

Безопасность использования домперидона в клинической практике

Профессор В.Б. Гриневич, профессор Е.И. Сас

Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Домперидон в течение длительного периода используется для лечения симптомов гастропареза, тошноты и рвоты. Однако, несмотря на высокую клиническую эффективность данного препарата, количество пациентов, получающих домперидон, в мире стало уменьшаться из-за публикаций о его выраженном кардиальном риске. Анализ причин ограничения использования препарата позволил установить факт применения домперидона в высоких дозах (80–120 мг), превосходящих рекомендуемую дозировку, в течение длительного периода у пациентов без учета риска развития аритмий. В ряде случаев домперидон использовался лактирующими женщинами для улучшения выработки грудного молока, что привело к появлению негативных эффектов у детей, поскольку не проводилось обследование детей и препарат применялся в высоких дозах (иногда в парентеральной форме). В то же время накопился значительный опыт безопасного использования домперидона как у взрослых, так и у детей при соблюдении инструкции по применению препарата. Стандартное обследование пациентов, имеющих заболевания сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, определение уровня калия, кальция и магния), исключение использования макролидных антибиотиков и противогрибковых препаратов, способствующих увеличению концентрации домперидона в крови, а также назначение рекомендуемых дозировок препарата позволяют не только избежать негативных эффектов, но и повысить эффективность проводимой терапии.

Ключевые слова: домперидон, безопасность, кардиальный риск.

Для цитирования: Гриневич В.Б., Сас Е.И. Безопасность использования домперидона в клинической практике // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 7(1). С. 37–40.

ABSTRACT

Safety of domperidone use in clinical practice

V.B. Grinevich, E.I. Sas

S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

Domperidone for a long period is used to treat symptoms of gastroparesis, nausea and vomiting. However, despite high clinical efficacy, a number of patients receiving domperidone in the world began to decline due to publications about an expressed cardiac risk. Analysis of the reasons for the restriction of the drug use made it possible to establish a fact of using domperidone in high doses (80–120 mg) exceeding a recommended dosage over a long period in patients without considering a risk of arrhythmias. In some cases, domperidone has been used by lactating women to improve breast milk production, which has led to negative effects in children, since no children were examined and the drug was used in high doses (sometimes a parenteral form). At the same time, significant experience has accumulated of safe domperidone use in both adults and children, when following instructions for the drug use. A standard examination for patients with cardiovascular diseases (ECG, determination of potassium, calcium and magnesium levels), an exclusion of macrolide antibiotic and antifungal agent use, that increases domperidone concentration in the blood, and a prescription of recommended dosages of the drug let us not only avoid negative effects, but also increase effectiveness of the therapy.

Key words: domperidone, safety, cardiac risk.

For citation: Grinevich V.B., Sas E.I. Safety of domperidone use in clinical practice // RMJ. Medical Review. 2018. № 7(1). P. 37–40.

ВВЕДЕНИЕ

Домперидон более 40 лет успешно использовался в 100 странах мира для лечения гастропареза, моторных нарушений при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и в качестве противорвотного препарата. Домперидон является производным бензимидазола, который специфически блокирует ингибирующие эффекты допамина, одного из важных регуляторов моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1]. Он не об-

ладает холинергической активностью, соответственно его эффективность не ингибируется атропином и не оказывает никакого влияния на парасимпатическую нервную систему, что исключает появление характерных для препаратов, обладающих таким влиянием, побочных эффектов. Домперидон имеет ограниченную способность проникать через гематоэнцефалический барьер, что увеличивает его профиль, позволяет действовать в качестве периферического антагониста [2]. Соответственно, в отличие от мето-

клопрамида, домперидон редко вызывает дистонические или экстрапирамидные симптомы у пациентов. В организме домперидон подвергается быстрому метаболизму в печени путем гидроксилирования и N-деалкилирования. СУРЗА4 является основной формой цитохрома P-450, участвующего в N-деалкилировании домперидона, тогда как СУРЗА4, СУР1А2 и СУР2Е1 участвуют только в ароматическом гидроксилировании домперидона. Экскреция домперидона осуществляется через мочевыводящие пути (31%) и кишечник (66%).

ДОМПЕРИДОН КАК АЛЬТЕРНАТИВА МЕТОКЛОПРАМИДУ

Положительные результаты клинических исследований позволили рассматривать домперидон как хорошую и более безопасную альтернативу метоклопрамиду [3]. Так, систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований, выполненный University of Nottingham D.S. Pritchard et al., выявил у детей в возрасте от 2,5 мес. до 11 лет с ГЭРБ большой положительный клинический эффект домперидона, чем эффект плацебо (93% против 33%), а также метоклопрамида (75% против 43%) и плацебо (7%) в снижении выраженности тошноты и рвоты [4]. Впечатляющие результаты клинических исследований, подтвержденные годами практики, позволили рассматривать домперидон как альтернативу метоклопрамиду в лечении гастропареза, особенно у пациентов с сахарным диабетом (СД). Развивающаяся у данной категории пациентов периферическая нейропатия приводит к тяжелым осложнениям на уровне ЖКТ в виде тяжелого, резистентного к терапии гастропареза, требующего длительного лечения [5]. Закономерно это потребовало увеличения суточной лечебной дозы домперидона с 30 мг (по 10 мг 3 р./сут) до 80 мг (20 мг 4 р./сут). В исследованиях отмечают, что при сопоставимой клинической эффективности метоклопрамида и домперидона частота побочных эффектов со стороны центральной нервной системы в группе домперидона практически в 2 раза ниже, чем в группе метоклопрамида [6]. Систематический обзор эффективности домперидона в лечении диабетического гастропареза, основанный на анализе 28 исследований (общее количество пациентов, включенных в исследования, — 1016), показал статистически значимое улучшение симптомов по сравнению с исходным уровнем: среднее улучшение составило 63,2% ($\pm 10,5\%$). В 4-х исследованиях, которые оценивали влияние домперидона на качество жизни пациентов с гастропарезами, было установлено улучшение, но только 1 исследование было статистически значимым. В 4 из 6 исследований, в которых изучалось влияние домперидона на продолжительность госпитализации, было показано статистически значимое сокращение ее, при этом частота приема препарата уменьшилась в среднем на 73% [7]. Клинический успех препарата, а также значительное превышение рекомендуемых дозировок (в 2–3 раза, а в некоторых случаях — в 4 раза (120 мг/сут)) требовали реальной оценки его безопасности для пациента.

БЕЗОПАСНОСТЬ ДОМПЕРИДОНА

A. Ortiz et al. провели ретроспективный анализ пациентов с тошнотой (N) и рвотой (V), получавших домперидон с 2009 по 2013 г. в соответствии с протоколом исследования нового препарата Investigational New Drug (IND) [8]. Были рассмотрены демографические данные пациентов, показания к терапии, клинические исходы, сердечные

симптомы и данные электрокардиограммы (ЭКГ). Дозы препарата варьировались от 40 до 120 мг/сут, при этом 90% пациентов получали от 80 до 120 мг вместо рекомендуемой дозы 40 мг (дозы при тошноте и рвоте пересматривались в сторону увеличения с 30 до 40 мг). Следует отметить, что у 73% пациентов, получавших терапию домперидоном, отмечалось уменьшение тошноты и рвоты. По данным ЭКГ было установлено, что средний QTc на исходном уровне составил 424 миллисекунды (мс) $\pm 28,4$ (SD) по сравнению с 435 мс $\pm 27,2$ (SD) при последующем наблюдении (незначительное увеличение). У 10 из этих пациентов пролонгировалось удлинение QTc в диапазоне от 453 до 509 мс без каких-либо нарушений ритма. Также не было выявлено связи между удлинением QTc и суточной дозой домперидона, индексом массы тела (ИМТ) или возрастом.

Потребовалось проведение дополнительных исследований для определения безопасности домперидона у данной категории больных с учетом скопрометированной сердечно-сосудистой системы у пациентов с СД, а также необходимости длительного приема препарата. Так, в исследовании R. Schey et al. 125 пациентов принимали домперидон для лечения рефрактерных симптомов гастропареза (возраст — 41 ± 17 лет, 104 женщины, ИМТ — 24 ± 8 кг/м²) [9]. Во время лечения побочные эффекты отмечались у 44 пациентов (чаще всего головная боль, тахикардия/сердцебиение и диарея), из них 14 пациентов прекратили лечение. Побочные эффекты обычно наблюдались на ранней стадии лечения. Ни один из побочных эффектов не проявлялся клинически значимой сердечной аритмией. У 69 пациентов отмечалось значительное улучшение симптомов гастропареза по шкале CPGAS (7 — полностью устранение симптома; 0 — без изменений; -7 — намного хуже), а 45 пациентов отметили улучшение до показателя С4 по шкале CPGAS. Также проводилась оценка показателей ЭКГ на фоне приема препарата. По данным ЭКГ средний показатель QTc до лечения составлял $433,7 \pm 21,5$ мс, через 2 мес. приема домперидона — $431,6 \pm 70,2$ мс. У 2 женщин-пациенток было отмечено удлинение интервала QTc с 470 мс до лечения до 477 и 493 мс через 2 мес. У 3 мужчин-пациентов было отмечено удлинение интервала QTc от 450 мс до начала лечения до 452, 459 и 465 мс через 2 мес. Ни у одного пациента не была зафиксирована значимая аритмия. Отмечено, что клинический ответ хуже у пациентов с наличием ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м²).

Возникает вопрос: почему сейчас стал активно рассматриваться вопрос о выраженных побочных эффектах препарата, которые принципиально изменили отношение к нему медицинского сообщества? С этой целью необходимо хронологически рассмотреть весь процесс поступления информации и ее оценки, а также правильно соотнести группы пациентов и дозировки, используемые для лечения. Food and Drug Administration (FDA) 7 июня 2004 г. обнародовало предупреждение о том, что распространение любых продуктов, содержащих домперидон, является незаконным. FDA предприняло это действие из-за беспокойства о потенциальных рисках для здоровья, связанных с использованием домперидона лактирующими женщинами для улучшения выработки грудного молока. Хотя первоначальные сообщения о серьезных нежелательных явлениях (сердечная аритмия, остановка сердца и внезапная смерть) были связаны с внутривенным введением домперидона и его высокими концентрациями в крови, не исключалась воз-

возможность, что одновременное использование умеренных или сильных ингибиторов СYP3A4 может приводить к увеличению концентрации домперидона и, следовательно, к увеличению риска сердечных аритмий, остановки сердца и внезапной смерти [10]. Логично: использование препарата «офф лейбл», в принципе, никогда не приветствуется. С другой стороны, попытка расширить показания для применения всегда должна быть взвешенной: проникновение препарата через молоко (а использовался он в высоких дозах внутривенно, затем перорально) всегда чревато неблагоприятным воздействием на младенца (особенно без учета состояния сердечно-сосудистой системы).

Если проанализировать только часть приведенных исследований, создается впечатление абсолютной безопасности препарата, чего, как мы понимаем, не может быть. Пациенты с СД и люди пожилого возраста уже имеют скомпрометированную сердечно-сосудистую систему, а значит, перед назначением препарата должны быть обследованы на наличие или предрасположенность к развитию клинически значимых аритмий (ЭКГ, уровень калия, кальция и магния), тем более когда назначаемые дозы превышают рекомендуемые в 3–4 раза. Если врач назначает такие дозы, то он несет ответственность за развитие побочных эффектов.

Однако FDA признает, что некоторые пациенты с тяжелыми нарушениями моторики ЖКТ (ГЭРБ, гастропарез и хронический запор), которым сложно нивелировать симптоматику доступной терапией, могут получать терапию домперидоном. Это пациенты в возрасте 12 лет и старше, подписавшие информированное согласие, с оформленной лечащим врачом формой FDA № 3926 (онлайн).

Согласно медицинской литературе, стандартная доза домперидона составляет 10 мг 3 или 4 р./сут [11, 12]. Однако пациенты, получающие домперидон через одобренный FDA протокол IND, могут принимать дозы до 120 мг/сут. Тем не менее последние рекомендации требуют более взвешенного подхода к дозировкам препарата и исключения рисков развития неблагоприятных эффектов. Воздействие препарата на интервал QT носит опосредованный характер — через воздействие на калиевые каналы, что требует определения уровня калия, кальция и магния.

Таблица 1. Характеристики детей, включенных в исследование домперидона

№ п/п	Критерий	Средний показатель ± SD	Диапазон величин
1	Среднее значение возрастной категории, нед.	28,8±2,4	(24–33)
2	Вес при рождении, г	1109±332	(600–1760)
3	Возраст в начале терапии домперидоном, дней	31,7±9,8	(21–31)
4	Возраст в конце терапии домперидоном, дней	32,5±2,5	(29–35)

Взвешенный подход к назначению препарата позволяет не только добиться хорошего результата, но и исключить риски развития побочных эффектов. Так, в исследовании A. Gunlemez et al. препарат назначался недоношенным детям для терапии тяжелого гастроэзофагального рефлюкса на фоне нарушения моторики желудка и кишечника [13]. Характеристики детей, включенных в исследование домперидона, приведены в таблице 1. Были исключены факторы, влияющие на удлинение интервала QT: электролитные нарушения, гипотиреоз, внутричерепные расстройства, аномалии печени и почек, использование макролидных антибиотиков и противогрибковых препаратов.

ЭКГ выполнялась до исследования, а также на 3, 7 и 14-й день после начала лечения. Препарат назначался в дозе 0,25 мг на 1 кг массы тела. Из 43 младенцев только у 2-х наблюдалось удлинение QT на 7-й день терапии без нарушения ритма и без отмены препарата.

Мотилак®

В своей повседневной клинической практике многие терапевты и гастроэнтерологи используют производимый в России домперидон — Мотилак®, который прошел ряд серьезных клинических испытаний в ведущих клиниках страны: в УНЦ МЦ УД Президента РФ под руководством главного гастроэнтеролога УНЦ МЦ УД Президента РФ проф. О.Н. Минушкина, в Государственном институте усовершенствования врачей, Главном военном



veropharm

-  Универсальный прокинети́к¹ по более выгодной цене²
-  Способствует устранению большинства симптомов нарушенного пищеварения¹
-  Рекомендуемый компонент схем лечения ГЭРБ³



На правах рекламы, Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Подлежит распространению только в рамках мероприятий, связанных с повышением профессионального уровня медицинских и фармацевтических работников, включая специализированные выставки, конференции, симпозиумы и т.п. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата Мотилак®.

Полную инструкцию по медицинскому применению препарата Мотилак® вы можете найти на сайте: <https://products.veropharm.ru/upload/iblock/162/1627889c830ca6e91627acdb648d07df.pdf>

Производится по стандартам GMP компаний «ВЕРОФАРМ» — подразделением группы Abbott, одного из лидеров гастроэнтерологической категории

АО «ВЕРОФАРМ»
107023, Россия, г. Москва
Барабанский пер., 3
Тел.: (495) 792-53-30
Факс: (495) 792-53-28
E-mail: info@veropharm.ru
www.veropharm.ru

Ссылки:
1. Инструкция по медицинскому применению препарата Мотилак®
2. По данным Medlux за май 2018 по сравнению с ценой на Мотилиум
3. Как прокинети́к согласно Клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагальной рефлюксной болезни, 2017 год
РУ №: Р N001852/01. VERMOT180487 от 27.06.18

клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко («Оценка эффективности и безопасности монотерапии Мотилак® дисперсии при ГЭРБ») под руководством к.м.н. А.Ф. Логинова, в межрайонном гастроэнтерологическом центре № 1 Санкт-Петербурга под руководством заведующего центром Б.Д. Старостина и др. [14]. Однако, несмотря на высокую клиническую эффективность, количество пациентов, получающих домперидон, в мире стало уменьшаться из-за публикаций о его выраженном кардиальном риске [15]. Учитывая более благоприятный профиль побочных эффектов, многие клиницисты по-прежнему используют домперидон, а не метоклопрамид для лечения симптомов гастропареза, тошноты и рвоты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При назначении домперидона следует проявлять особую осторожность в отношении пациентов с факторами риска сердечных аритмий (пожилой возраст, наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы), исключить использование макролидных антибиотиков и противогрибковых препаратов, способствующих увеличению

его концентрации в крови, и назначать рекомендуемые дозировки препарата. Соблюдение простейших правил позволит не только избежать негативных эффектов, но и повысить эффективность проводимой терапии.

Литература

1. Reynolds J.C., Putnam P.E. Prokinetic agents // Gastroenterol. Clin. North. Am. 1992. Vol. 21. P. 567–596.
2. Barone J.A. Domperidone: A Peripherally Acting Dopamine₂-Receptor Antagonist // Ann. Pharmacother. 1999. Vol. 33. P. 429–440.
3. Parkman H.P., Jacobs M.R., Mishra A. et al. Domperidone Treatment for Gastroparesis: Demographic and Pharmacogenetic Characterization of Clinical Efficacy and Side-Effects Digestive Diseases and Sciences // Dig. Dis. Sci. 2011. Vol. 56 (1). P. 115–124.
4. Pritchard D.S., Baber N., Stephenson T. Should domperidone be used for the treatment of gastroesophageal reflux in children? Systematic review of randomized controlled trials in children aged 1 month to 11 years old // Br. J. Clin. Pharmacol. 2005. Vol. 59 (6). P. 725–729.
5. Abrahamsson H. Gastrointestinal motility disorders in patients with diabetes mellitus // J Intern Med. 1995. Vol. 23. P. 403–439.
6. Patterson D., Abell T., Rothstein R. et al. A double-blind multicenter comparison of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis // Am. J. Gastroenterol. 1999. Vol. 94 (5). P. 1230–1234.
7. Sugumar A., Singh A., Pasricha P.J. A systematic review of the efficacy of domperidone for the treatment of diabetic gastroparesis // Review published. 2008. Vol. 6 (7). P. 726–733.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Безопасность проведения трансоральной гастроскопии у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях анестезиологической защиты (обзор литературы)

Р.Е. Лещенко¹, профессор Н.С. Давыдова²

¹ ООО МО «Новая больница», Екатеринбург

² ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург

РЕЗЮМЕ

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭФГДС) — классическая трансоральная гастроскопия — сопровождается повышением уровня норадреналина, кортизола, глюкозы, С-реактивного белка в крови и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Ишемия миокарда, индуцированная психическим стрессом, у пациентов с заболеванием коронарных артерий ассоциируется с двукратным увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности. Подобный стресс у пациента на фоне атеросклеротического поражения коронарных сосудов способен спровоцировать развитие острого инфаркта миокарда. Пациенты преклонного возраста с сопутствующими сердечно-сосудистыми и сердечно-легочными заболеваниями подвергаются высокому риску развития нежелательных явлений, вплоть до летального исхода. Данной категории пациентов для безопасного проведения эндоскопического вмешательства требуется анестезиологическая защита. Возникает необходимость в поиске метода, направленного на подавление повышенной активности симпатической нервной системы и снижение уровня ЧСС. В статье рассматриваются такие методы профилактики осложнений ЭФГДС, как бета-адреноблокаторы, альтернативная трансназальная гастроскопия и внутривенные анестетики. Из всего разнообразия представленных седативных препаратов и анальгетиков пропофол считается наиболее безопасным для применения в эндоскопии. Также очень эффективна его комбинация с мидазоламом. Согласно современным руководствам, седация должна быть предложена каждому пациенту перед эндоскопическим исследованием.

Ключевые слова: эзофагогастродуоденоскопия, трансназальная гастроскопия, трансоральная гастроскопия, нежелательные явления, седация, пропофол, мидазолам.

Для цитирования: Лещенко Р.Е., Давыдова Н.С. Безопасность проведения трансоральной гастроскопии у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях анестезиологической защиты (обзор литературы) // PMЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 7(1). С. 40–45.