进行了临床病例对照研究^[16-17]。下文从多潘立酮产生心脏不良反应的高危因素及可能机制两个方面来阐述。

2.1 致心脏不良反应的危险因素

首先是给药途径,注射给药比口服用药更易引起心脏不良反应,1986年多潘立酮注射剂型因心脏不良反应而撤市^[18]。在机体电解质紊乱情况下(如低血钾症),多潘立酮更易产生心脏副作用^[19]。此外,药物联用是临床治疗多种疾病所不可避免的,报道在联用显著抑制细胞色素P450(CYP)3A4酶的药物(如酮康唑、红霉素等)时,可能增加诱发尖端扭转型室性心动过速的风险,这是因为多潘立酮主要通过肝脏CYP3A4酶代谢,当与显著抑制CYP3A4酶的药物合用时,会减缓多潘立酮在体内消除,导致其在体内蓄积,从而增加心脏不良反应风险。

患者的年龄、性别、给药剂量及遗传因素也是多潘立酮产生心脏毒性的主要诱因^[20],年龄大于60岁的男性或长期口服剂量超过30 mg的人群口服多潘立酮后发生心脏QT间期延长、室性心律失常、心源性猝死的风险高于其他人群。有长QT综合征家族史的患者,服用多潘立酮后使QT间期过度延长,可能诱发心律失常。

以上这些危险因素应当引起医生和患者的重视,在服药期间密切监测用药反应,如出现胸闷、

气短、心悸等心脏不适症状,应立即停药并进行对症治疗,从而避免出现更加严重的不良反应,保证临床安全用药。

2.2 致心脏不良反应的发生机制

多潘立酮产生心脏毒性可能是由于其对心肌细胞膜上快速激活的延迟整流钾电流(IKr)的抑制作用,导致心肌复极时间及动作电位时间延长,而引起心律失常,甚至猝死。有课题组^[21]采用豚鼠为模式生物对多潘立酮心脏不良反应的机制进行了研究,结果表明在浓度达到100 nmol/L时,多潘立酮就会可逆地阻断IKr使心脏复极化时间显著延长,并能呈剂量相关地阻断人类hERG基因转染的中国仓鼠卵巢细胞的IKr,浓度在162 nmol/L时可使尾电流降低50%。另有研究表明,多潘立酮浓度在30 nmol/L时即显著延长离体灌注雌性白化变种兔心脏的动作电位时程,在100 nmol/L时所有的兔心均出现复极化紊乱,有的甚至发生心脏猝死^[22]。

3 结语

在我国多潘立酮为非处方药,常用的临床适应症包括消化不良、反酸、嗝气、恶心、呕吐、食欲不振、慢性萎缩性胃炎等,由于不易通过血脑屏障,不良反应少且大多在停药后消失,故通常认为其安全性高,因而在临床上广泛应用。

然而,近年来关于多潘立酮产生心脏不良反应的病例时有发生报道,引起了国际上的广泛关注。2012年,加拿大卫生部发布警告称马来酸多潘立酮与严重室性心律失常和心源性猝死风险有关,建议患者在用药期间出现头晕、心悸、眩晕的症状时要立即停药并及时就医^[23]。2014年4月,欧洲药品管理局(EMA)在新一轮药物安全性评估中表示,由于担心导致严重的心脏不良反应,建议心脏不好者、肝脏功能受损者、同时服用影响心脏功能药物的患者慎用多潘立酮,且仅建议用多潘立酮来治疗恶心和呕吐,不再用来缓解腹胀、胃部不适等症状^[24]。

虽然目前我国国家食品药品监督管理总局还没有对有关多潘立酮的风险警示进行回应,也没有发布限用或禁用多潘立酮的通知,但参考国内外的相关资料,临床使用多潘立酮应该重视它的心脏不良反应风险。因此,提出以下几点建议:(1)有关监管部门密切关注多潘立酮心脏不良反应的研究进展以及我国心脏不良反应的发生情况;(2)药品生产企业应主动开展药物的评价分析,并在药品说明书中做出警示;(3)医护人员应及时更新药理、

药效学知识,对盲目选用多潘立酮的患者进行解释和劝阻;(4)患者应在明辨病因后使用多潘立酮,首先从小剂量开始,并不能随意增减剂量,尤其还要注意药物间的配伍,禁止与酮康唑等CYP3A4酶抑制剂联用;有心脏病史的患者,建议在医师指导下使用或者更换其他更加安全的药品,而且在用药期间一定要密切监测,如出现心脏不良反应症状时需要及时停药并进行对症处理。

任何药物都有不良反应,只是程度不同,而且由于个体差异,服用相同剂量的同一种药品后个人反应也不一样。一般来说,按照规定的适应症和用法用量,是可以最大限度地避免不良反应发生的,但疗效好的药品难免会在使用过程中出现超说明书使用的现象。因此,全面认识多潘立酮的适应症、作用机制、不良反应以及与其他药物配伍情况对合理用药很有必要。希望能够有更多人了解到这些信息,从而更加安全地使用该药。同时药物研发机构应尽快开发出可以替代多潘立酮的效果更好、安全性更高的新药,以推动人类生活的健康有序发展。

参考文献

- [1] 俞兵,许伟明.多潘立酮的药理和临床[J].天津药学,2000,12(3):18-19.
- [2] 颜海明.西沙必利的严重不良反应值得注意[J].药物流行病学杂志,2001,10(3),144.
- [3] 孙凤岚.多潘立酮治疗慢性胃炎的疗效观察[J].临床医药文献杂志,2016,3(3):486-487.
- [4] 闫嵩.多潘立酮治疗胃轻瘫疗效[J].临床研究,2010,1(1):32.
- [5] 张桂霞,边小霞,孙庆文.多潘立酮治疗糖尿病胃轻瘫的研究[J].中华现代内科学杂志,2006,3(7):800.
- [6] 崔盖红.多潘立酮治疗小儿呕吐的疗效观察[J].实用医技杂志,2009,16(1):52.
- [7] Haase B, Taylor S N, Mauldin J, et al. Domperidone for treatment of low milk supply in breast pump-dependent mothers of hospitalized premature infants: A clinical protocol[J]. J Hum Lact, 2016, 32(2): 373-381.
- [8] da Silva O P, Knoppert D C. Knoppert, domperidone for lactating women[J]. CMAJ, 2004, 171(7): 725-726.
- [9] 蒋萍萍,杨福纪,李圣贤,等.吡贝地尔治疗对帕金森患者多项运动障碍的作用[J].中国临床康复,2005,9(37):110-114.
- [10] 吴诗聪.多潘立酮的药物性质及临床应用研究[J].现代医院,2013,13(3):68-69.
- [11] 丁秀敏.多潘立酮联合红霉素治疗新生儿喂养困难临床观察[J].临床合理用药,2013,7(6):71.
- [12] 吗丁啉与红霉素同服会增加心脏风险[N].三秦都市报,2016-08-24(03).
- [13] 苗苗.养心护心,用药需注意[J].新天地,2016(9):1673-7857.
- [14] 高波,卫学红.多潘立酮易致泌乳反应[J].首都医药,2007(13):27.
- [15] Makari J, Cameron K, Battistella M. Domperidone-associated sudden cardiac death in the general population and implications for use in patients undergoing hemodialysis: A literature review[J]. Can J Hosp Pharm, 2014, 67(6): 441-446.
- [16] 贾庆文,李莉,田月洁.多潘立酮的心脏不良反应文献综述[J].药物流行病学杂志,2012,21(11):573-575.
- [17] 张庆,陈世耀.多潘立酮致心脏不良反应回顾性分析[J].中国药物应用与监测,2015,12(2):98-100.
- [18] Cameron H A, Reyntjens A J, Lake-Bakaar G. Cardiac arrest after treatment with intravenous domperidone[J]. Br Med J (Clin Res Ed), 1985, 290(6462): 160.
- [19] Osborne R J, Slevin M L, Hunter R W, et al. Cardiac arrhythmias during cytotoxic chemotherapy: Role of domperidone[J]. Human Toxicol, 1995, 4: 617-623.
- [20] Marzi M, Weitz D, Avila A, et al. Cardiac adverse effects of domperidone in adult patients: a systematic review[J]. Rev Med Chile, 2015, 143(1): 14-21.
- [21] Drolet B, Rousseau G, Daleau P, et al. Domperidone should not be considered a no-risk alternative to cisapride in the treatment of gastrointestinal motility disorders[J]. Circulation, 2000, 102(16): 1883-1885.
- [22] Hondeghem L M. Domperidone: limited benefits with significant risk for sudden cardiac death[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2013, 61(3): 218-225.
- [23] 李花,孙茜,许静.胃药明星药“吗丁啉”在国外屡遭警告[N].金陵晚报,2016-08-09(A03).
- [24] 国际药物警戒快讯[J].中国新药杂志,2014,22(6):617-618.