

## 质子泵抑制剂的临床应用和潜在不良反应

【作者】 郭津生

复旦大学中山医院消化科 (上海 200032)

【摘要】 质子泵抑制剂 (PPIs) 为酸相关消化系统疾病治疗带来了里程碑式的进步, 目前已成为最广泛使用的处方药物之一。尽管一般被认为有非常好的安全性, 但不恰当使用还是可能引起一系列的不良反应, 如增加感染风险、影响维生素和矿物质吸收、引起高促胃液素血症和停药后“酸分泌反弹”、以及影响其他药物的代谢等, 并使医疗费用增加。本文就其临床潜在的不良反应做一综述, 旨在指导临床应正确认识和使用该类药物。

【关键词】 质子泵抑制剂; 药物不良反应; 临床应用

【中图分类号】 R975.6

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-03-0014-03

胃酸分泌是受神经和激素调节的复杂现象, 壁细胞质子泵 ( $H^+$ ,  $K^+$ -ATP 酶) 的刺激是酸分泌的最后步骤, 特异、定向阻断这一步骤的质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPIs), 成为抑制胃酸分泌的最强大的药物。PPIs 为酸相关消化系统疾病治疗带来了里程碑式的进步。

### 1 质子泵抑制剂的临床应用

目前 PPIs 已成为食管反流性疾病 (gastro-esophageal reflux disease, GERD) 的主要治疗药物, 能缓解 80% 的患者的症状和改善生活质量<sup>[1]</sup>, 其中包括典型的食管内症状如反酸、烧心和不典型的食管外症状如咽喉 (沙哑、时常清喉) 和呼吸道症状 (慢性咳嗽、哮喘); 此外对食管损伤 (包括溃疡) 的治愈率达 80%~85%, 可减少如食管炎、溃疡、食管狭窄和 Barrett 食管以及不典型增生和腺癌并发症的发生<sup>[2-3]</sup>。PPIs 的使用也使消化性溃疡 (包括胃溃疡和十二指肠球部溃疡) 的治疗获得显著改善<sup>[4]</sup>; PPIs

是抗幽门螺杆菌联合治疗的主要药物之一, 也是有效预防和治疗非甾体消炎药上消化道不良反应的重要药物。在溃疡出血的治疗中, 与  $H_2$  受体拮抗药相比, PPIs 减少再出血、手术以及重复内镜治疗的需要, 在极高危患者中减少死亡率的发生<sup>[5-6]</sup>。

### 2 PPIs 的种类

奥美拉唑是首个运用于临床的 PPIs, 自 1979 年合成和生产使用至今已有 20 多年的历史, 其他 PPIs 如兰索拉唑、潘托拉唑、雷贝拉唑和埃索美拉唑也在近年来生产和上市。结构上 PPIs 均含有一个苯并咪唑环和一个吡啶环, 但在特殊的侧环结构上是不同的。不同的 PPIs 在药动学、药效学、受食物和胃酸的影响程度、以及潜在的药物相互作用是不同的。对可获得的研究的仔细评估发现雷贝拉唑和埃索美拉唑比其他 PPIs 具有更快速的抑酸效果; 且雷贝拉唑比其他 PPIs 较少依赖于个体的遗传成分, 因此个体间差异少且更容易获得预期效果。

[20] Egan LJ, Mays DC, Huntoon CJ, et al. Inhibition of interleukin-1-stimulated NF- $\kappa$ B RelA/p65 phosphorylation by mesalamine is accompanied by decreased transcriptional activity[J]. J Biol Chem, 1999, 274:26448-26453.

[21] Jansson EA, Are A, Greicius G, et al. The Wnt/beta-catenin signaling pathway targets PPARGamma activity in colon cancer cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102:1460-1465.

[22] Koelink PJ, Robanus-Maandag EC, Devilee P, et al. 5-Aminosalicylic acid inhibits colitis-associated but not sporadic colorectal neoplasia in a novel conditional Apc mouse model[J]. Carcinogenesis, 2009, 30:1217-1224.

[23] Subramanian S, Rhodes JM, Hart CA, et al. Characterization of epithelial IL-8 response to inflammatory bowel disease mucosal E. coli and its inhibition by mesalamine[J]. Inflamm Bowel Dis, 2008, 14:162-175.

### 3 PPIs 常见的不良反应

目前 PPIs 在所有年龄人群中广泛应用,并常用于具有并存疾病(因此服用多种药物),某些情况下需要长期服药。在短和长期临床使用中 PPIs 均具有较好的耐受性,当与其他药物共同处方时的药物相互作用危险非常少见,在有共存疾病的老年患者需要调整剂量的需要也很少。常见不良反应是腹泻、头痛、鼻炎、恶心、咽炎和腹痛;报道的实验室参数的改变包括丙氨酸氨基转移酶异常、低钠、白细胞计数和  $\gamma$ -谷氨酰转移酶异常。此外 PPIs 使用的潜在的不可忽视不良反应还有以下几个方面。

#### 3.1 PPIs 与感染

胃内低 pH 环境是机体重要的非特异性防御机制之一。在通常的胃酸环境下除幽门螺杆菌外,胃内无其他细菌可生存,当胃内 pH 升高,使病原体可以定植于胃内,引起肠道内或肠道外感染。

**3.1.1 抑酸治疗与肠道感染** 在医源性低胃酸症下,经口摄入的沙门菌、艰难梭状芽胞杆菌等可逃避胃酸的杀灭。增加患者对肠道感染的易感性。病例对照研究及系统综述结果提示,长期抑酸治疗增加肠道沙门菌感染及弯曲杆菌感染危险,特别是在老年患者<sup>[7-9]</sup>。一项 220 例患儿的前瞻性研究显示 4 个月随访期内,抑酸治疗患儿的细菌性胃肠炎发病危险增高( $OR = 3.6$ )<sup>[10]</sup>。PPIs 使用还可增加晚期肝硬化患者自发性腹膜炎发生的危险( $OR = 4.31$ )<sup>[11]</sup>。

**3.1.2 抑酸治疗与肺炎风险** 医源性低胃酸症时,机械通气患者口咽部的革兰阴性菌可至胃内定植,使由咽喉部典型细菌引起的肺炎发病率轻微升高,革兰阴性菌肺炎增加。美国波士顿 Beth Israel Deaconess 医疗中心的一项大样本前瞻性药物流行病学队列研究<sup>[12]</sup>,在暴露和非暴露于酸抑制药患者中最后的队列有 63 878 入院患者研究酸抑制治疗与医院获得性肺炎的相关性,其中有 52% 的患者使用酸抑制药。医院获得性肺炎发生于 2219 入院患者(3.5%);使用多变量回归分析,校正  $OR$  值的医院获得性肺炎在酸抑制药暴露组高于非暴露

组,为 1.3;配对意向性评分分析获得相似结果,酸抑制药的使用使医院获得性肺炎的危险增加 30%。在子集分析中,统计学显著危险只存在于质子泵抑制药使用者( $OR = 2.8$ ),而不是  $H_2$  受体拮抗药( $OR = 1.2$ )。

#### 3.2 PPI 影响维生素和矿物质的吸收

**3.2.1 对维生素吸收的影响** PPIs 抑制胃酸后导致的胃腔高 pH 环境会降低 Vit C 的稳定性,从而降低胃液中 Vit C 浓度并减少 Vit C 的吸收;而有抗氧化作用的 Vit C 含量的减少将导致胃液中亚硝酸盐水平升高。

对于慢肝代谢者、Hp 阳性的萎缩性胃炎高危患者、长期服用 PPIs 患者,PPIs 可导致 VitB<sub>12</sub> 的吸收减少。

**3.2.2 对铁和镁吸收的影响** PPIs 所致胃腔高 pH 环境,可导致食物中铁的吸收减少和缺铁性贫血<sup>[13-14]</sup>,以及镁吸收障碍和低镁血症<sup>[15]</sup>,并可进一步引起尿钾排泄增多、低钾血症和心律失常。

**3.2.3 对钙吸收和骨折危险的影响** PPIs 导致胃酸缺乏,使钙不易从食物中游离出来,继而可能影响肠道对钙的吸收,钙吸收障碍可引起一系列代偿性生理反应,包括破骨细胞性骨重吸收增加,骨转换率升高和骨量减少的概率增加,从而增加骨折危险<sup>[14,16]</sup>。来自丹麦、英国和加拿大的三项病例对照研究评估骨折和 PPIs 使用的关系:丹麦 2000 年研究所有骨折患者,发现过去一年 PPI 使用者校正  $OR = 1.18$ ,臀部骨折  $OR = 1.45$ ;没有发现剂量依赖的关系。英国对  $\geq 50$  岁臀部骨折的患者的研究发现 PPIs 使用 1 年以上患者校对  $OR = 1.44$ ,时间和每日剂量显著与骨折危险相关, $>1.75$  倍每日剂量和  $>1$  年使用的校对  $OR$  值是 2.65。一项在马尼托巴  $\geq 50$  岁患者研究脊柱、腕和臀部骨折的研究发现,对于  $\geq 1$  年或持续使用 PPI 的患者校对  $OR = 0.99$ ;对  $\geq 7$  年( $OR = 1.92$ )的患者相关性变得显著。与所有研究中一致性的结果是两项研究具有剂量和(或)时间反应,原因可能为酸抑制可减少钙的吸收。

### 3.3 高促胃液素血症和酸相关疾病的诱发

胃内酸度与血浆促胃液素浓度之间有显著的负相关。所有可获得的抗胃酸分泌药物均可诱导促胃液素释放入循环。高促胃液素血症本身不足以在人类诱导类癌发生和引起任何新生物改变,但能刺激肠嗜铬细胞增生。这种改变还可引起 PPIs 应用停止后“酸分泌反弹”而诱发酸相关疾病,并使停药困难。一项在 120 名健康志愿者中的研究显示每天埃索美拉唑 40mg 或安慰剂治疗 8w<sup>[17]</sup>,1~8w 用药期,二组自评症状无显著差异,而从停药后的第 9 周开始,埃索美拉唑组 44% 患者出现具有临床显著性的酸相关症状,显著高于安慰剂组;第 12 周埃索美拉唑组嗜铬素 A 水平显著高于基线水平,提示胃酸分泌能力持续增加,健康志愿者 PPIs 应用致“酸分泌反弹”,停药后诱发酸相关症状,推测 PPIs 依赖性引起 PPIs 使用快速持续增长的一个原因,健康志愿者 PPIs 应用可致“酸分泌反弹”而诱发酸相关症状疾病。

### 3.4 PPIs 降低抗血小板药物的疗效,增加心血管不良事件的发生

抗血小板药物氯吡格雷(波力维)是前体药,肝酶 CYP2C19 的活性对氯吡格雷的抗血小板效应起决定性作用,PPIs 可与氯吡格雷竞争抑制肝脏细胞色素 P450 酶,因而显著降低氯吡格雷的抗血小板效用。大多数 PPIs(包括奥美拉唑,埃索美拉唑,兰索拉唑及泮托拉唑)均依赖 CYP2C19 代谢,这些 PPIs 因竞争抑制肝酶 CYP2C19,而影响抗血小板药物的效应<sup>[18]</sup>。全球每年有数百万例患者接受冠脉支架置入或发生心肌梗死,其中大多数需接受阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗。2 项大规模回顾性研究均显示氯吡格雷与 PPI 联用会增加心血管事件发生风险,增加急性冠脉综合征的复发及死亡率<sup>[19-20]</sup>。此后美国 FDA 发出警告,提醒医生警惕两药联用的风险。PPIs 中雷贝拉唑可不依赖 CYP2C19 代谢,但是否能保留氯吡格雷的抗血小板效用和不影响其对心血管事件的保护作用还有待

进一步观察和研究。

### 3.5 其他不良反应

其他被关注但还没有明确关联和机制、或有争议的可能不良反应有:息肉和肠道肿瘤发生、肌病(如多发性肌炎)、急性间质性肾炎和急性胰腺炎等<sup>[21-22]</sup>。

## 4 小结

PPIs 是目前最广泛使用的处方药物之一,并常长期使用。尽管一般认为有非常好的安全性,但仍存在一系列的潜在不良反应,如增加感染风险、影响维生素和矿物质吸收、引起高促胃液素血症和停药后“酸分泌反弹”,以及影响其他药物的代谢等。此外,PPIs 的过量或不恰当使用还会使医疗费用增加<sup>[23]</sup>。因此,如同所有其他药物,PPIs 应该在恰当的适应证下使用,选择时应仔细评估可能带来的效益和风险,并且其使用的剂量和疗程不应该超过达到理想的治疗效果所需的剂量和时间。

## 【参考文献】

- [1] Vigneri S, Termini R, Leandro G, et al. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis[J]. N Engl J Med, 1995, 333:1106-1110.
- [2] El-Serag HB, Aguirre TV, Davis S, et al. Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus[J]. Am J Gastroenterol, 2004, 99:1877-1883.
- [3] Cooper BT, Chapman W, Neumann CS, et al. Continuous treatment of Barrett's oesophagus patients with proton pump inhibitors up to 13 years: observations on regression and cancer incidence[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 22:727-733.
- [4] Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE. Peptic ulcer disease[J]. Lancet, 2009, 374:1449-1461.
- [5] Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Proton pump inhibitor therapy for peptic ulcer bleeding: Cochrane collaboration meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Mayo Clin Proc, 2007, 82:286-296.
- [6] Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. WITHDRAWN: Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding. Cochrane Database Syst Rev, 2010 May 12; (5): CD002094.
- [7] Neal KR, Scott HM, Slack RC, et al. Omeprazole as a risk factor for campylobacter gastroenteritis: case-control study[J]. BMJ, 1996, 312:414-415.

## 抗抑郁药与加巴喷丁联合治疗丘脑性疼痛的临床观察

【作者】 刘豫霞 朱榆红 文梅

云南昆明医学院第二附属医院神经内科 (昆明 650101)

【摘要】 目的 探讨抗抑郁药与加巴喷丁联合治疗丘脑性疼痛的临床疗效。方法 将 40 例丘脑性疼痛患者随机分为 2 组,治疗组采用阿米替林联合加巴喷丁治疗 ( $n=20$ ),对照组单独用卡马西平治疗 ( $n=20$ ),观察临床疗效。结果 治疗组治愈率为 75%,对照组治愈率为 35%,治疗组对丘脑性疼痛疗效与对照组比较差异显著 ( $P<0.01$ )。结论 抗抑郁药与加巴喷丁联合治疗丘脑性疼痛的疗效优于单用卡马西平单药治疗。

【关键词】 抗抑郁药;加巴喷丁;丘脑性疼痛

【中图分类号】 R9

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-03-0017-03

丘脑性疼痛又称为丘脑痛,可由脑卒中,颅内占位等病变损伤了丘脑外侧核群,尤其是腹后外侧核和腹后内侧核,引起对侧偏身自发性疼痛,疼痛

部位弥漫、不固定、性质多难以描述;可因各种情绪刺激而加剧,常伴自主神经功能障碍,如血压增高或血糖增高<sup>[1]</sup>。丘脑性疼痛用止痛药无效,抗癫痫

- [8] Garcia Rodriguez LA, Ruigomez A, Panes J. Use of acid-suppressing drugs and the risk of bacterial gastroenteritis[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5: 1418-1423.
- [9] Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression[J]. Am J Gastroenterol, 2007, 102: 2047-2056.
- [10] Dial MS. Proton pump inhibitor use and enteric infections[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(Suppl 2): S10-S16.
- [11] Bajaj JS, Zadovnova Y, Heuman DM, et al. Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104: 1130-1134.
- [12] Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, et al. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia[J]. JAMA, 2009, 301: 2120-2128.
- [13] McColl KE. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(Suppl 2): S5-S9.
- [14] Insogna KL. The effect of proton pump-inhibiting drugs on mineral metabolism[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(Suppl 2): S2-S4.
- [15] Hoorn EJ, van der Hoek J, de Man RA, et al. A case series of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia[J]. Am J Kidney Dis, 2010, 56: 112-116.
- [16] Laine L. Proton pump inhibitors and bone fractures[J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(Suppl 2): S21-S26.

- [17] Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy[J]. Gastroenterology, 2009, 137: 80-87, 87. e1.
- [18] Blume H, Donath F, Warneke A, et al. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors[J]. Drug Saf, 2006, 29: 769-784.
- [19] Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome[J]. JAMA, 2009, 301: 937-944.
- [20] Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel[J]. CMAJ, 2009, 180: 713-718.
- [21] Nealis TB, Howden CW. Is there a dark side to long-term proton pump inhibitor therapy[J]. Am J Ther, 2008, 15: 536-542.
- [22] Savarino V, Di Mario F, Scarpignato C. Proton pump inhibitors in GORD: An overview of their pharmacology, efficacy and safety[J]. Pharmacol Res, 2009, 59: 135-153.
- [23] van Marrewijk CJ, Mujakovic S, Fransen GA, et al. Effect and cost-effectiveness of step-up versus step-down treatment with antacids, H<sub>2</sub>-receptor antagonists, and proton pump inhibitors in patients with new onset dyspepsia (DIAMOND study): a primary-care-based randomised controlled trial[J]. Lancet, 2009, 373: 215-225.