

自上世纪80年代质子泵抑制剂(PPI)问世至今二十多年来,显著改善了酸相关性疾病的临床结局,对酸相关性疾病的治疗具有里程碑式意义。由于其突出的疗效和良好的安全性,在临床上的应用范围不断扩大,处方量与日俱增。但近几年来,PPI过度使用(超适应证、超剂量、超疗程)问题日益突出,潜在的不良反也备受重视。

PPI是老年人常用药物之一。老年人共病多、常多重用药,药物间相互作用机会多,药物不良反应发生率高。因此老年患者科学、合理应用PPI也尤为重要。为此,中华医学会老年医学分会组织国内部分老年病、消化病和临床药理学专家,制订了《老年人质子泵抑制剂合理应用专家共识》,供广大老年病科医生、全科医生应用PPI时参考。

为更好地了解共识内容,本期报纸特邀共识主要作者、复旦大学附属华东医院郑松柏副院长介绍共识要点和临床注意事项。

# 老年质子泵抑制剂合理应用共识解读

▲ 复旦大学附属华东医院副院长 郑松柏

## 老年人可正常使用PPI

PPI是苯丙咪唑衍生物,主要在小肠吸收,特异性作用于胃底腺壁细胞内管泡膜上的胃酸分泌最后环节 $H^+-K^+-ATP$ 酶(即质子泵),与质子泵不可逆结合使其失去活性,从而高效抑制胃酸分泌,至新的质子泵产生,壁细胞才能恢复分泌功能,从而使胃内pH值24h维持在较高水平,是目前作用最强的胃酸分泌抑制剂。

PPI在体内代谢迅速,血浆半衰期短,都在2h内。PPI主要通过细胞色素P450系统中的CYP2C19和CYP3A4在肝内代谢,并经肾脏清除。泮托拉唑虽主要经CYP2C19代谢,但对其亲和力较低,且其特有的II相代谢,也降低了其CYP2C19的依赖性;雷贝拉唑主要经烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADP)



图1 老年人应用PPI适应证

代谢,其次经CYP3A4、CYP2C19代谢。

老年人、肾功能不全和轻中度肝功能不全患者

的PPI药代动力学与青年人相似,无需调整剂量(图1);但严重肝功能不全患者,其最大曲线下面积

值为肝功能正常者的2~3倍,血浆半衰期明显延长,应用PPI时应相应减量。

## 老年人应用PPI需严格掌握适应证、疗程和剂量

PPI是目前公认的治疗酸相关疾病最有效药物,其总体安全性良好。一般不良反应(头痛、腹泻、恶心、胃肠道胀气、腹痛、便秘、头晕等)轻微,多为自限性;严重不良反应(过敏性休克、全血细

胞减少症、血管炎、红斑狼疮、间质性肾炎、支气管哮喘、横纹肌溶解等)罕见。

PPI长期强力抑酸屏蔽了胃酸的一系列重要生理功能,从而产生一些潜在的不良反。

近几年备受关注的不良反应主要包括骨质疏松与骨折、肺部感染、肠道感染、缺铁性贫血、维生素B12缺乏、低镁血症、胃底腺息肉等。PPI与这些不良反应的因果关系仍有争议,但这些本身在老

年人群中高发,老年人长期应用PPI后必将使其发生率增加。

因此,老年人更应该严格掌握PPI的适应证、剂量和疗程,需要优先考虑低剂量、短疗程的治疗方式。

## 选择药物间相互作用小的PPI

由于老年人共病多,常多重用药。因此,老年病科医生非常关注药物间的相互作用,相互作用少的药物备受青睐。PPI主要通过CYP2C19和CYP3A4等代谢,与其他通过这些药酶代谢的药物发生竞争抑制,影响彼此的疗效。由于5种PPI对CYP2C19的依赖性不同,与其他药物发生相互作用的情况也各异。

从现有文献资料看,老年人常用药物与5种PPI间的相互作用,以奥美拉唑发生率较高,泮托拉唑发生率最低,这可能与前述的泮托拉唑独特的II相代谢有关。如奥美拉唑或埃索美拉唑与华法林同时使用时,华法林清除率降低,凝血酶原国际标准化比值和凝血酶原时间增加,可能导致患者异常出血,应予以监测;泮托拉唑、

雷贝拉唑则未发现与华法林、茶碱、克拉霉素及他克莫司的相互作用。

血小板聚集抑制剂氯吡格雷与PPI一样为前体药,且都主要通过CYP2C19代谢,二者同时应用将产生竞争抑制,影响氯吡格雷疗效。曾有报道,PPI与氯吡格雷联用会增加心血管事件发生,但近几年也有不少研究认为,PPI与氯吡格

雷联用并未增加心血管事件。本共识就此给出的建议是:如果正使用氯吡格雷的患者必须使用PPI,应考虑使用药物间相互作用较少的PPI,如泮托拉唑等;正在使用PPI的患者,需使用抗血小板药物时,避免选用氯吡格雷、普拉格雷(均为前体药,须经CYP2C19代谢),可选用非前体药(如替格瑞洛等)。



专家视角

## 老年人PPI的合理选用



郑松柏 副院长

首先要正确认识老年人的胃酸。传统观念认为,老年人胃泌酸功能是减退的或老年人缺乏胃酸。因此,临床上曾用稀盐酸治疗老年人消化不良。然而,近20余年的研究证明并非如此,老年人胃泌酸能力其实与中年人无异,少数老年人存在低胃酸症(pH > 3.5),是由于患有慢性萎缩性胃体胃炎或严重幽门螺杆菌感染。因此,从泌酸能力角度看,老年人酸相关性疾病与中青年一样应用PPI,可忽略年龄因素。

**严格掌握适应证** 本共识归纳的10个适应证几乎涵盖了国内外各种共识、指南或规范列出的PPI所有适应证。在此之外的,则有超适应证嫌疑。

**合适的剂量和疗程** 不同适应证对胃内pH值有不同要求,应据此选择对应剂量的PPI;除严重肝功能障碍者需酌情减量外,其他老年人应用PPI与中青年一样,无需调整剂量;根据适应证,严格控制PPI应用疗程,同时尽量避免大剂量(加倍标准剂量或以上)、长时间(6个月或以上)应用PPI;维持治疗时,应采用能控制症状的最低剂量,一般采用标准剂量或标准剂量的半量。

**选择合适的PPI** 实践证明,总体上,目前常用的5种PPI对老年人都

安全有效,近期(2周)疗效稍有差异,但4周以上的疗效基本相同,常见不良反应轻微,严重不良反应罕见。但老年人宜优先选用与其他常用药物相互作用较少的PPI,如泮托拉唑、雷贝拉唑等。

**选择合适剂型** 对卧床或吞咽困难老年人宜选用含肠溶颗粒或含多微粒胶丸的胶囊、片剂或颗粒剂,可将胶囊内容物、药片或颗粒剂放在温开水中、酸奶中或糊状食物中服用,也可放在流汁中鼻饲。口崩片(目前日本武田产兰索拉唑有该剂型,商品名普托平)置于舌上即可崩解,不需饮水就能咽下,且药代动力学和疗效不变,极大地增加老年人服用PPI依从性,特别适用于卧床、身体虚弱、吞咽困难的老年人。

**正确服药时间** 考虑到质子泵再生、活化和进食的影响,兰索拉唑和埃索美拉唑宜在早餐前1h服用,其他PPI宜在早餐前0.5h服用,如每天服用2次,另一次应在晚餐前0.5~1h服用。

**重视PPI安全性监测** 一是重视临床监测,及时识别和处理各种并发症;二是实验室监测,如定期监测骨密度、血骨代谢指标、血清铁、血红蛋白、血维生素B12及血镁水平等,发现异常及时处理,必要时停用PPI。

本共识参考国内外相关共识、指南或规范,归纳了10个适应证的简明PPI治疗方案,同时给出该适应证的抑酸要求,简明扼要,实用性强。但需要提醒的是,抑酸治疗只是该适应证治疗的一部分,各适应证的详细治疗方案可参阅国内外有关共识、规范或指南。