

1 例多潘立酮合用伏立康唑引起心律失常的病例报道

张蕾^{1,2}, 魏艳红¹, 陈灿², 沈司京^{1*}

(1. 北京大学首钢医院药剂科, 北京 100144; 2. 北京大学药学院药事管理与临床药理学系, 北京 100191)

【摘要】 1例75岁男性患者既往没有使用过多潘立酮, 既往无心律不齐病史, 患者于2015年9月17日开始使用多潘立酮片10 mg tid以促进胃肠动力, 避免反流。9月21日, 尿培养结果提示克柔念珠菌, 考虑不排除真菌感染, 加用伏立康唑, 当日患者出现心律加快, 律不齐, 25日停用伏立康唑, 未停用多潘立酮。直至患者出院(9月30日), 患者心律不齐未缓解。判断该患者出现心律不齐是多潘立酮导致的不良反应的关联性评价为可能。多潘立酮主要通过CYP3A4酶代谢, 而伏立康唑为CYP3A4酶的强抑制剂, 两者合用会降低多潘立酮的代谢, 从而增加多潘立酮的浓度。该例患者合用伏立康唑以后, 出现心律失常, 考虑为伏立康唑导致多潘立酮血药浓度增高或两种药物的心脏不良反应叠加所致。

【关键词】 多潘立酮; 伏立康唑; 心律失常; 不良反应

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2016)01-0070-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2016.01.017

A case of arrhythmia induced by combined use of domperidone and voriconazole

ZHANG Lei^{1,2}, WEI Yan-hong¹, CHEN Can², SHEN Si-jing^{1*}

(1. Department of Pharmacy, Peking University Shougang Hospital, Beijing 100144, China; 2. Department of Pharmaceutical Administration and Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing 100191, China)

【Abstract】 A 75-year-old male patient without history of arrhythmia took domperidone (Janssen Lot, Batch No:150316766) 10mg tid to promote gastrointestinal motility and avoid regurgitation and aspiration on Sept 17th. And then he was prescribed voriconazole on Sept 21st on which day his heart rate increased with arrhythmias. He stopped taking voriconazole on Sept 25th, while continued using domperidone. Until the patient was discharged (on September 30), his arrhythmias got no remission. It's possible that domperidone caused the arrhythmias. Domperidone is metabolized primarily by CYP3A4 enzyme, and voriconazole is a strong inhibitor of CYP3A4, therefore the combined use of these two drugs will reduce the metabolism of domperidone, thereby increasing the plasma concentration of domperidone. Arrhythmia appeared after voriconazole were prescribed, so we believe that it was due to the increased plasma concentration of domperidone caused by voriconazole or of the superposition of adverse reactions of these two drugs.

【Keywords】 domperidone; voriconazole; arrhythmia; adverse reaction

1 病历摘要

患者, 男, 75岁, 汉族。既往史: 10余年前患脑梗死, 有前列腺增生、血小板增多、高脂血症病史多年, 3月前诊断冠状动脉粥样硬化心脏病, 目前长期口服的药物有: 阿司匹林肠溶片100 mg qd、阿托伐他汀钙片10 mg qn, 酒石酸美托洛尔片25 mg bid。否认食物药物过敏史。

2015年9月16日, 患者因发热、咳嗽、咳痰10余天入院。入院查体: 体温36.8℃, 脉搏86次/分, 呼吸18次/分, 血压98/60 mmHg。神清, 精神弱, 口唇轻度紫绀, 双肺呼吸音粗, 可闻及湿罗音, 心率86次/分, 心律整齐, 未闻及明杂音。诊断为细菌性肺炎。17日开始给予患者加用多潘立酮片(西安杨森, 批号: 150316766)

[收稿日期] 2015-11-20

[作者简介] 张蕾, 女, 硕士研究生; 研究方向: 临床药学; Tel: (010) 57830271; E-mail: jane_zlei@163.com

[通信作者]* 沈司京, 女, 主任药师; 研究方向: 医院药学、临床药学; Tel: (010) 57830256; E-mail: judyssj@sina.com

10 mg tid 以促进胃肠动力,避免反流、误吸。21 日尿培养结果提示克柔念珠菌,考虑不排除真菌感染,给予注射用伏立康唑抗(德阳华康,批号:15020919) 0.2g q12 h 感染,当日患者即出现心率 123 次/分,未闻及杂音,心电图示:窦性心动过速,频发房性期前收缩。22 日至 25 日,患者心率波动在 102 ~ 116 次/分,律不齐,未闻及早搏。25 日停用伏立康唑,未停用多潘立酮。26 日患者心率 88 次/分,律不齐,未闻及早搏。27 日至患者出院(9 月 30 日),患者心率波动在 82~92 次/分,律不齐,未闻及早搏。

2 分析

2.1 不良反应关联性评价

该患者既往没有使用过多潘立酮,也没有心律失常不齐病史,本次使用多潘立酮之后出现心律失常,符合时间顺序,既往有多潘立酮导致心律失常的文献报道^[1-6],故判断该患者出现心律不齐是多潘立酮导致的不良反应的关联性评价为可能。

2.2 多潘立酮与伏立康唑相互作用

多潘立酮主要通过 CYP3A4 酶代谢,而伏立康唑为 CYP3A4 酶的强抑制剂,两者合用会降低多潘立酮的代谢,从而增加多潘立酮的浓度,加大心脏不良反应的发生率。另外一方面,亦有文献报道伏立康唑导致的心脏不良反应,其导致的心律失常主要表现为心动过缓、QT 间期延长及尖端扭转型室性心动过速^[7-9],且多为联合使用其他可能导致心律失常的药物,或通过药物相互作用导致^[10-12]。该例患者合用伏立康唑以后,出现心律失常,考虑原因可能为:一方面伏立康唑导致多潘立酮血药浓度增高,另一方面是多潘立酮和伏立康唑的心脏不良反应相叠加两种因素共同作用所致。

注射用伏立康唑(辉瑞)的说明书中提到:“正在使用能使 QT 间期延长的其他药物者需慎用伏立康唑”。而多潘立酮(西安杨森)的说明书中也明确写到:“禁止与酮康唑口服制剂、红霉素或其他可能会延长 QTc 间期的 CYP3A4 酶强效抑制剂(例如:氟康唑,伏立康唑、克拉霉素、胺碘酮、泰利霉素)合用。”伏立康唑既是 CYP3A4 酶强效抑制剂,本身又可导致心脏不良反应,故为避

免增加心脏不良反应发生率,应避免合用多潘立酮和伏立康唑。

2.3 多潘立酮的不良反应文献回顾

多潘立酮所致的心脏不良反应的近年来时有报道^[1-6]。有学者通过检索文献,收集国内外至 1982—2014 年间多潘立酮所致心脏不良反应的个案报道共 14 例,其中心律失常(具体类型不详)8 例,心脏骤停 2 例,心绞痛 1 例,QT 间期延长 1 例,QT 间期延长并室性心动过速 2 例^[13]。

多潘立酮导致心脏不良反应多为可逆性^[13],在停药或对症治疗后即好转,其作用机制尚不完全清楚。相关研究^[14-16]证明多潘立酮可逆性地阻断离体动物的心室肌细胞膜上快速激活的延迟整流钾电流(IKr),使其心肌复极时间及动作电位时间延长,表现为 QT 间期延长,而 IKr 的过度抑制则可能会引起心律失常,甚至猝死。

3 讨论

国际上已有多国发布了对多潘立酮心脏安全性的警告:加拿大卫生部于 2012 年 3 月发布药物安全警示,警告马来酸多潘立酮与严重室性心律失常和心源性猝死风险相关,指出多潘立酮日剂量超过 30 mg 时以及在年龄 >60 岁的患者中,发生严重室性心律失常或心源性猝死的风险可能升高^[17]。2014 年 3 月欧洲药品管理局(EMA)药物安全监管危险评估委员会(PRAC)发布消息,认为多潘立酮可明显增加危及生命的心脏风险,建议含有多潘立酮的药物仅用于治疗恶心和呕吐,不再用来缓解腹胀、胃部不适等症状,并应限制其剂量,并建议儿童使用是应根据体重仔细调整剂量^[18]。而目前美国食品与药物管理局(FDA)尚未批准多潘立酮的任何适应证。

而在我国多潘立酮为口服非处方药,主要用于恶心、呕吐、腹胀、腹痛、消化不良,用量为 10~20 mg tid。多潘立酮在我国已使用超过 30 多年,被普遍认为安全性较高,使用广泛。

但鉴于目前国际上对多潘立酮心脏安全性的警告及多篇国内的个案报道,我国医务人员也应当引起重视。医生应该更加熟悉药品说明书,综合判断多潘立酮的使用指证和疗程。在临床应用中需要关注多潘立酮可能导致的心脏不良反应,重视药物的相互作用,避免同时合用能抑制 CYP3A4 酶的药物

及其他可致长QT间期的药物^[19]；慎用于电解质紊乱、先天性长QT综合征、有心血管疾病、老年男性等易感人群^[13,20]，并加强对其导致的心脏不良反应的监测。另一方面，也应当加强对公众的宣教，提高患者安全用药常识，例如药店药师在出售多潘立酮时，应当告知患者相关风险，尤其是对可能发生多潘立酮相关的心脏不良反应的易感人群，药师应对其做相关的用药指导，或建议其换用其他安全性更高的药物。

【参考文献】

- [1] Rocha C M, Barbosa M M. QT interval prolongation associated with the oral use of domperidone in an infant[J]. *Pediatr Cardiol*, 2005, 26(5):720-723.
- [2] 李吉燮. 多潘立酮致室性心动过速1例[J]. *中国当代医药*, 2009(19):108-109.
- [3] 肖溢, 王仲书, 薄勇. 多潘立酮致心律失常1例并文献分析[J]. *中国药房*, 2011(16):1492-1493.
- [4] 肖萍. 多潘立酮致严重心律失常1例[J]. *中国临床药理学杂志*, 2007(2):123.
- [5] 景增秀. 口服多潘立酮(吗丁啉)片致心律失常一例报告[J]. *青海医药杂志*, 2011(5):74.
- [6] 宦中华, 谢小彬. 吗丁啉致室性早搏1例[J]. *现代中西医结合杂志*, 2009(3):304.
- [7] Philips J A, Marty F M, Stone R M, et al. Torsades de pointes associated with voriconazole use[J]. *Transpl Infect Dis*, 2007, 9(1):33-36.
- [8] Brown J D, Lim L L, Koning S. Voriconazole associated torsades de pointes in two adult patients with haematological malignancies[J]. *Med Mycol Case Rep*, 2014(4):23-25.
- [9] Perbet S, Blondonnet R, Guerin R, et al. Voriconazole-induced bradycardia without QT interval prolongation: a possible non-concentration-dependent adverse effect[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39(3):531-532.
- [10] Eiden C, Peyriere H, Tichit R, et al. Inherited long QT syndrome revealed by antifungals drug-drug interaction[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2007, 32(3):321-324.
- [11] Reinhold J A, Sanoski C A, Russo A M, et al. Torsades de pointes associated with methadone and voriconazole[J]. *BMJ Case Rep*:2009[2015].<http://doi.org/10.1136/bcr.07.2009.2119>
- [12] Scholler J, Nivoix Y, Herbrecht R, et al. Ventricular bigeminy associated with voriconazole, methadone and esomeprazole[J]. *Int J Clin Pharm*, 2011, 33(6):905-908.
- [13] 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(2):98-101.
- [14] 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.
- [15] Hreiche R, Morissette P, Zakrzewski-Jakubiak H, et al. Gender-related differences in drug-induced prolongation of cardiac repolarization in prepubertal guinea pigs[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2009, 14(1):28-37.
- [16] Hondeghem L M. Low safety index of domperidone: mechanism for increased odds ratio for sudden cardiac death[J]. *Acta Cardiol*, 2011, 66(4):421-425.
- [17] Kanji S, Stevenson A, Hutton B. Sudden Cardiac Death and Ventricular Arrhythmias Associated with Domperidone: Evidence Supporting Health Canada's Warning[J]. *Can J Hosp Pharm*, 2014, 67(4):311-312.
- [18] 本刊. 国际药物警戒快讯[J]. *中国新药杂志*, 2014(6):617-618.
- [19] Doggrell S A, Hancox J C. Cardiac safety concerns for domperidone, an antiemetic and prokinetic, and galactagogue medicine[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2014, 13(1):131-138.
- [20] 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(11):573-575.