

普芦卡必利治疗功能性便秘的临床观察

郑婧*,古赛[#](重庆医科大学附属第一医院消化内科,重庆 400016)

中图分类号 R442.2;R975 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)20-2808-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.20.25

摘要 目的:观察普芦卡必利治疗功能性便秘的疗效及安全性。方法:选取功能性便秘女性患者87例,给予普芦卡必利2 mg, qd,总疗程为4周,采用前瞻性自身对照研究,观察患者治疗前后排便次数、大便性状、排便困难程度的变化情况以及服药期间出现的相关不良反应。结果:治疗后患者每周大便次数逐渐增加,大便性状逐渐趋于正常,排便费力情况明显缓解。各观察指标在治疗前后比较差异均有统计学意义($P<0.01$)。研究过程中未见严重不良反应发生。结论:普芦卡必利治疗功能性便秘安全、有效。

关键词 功能性便秘;普芦卡必利;临床疗效;安全性

Clinical Observation of Prucalopride in the Treatment of Functional Constipation

ZHENG Jing, GU Sai (Dept. of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and safety of prucalopride in the treatment of functional constipation (FC). METHODS: In prospective self-controlled study, 87 female patients with FC were selected and given prucalopride 2 mg, 1 time per day. The total course was four weeks. The defecate frequency, stool property and constipation symptom grade were observed before and after treatment. Related adverse drug reaction were observed during treatment. RESULTS: During the period of treatment, the defecate frequency was gradually increased, the stool property was gradually improved, and the constipation symptom grade of the patients was also improved. The difference had statistical significance before and after treatment ($P<0.01$). No significant adverse drug reaction was found during the study. CONCLUSIONS: Prucalopride is a safe and effective treatment for patients with FC.

KEYWORDS Functional constipation; Prucalopride; Clinical efficacy; Safety

功能性便秘(Functional Constipation, FC)是消化系统常见疾病,其发生与患者饮食结构中摄入纤维素及水含量不足、日常活动少、精神心理压力等诸多因素相关。经调整饮食结构、增加活动、减轻心理压力等一般治疗后,部分患者便秘相

关症状可缓解。若仍无缓解,多考虑患者有全胃肠或结肠推进力量不足,从而导致大便通过时间延长,大便中水分被过度吸收,进而引起大便干结、排便费力等。临床上治疗此类疾病,予以促胃肠动力药往往可以取得良好的效果。

坏死的一种较好方法。同行使用三七生肌膏治疗慢性创面,具有促进创面愈合、组织修复再生的作用^[4]。本研究将其应用于皮瓣坏死的早期预防,能在皮瓣坏死发生之前而不是待皮瓣坏死、创面形成后再行治疗,具有更加积极的临床意义。但本研究仍存在不足,如药物的制备和储存方法尚需改进、药物的作用机制尚未明确等,有待进一步研究。

参考文献

- [1] 邢新.皮瓣移植实例彩色图谱[M].沈阳:辽宁科学技术出版社,2004:185.
- [2] 陈国林,王凤军,薛英威,等.乳腺癌根治术后皮瓣坏死的预防[J].中国实用外科杂志,2001,21(4):228.
- [3] 林江,高翠霞,崔立春,等.乳腺癌根治术后皮瓣坏死原因及预防措施探讨[J].中国肿瘤临床与康复,2003,10(4):327.

- [4] 于豪,侯爱凤.三七生肌膏外敷治疗术后切口延期愈合26例[J].中国民间疗法,2009,17(7):18.
- [5] 陈远胜.罂粟碱湿敷预防乳腺癌改良根治术后皮瓣坏死的临床观察[J].河北医学,2010,16(7):800.
- [6] 马小丽.中医药治疗烧伤的新进展[J].北京中医杂志,2002,21(2):120.
- [7] 池凤好,李智珍,黄懿平,等.自制生肌膏治疗剥脱性唇炎的临床与实验观察[J].中国皮肤性病学杂志,2009,23(6):376.
- [8] 项继舜,郑莉,刘栋.复方丹参预防乳腺癌术后皮瓣坏死的疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2003,12(6):623.
- [9] 朱华锋,汪春兰,赵宇,等.应用碱性成纤维细胞生长因子基因治疗促进大鼠早期断蒂皮瓣的成活[J].安徽医科大学学报,2006,41(4):386.
- [10] 朱建丽.成纤维细胞生长因子安全性研究进展[J].海峡药学,2009,21(6):18.

* 硕士研究生。研究方向:胃肠动力学、功能性胃肠病。电话:023-89082839。E-mail:312850153@qq.com

[#] 通信作者:主任医师,副教授,博士。研究方向:胃肠动力学、功能性胃肠病。电话:023-89012141。E-mail:1601792466@qq.com

(收稿日期:2014-12-02 修回日期:2015-03-11)

(编辑:胡晓霖)

近年问世的新型促胃肠动力药——普芦卡必利,为FC的治疗增加了新的选择。目前国内有关普芦卡必利治疗FC的临床研究有限,为此,笔者观察了普芦卡必利治疗FC的临床疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选择2013年6月—2014年8月在我科门诊诊断为FC的女性患者。

1.1.1 纳入标准 ①均符合罗马-Ⅲ有关FC的诊断标准^[1]。②因原国家食品药品监督管理局(SFDA)明确批准普芦卡必利用于治疗女性慢性便秘,故纳入患者均为>18岁的成年女性。③患者及其家属同意参加本试验且签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 ①合并有肠易激综合征、消化道溃疡、炎症性肠病、肠梗阻、消化道肿瘤等消化系统其他疾病者。②有严重的心、肝、肾、内分泌及血液系统疾病者。③有精神疾病或表现明显焦虑、抑郁者。④既往有腹部手术病史者。⑤近两周内服用过促胃肠动力药、抗胆碱能药、各类型泻剂等影响疗效评估的药物者。⑥服用大黄、芦荟、番泻叶等刺激性药物时间超过6个月者。⑦近期有生育计划,或正处于妊娠或哺乳期的妇女。⑧普芦卡必利过敏史者。⑨因关于普芦卡必利儿童用药方面的临床数据较少,故本试验不纳入未满18岁的患者。⑩因老年患者多合并有慢性器质性疾病,且其脏器的功能多已有生理性退化,为避免上述情况对本试验结果造成影响,故不纳入年龄超过65岁的患者。

1.1.3 脱落病例 ①服用普芦卡必利后出现明显不良反应者。②不遵从医嘱按时按量规律服用药物,依从性差,或试验期间因自身原因而自行停药者。③试验期间患者服用了可能影响普芦卡必利疗效及试验结果的药物,或者进行了影响试验结果的其他治疗,如服用了其他促胃肠动力药、抗胆碱能药、各类型泻剂等,进行了针灸、推拿按摩、灌肠等治疗。④未能按时回访者。

1.2 药品信息

琥珀酸普芦卡必利片(商品名:力洛),西安杨森制药有限公司生产,每片含琥珀酸普芦卡必利2 mg。

1.3 观察指标

1.3.1 排便次数 患者自主记录每日排便次数,以周为时间单位,统计每周总排便次数。

1.3.2 大便性状 按Bristol大便性状分型评分。I型(1分):一颗颗的分散硬块,似坚果;II型(2分):腊肠状,单成块;III型(3分):腊肠状,表面有裂痕;IV型(4分):似腊肠或蛇,光滑柔软;V型(5分):软团状,边缘清楚;VI型(6分):糊状便;VII型(7分):水样便。

1.3.3 排便困难程度^[2] 0分:排便顺畅,无困难;1分:排便时需用力才能顺利将大便排出;2分:排便时需要非常用力,才能勉强将大便排出,排出大便多呈硬块状;3分:排便时需要非常用力,且排便过程中常常有排便不尽感或肛门阻塞感;4分:排

便极度费力,多需要手法辅助才能排便。

1.3.4 用药期间不良反应

1.4 试验内容

(1)为防止试验中脱落患者数量对试验结果产生影响,拟纳入病例数为95例,并且尽量控制脱落病例数在5例以内。(2)对已纳入患者进行培训,指导其填写便秘日志(包括上述4项观察指标)。患者经培训后能自主记录每日大便次数,评估大便性状及自我排便困难程度,同时记录用药过程中出现的不良反应。研究人员以周为统计单位,统计患者每周大便总次数、本周大便性状及排便困难程度。(3)本试验采用前瞻性自身对照研究,嘱患者早餐前半小时服用琥珀酸普芦卡必利片2 mg, qd,用药疗程为4周。(4)试验期间停用任何可能干扰排便的药物,仅进行生活习惯的调整,避免辛辣食物,适当增加果蔬类,多饮水。(5)随访方式及内容:通过每周电话随访2次,每2周门诊随访1次,了解患者便秘症状改善情况,记录患者便秘日志上相关数据及用药不良反应。对出现短暂轻度不良反应的患者予以健康指导及心理安慰,继续密切随访;若不良反应持续1周仍无缓解,应当停药治疗。随访过程中如果患者出现了严重不良反应,应当立即停药、急诊治疗。(6)在试验第2周及第4周时,监测患者血常规、尿常规、肝功能、肾功能、心电图,若出现异常应立即停药,并进行随访,必要时予以相关药物治疗。(7)记录试验过程中脱落患者例数及其具体脱落原因。(8)本试验方案经医院医学伦理委员会批准。

1.5 统计学方法

应用SPSS 17.0软件对所采集的数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,当数据符合方差齐性且呈正态分布时,采用配对 t 检验进行比较;当数据不符合方差齐性或不呈正态分布时,采用Wilcoxon符号秩和检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况

本试验共纳入95例FC患者,但试验过程中脱落8例(其中4例因自身原因而中途停药,2例因电话变更而失访,2例在治疗期间自行服用了影响试验结果的药物),故实际纳入患者87例,均为女性,年龄21~65岁,平均年龄(39.72 ± 11.30)岁,病程6个月~10余年不等。

2.2 患者治疗前后便秘相关症状比较

与治疗前比较,治疗第2周和治疗第4周时患者排便次数、大便性状、排便困难程度均有明显改善,差异有统计学意义($P < 0.01$)。与治疗第2周比较,治疗第4周时患者排便次数、大便性状、排便困难程度亦有改善,差异有统计学意义($P < 0.01$)。患者治疗前后便秘相关症状比较见表1。

2.3 不良反应

试验中共发生不良反应13例(14.94%),其中5例(5.74%)短暂头痛,6例(6.90%)腹泻,2例(2.30%)恶心。上述不良反应程度均较轻,未经特殊处理,均在1周内自行缓解。

表1 患者治疗前后便秘相关症状比较($\bar{x} \pm s, n=87$)

Tab 1 Comparison of the constipation symptoms before and after treatment($\bar{x} \pm s, n=87$)

治疗前后	排便次数	大便性状评分	排便困难程度评分
治疗前	2.20 ± 0.48	1.75 ± 0.56	2.32 ± 0.63
治疗第2周	4.41 ± 0.62	3.72 ± 0.58	1.17 ± 0.43
Z	-8.459	-8.186	-8.655
P	<0.01	<0.01	<0.01
治疗前	2.20 ± 0.48	1.75 ± 0.56	2.32 ± 0.63
治疗第4周	5.82 ± 0.75	4.55 ± 0.56	0.49 ± 0.50
Z	-8.212	-8.232	-8.246
P	<0.01	<0.01	<0.01
治疗第2周	4.41 ± 0.62	3.72 ± 0.58	1.17 ± 0.43
治疗第4周	5.82 ± 0.75	4.55 ± 0.56	0.49 ± 0.50
Z	-7.268	-7.817	-7.186
P	<0.01	<0.01	<0.01

3 讨论

慢性便秘是消化系统常见疾病,我国成人中的患病率高达4%~6%,且呈逐年增长趋势,严重困扰着人们的生活^[3]。胃肠动力障碍导致的粪便排出延迟、大便水分被过度吸收是FC的重要病理生理学基础之一^[4]。临床上曾经使用的促胃肠动力药诸如西沙必利、替加色罗等,在治疗FC的应用初期均取得了较好疗效^[5],但随着药物的广泛应用,部分患者在服用西沙必利、替加色罗后发生了严重的心血管不良事件^[6-7],因此美国食品与药物管理局(FDA)宣布停止应用上述药物。现临床上常用的促胃肠动力药为莫沙必利,较安全,不会导致QT间期延长及其他心律失常事件^[8],但其促胃动力作用较强,对结肠作用较弱,临床治疗FC效果有限^[9]。

新近上市的促胃肠动力药普芦卡必利,是苯并咪唑甲酰胺类化合物的衍生物,可以高选择性、特异地激动胃肠道上的5-羟色胺4受体(5-HT₄),具有较强的促进胃、小肠、结肠动力的作用^[10],可以明显改善便秘相关症状^[11-13]。本试验中,治疗前患者每周排便次数少[平均每周排便(2.20 ± 0.48)次]、大便干燥[大便性状评分为(1.75 ± 0.56)分]、排便费力[排便困难程度评分为(2.32 ± 0.63)分];服用普芦卡必利后,患者便秘相关症状逐渐缓解,每周大便次数逐渐增加,大便性状逐渐趋于正常,排便费力情况明显缓解,各观察指标在治疗前后比较差异均有统计学意义(P<0.01),显示普芦卡必利治疗FC具有满意疗效。本试验中,患者的主要不良反应为腹泻、头痛、恶心,但均较短暂且能耐受,未经特殊处理,短期内可自行缓解,未见严重不良反应发生,且相关实验室检查未见异常,这与文献^[10,14]报道一致。

综上所述,普芦卡必利治疗FC安全、有效,可在临床上应用。但因本试验研究人数有限、观察时间不足,对于普芦卡必利的长期疗效及副反应,以及停药后便秘症状能否长时间得以缓解,仍需大规模、多中心临床观察,以提供更多证据。

参考文献

- [1] 张丹,夏志伟.功能性便秘的罗马Ⅲ标准[J].中国医刊,2008,43(12):63.
- [2] 汪勇,艾远征,何新华,等.枸橼酸莫沙必利联合益生菌治疗老年性便秘的疗效观察[J].吉林医学,2015,36(1):71.
- [3] 熊理守,王艺霖,陈旻湖.慢性便秘的定义和流行病学[J].临床消化病杂志,2013,25(4):230.
- [4] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组.中国慢性便秘诊治指南[J].胃肠病学,2013,18(10):605.
- [5] 替加色罗临床研究协作组.替加色罗治疗便秘型肠易激综合征的多中心临床研究[J].中华内科杂志,2003,42(2):88.
- [6] Farrington E. Cardiac toxicity with cisapride[J]. *Pediatr Nurs*,1996,22(3):256.
- [7] Tegaserod: withdrawal from the world market. A treatment for constipation with cardiovascular adverse effects[J]. *Prescribe Int*, 2008,17(95):112.
- [8] Katoh T, Saitoh H, Ohno N, et al. Drug interaction between mosapride and erythromycin without electrocardiographic changes[J]. *Jpn Heart J*,2003,44(2):225.
- [9] 任宏宇,罗和生,陈继红,等.莫沙必利治疗功能性便秘的随机双盲对照研究[J].中华消化杂志,2005,25(10):614.
- [10] 宁卉,赵志刚.治疗慢性便秘的新型促动力药普芦卡必利[J].药品评价,2013,10(12):18.
- [11] Coremans G. Prucalopride: the evidence for its use in the treatment of chronic constipation[J]. *Core Evid*, 2008, 3(1):45.
- [12] Müller-Lissner S, Ryckx A, Kerstens R, et al. A double-blind, placebo-controlled study of prucalopride in elderly patients with chronic constipation[J]. *Neurogastroenterol Motil*,2010,22(9): 991.
- [13] Sloots CE, Ryckx A, Cools M, et al. Efficacy and safety of prucalopride in patients with chronic noncancer pain suffering from opioid-induced constipation [J]. *Dig Dis Sci*,2010,55(10):2 912.
- [14] Mendzelevski B, Ausma J, Chanter DO, et al. Assessment of the cardiac safety of prucalopride in healthy volunteers: a randomized, double-blind, placebo and positive-controlled thorough QT study[J]. *Br J Clin Pharmacol*,2012,73(2):203.

(收稿日期:2014-11-08 修回日期:2015-04-11)

(编辑:胡晓霖)