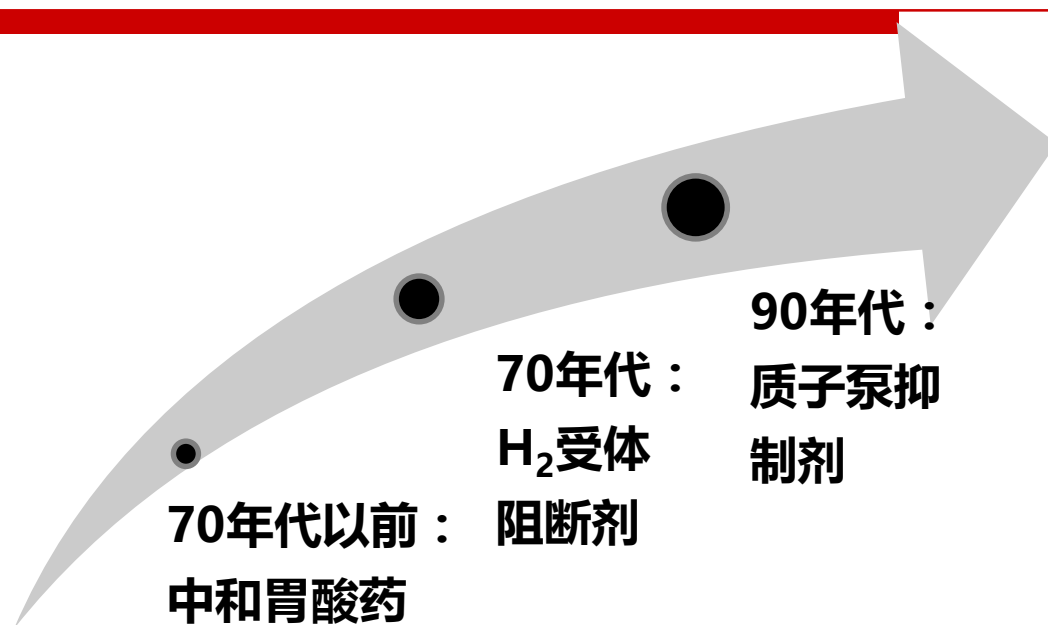


质子泵抑制剂（PPI） 在临床的合理应用

药学部临床药理学室

抑酸药发展历程

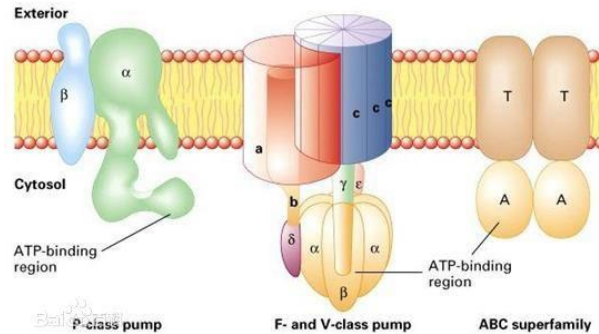


质子泵抑制剂（proton pump inhibitors, PPIs）用于治疗酸相关性疾病，是近年来临床应用广泛、疗效最好的一类药物。



质子泵与PPI

- **质子泵 (Proton pump)** : 是一种 H^+/K^+ ATP酶, 它存在于胃壁细胞分泌小管的细胞膜上。



- **质子泵抑制剂 (Proton Pump Inhibitors, PPI)** 为苯并咪唑衍生物, 能迅速穿过胃壁细胞膜, 与 H^+/K^+ ATP酶的巯基共价结合, 使质子泵失活, 从而抑制胃酸分泌。



临床主要使用的PPI

通用名	代谢酶	血浆半衰期 (h)	作用特点
奥美拉唑	CYP2C19 (主要) CYP3A4 (次要)	0.5-1	R型与S型光学异构体混合物，作用持久
兰索拉唑	CYP3A4 (主要) CYP2C19 (次要)	1.3-1.7	亲脂性较强，生物利用度较奥美拉唑提高30%；本药多经胆汁于粪中排泄
泮托拉唑	CYP2C19、 CYP3A4 与酶的亲和力不高	1	弱酸条件下比奥美拉唑稳定，生物利用度比奥美拉唑提高7倍
雷贝拉唑	主要经非酶途径	1-2	作用快而持久，结合靶点多，能剂量依赖性持续抑制基础胃酸和餐后胃酸分泌
埃索美拉唑	CYP3A4 (主要) CYP2C19 (次要)	1.3	为奥美拉唑的左旋异构体，表现出更强的抑制作用；老年患者一般情况下不需要调整药物剂量



主要内容

- PPI作用机理
- 适应症
- 不良反应
- PPI临床应用中的问题

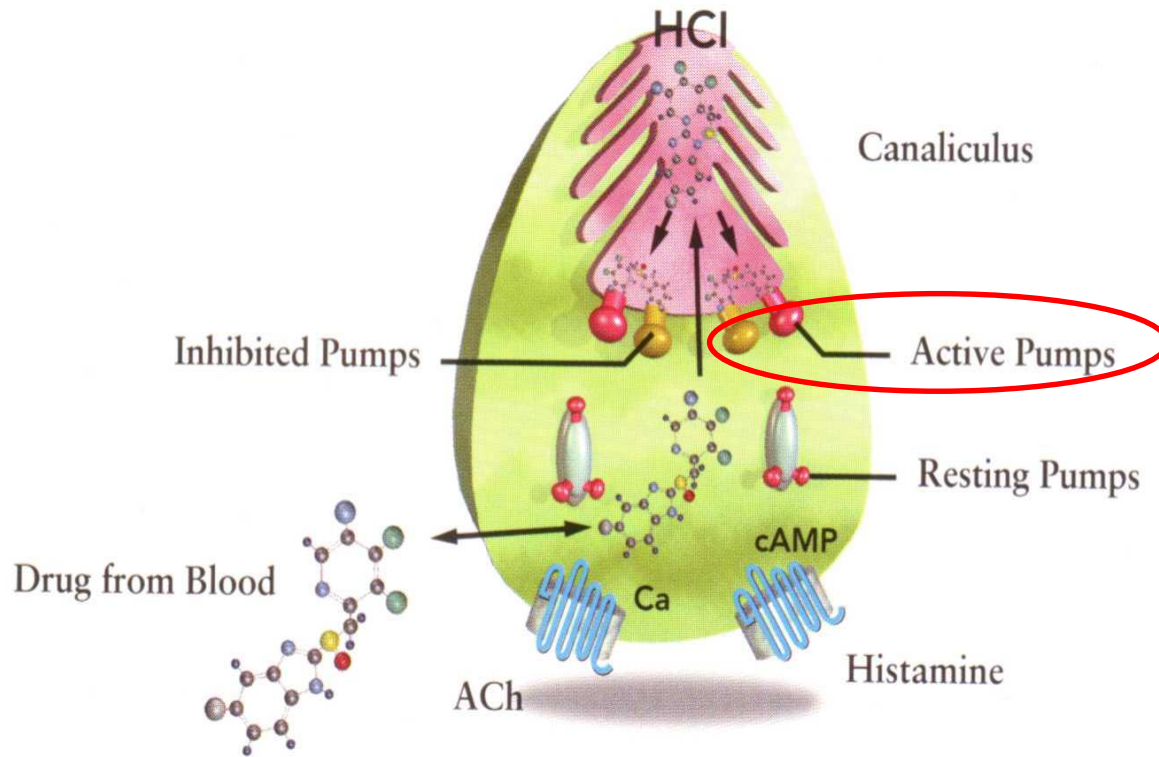


PPI作用的靶位

- 器官水平：胃
- 细胞水平：壁细胞
- 亚细胞水平：分泌小管
- 分子水平：质子泵 (H^+K^+-ATP 酶)
- 分子基团：半胱氨酸残基 (cys813,cys822)



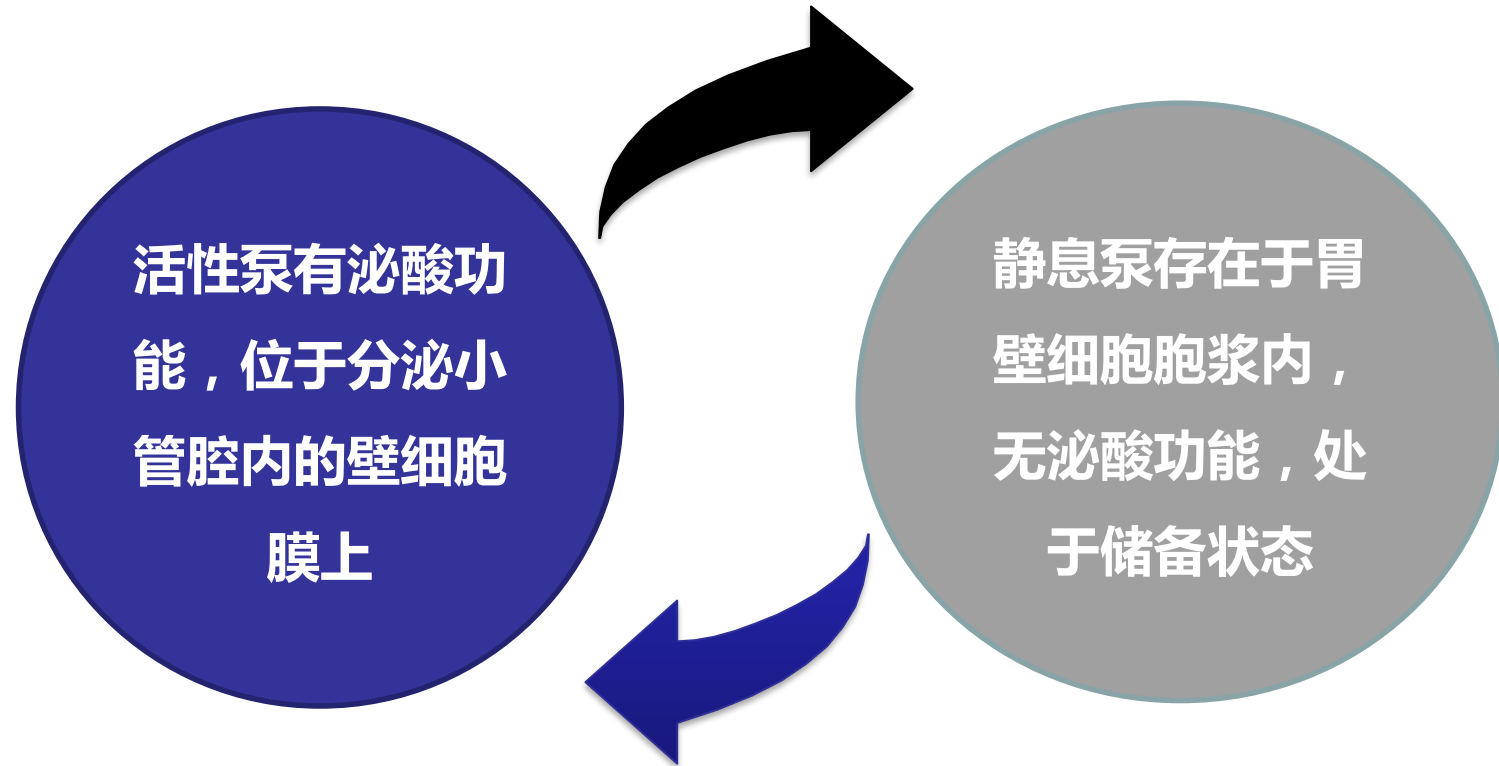
PPI的作用模式图



PPI在体内对**活性泵**有作用，对于静息泵无作用。



PPI作用机理研究



当壁细胞处于活性状态(如进食)时，大部分静息泵将转变为活性泵发挥生理功能。在体内对活性泵有作用，对于静息泵无作用。



PPI为何对胞浆内的‘静止
泵’无作用



- ◆ 因为PPI的作用部位在**细胞膜**上，故只对前者产生抑制作用，对位于细胞内的后者无作用。



起效时间

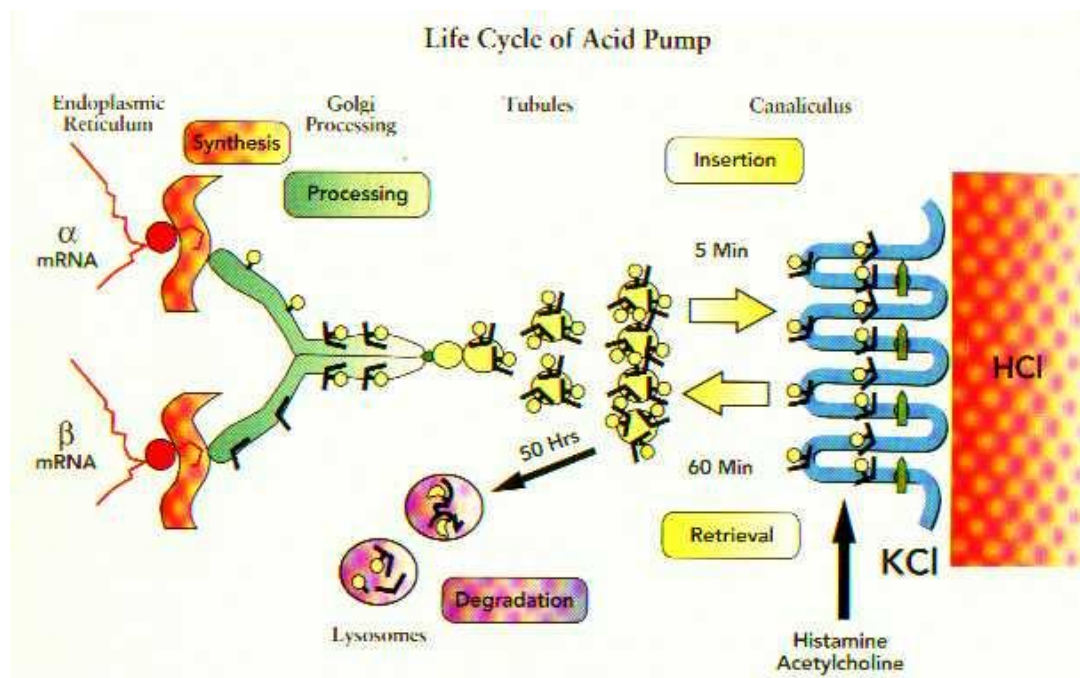
- 质子泵再生主要在夜间完成。早餐前服用PPI，约有75%的质子泵处于激活状态而被抑制。
- 其余25% 未激活泵不被抑制，仍保持酶活性，直至次晨服后再抑制其75%。此外，每天约有25%质子泵再生。

完全抑制需**约2-3天**



维持时间

- PPI对质子泵的抑制作用具**不可逆性**，只有当新的酶生成并插入壁细胞膜上时，质子泵泌酸的功能才能得以恢复。



质子泵的循环再生过程



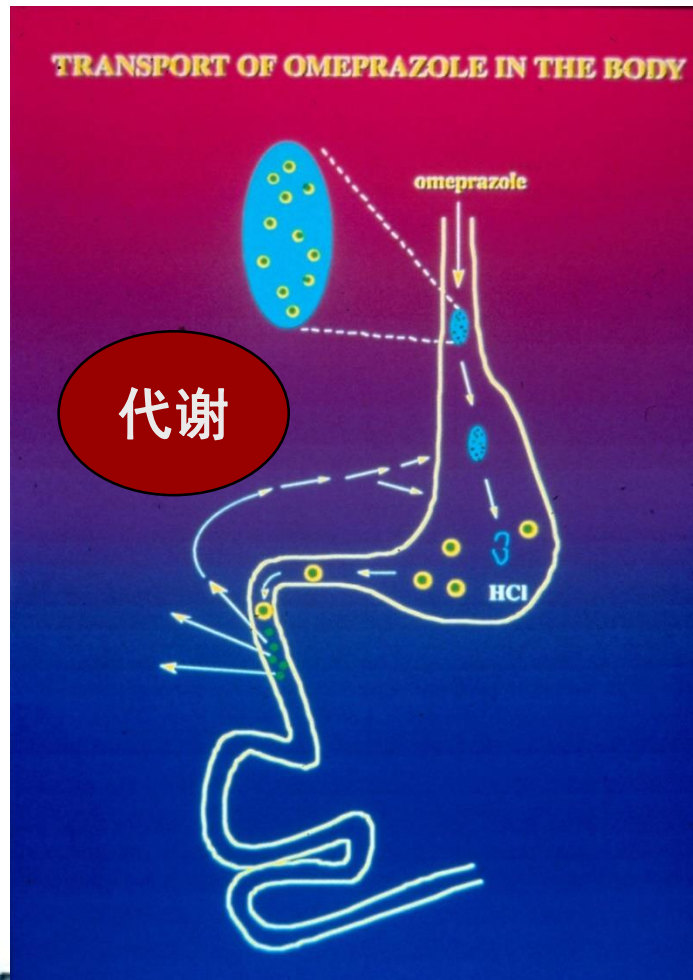
维持时间

- **PPI作用消退的三种机制**

- 机制1：胞浆内的 ‘静止泵’ 补充进入分泌膜
- 机制2：内源性还原物质(GSH)使PPI-酸泵解离
- 机制3：重新合成新的质子泵



影响PPI作用的因素

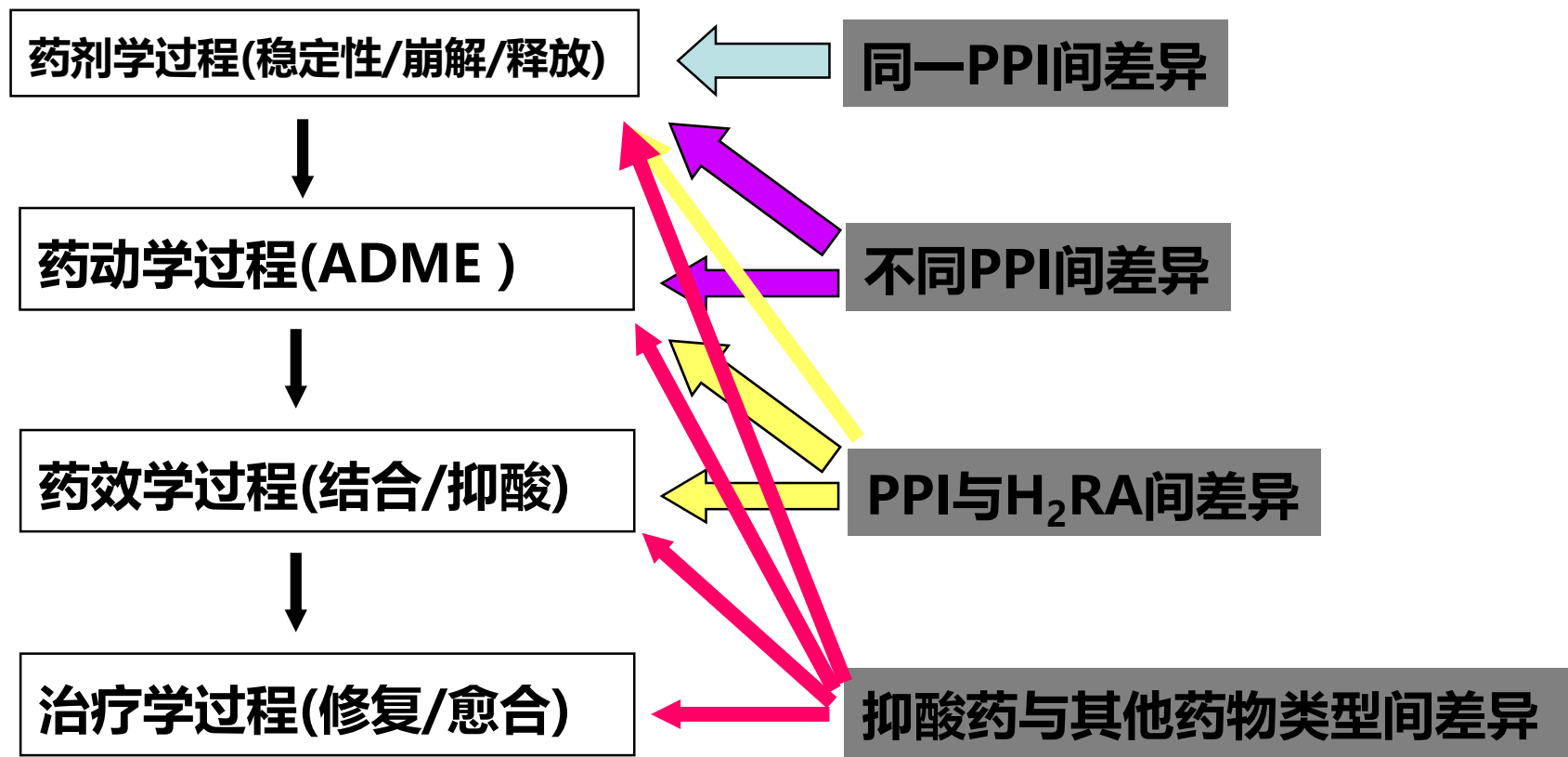


药效的产生

- 药剂学过程(崩解/释放)
- 药动学过程
- 药效学过程(结合/抑酸)
- 治疗学过程(修复/愈合)



造成药物之间疗效差异的原因



药剂学因素

- **PPIs总体理化性质不稳定**
 - 对光、热、湿敏感——有效期
- **稳定性受环境pH影响**
 - 在碱性环境中相对稳定
 - 在酸性环境中活化并迅速降解



PPIs于40°C和相对湿度75 %的环境中6个月后微粒外观



Davidson, et al. Drug Development and Industrial Pharmacy 1996;22:1173-85.
Anders K, et al. International Pharmacy Journal 1996;10:210-3.



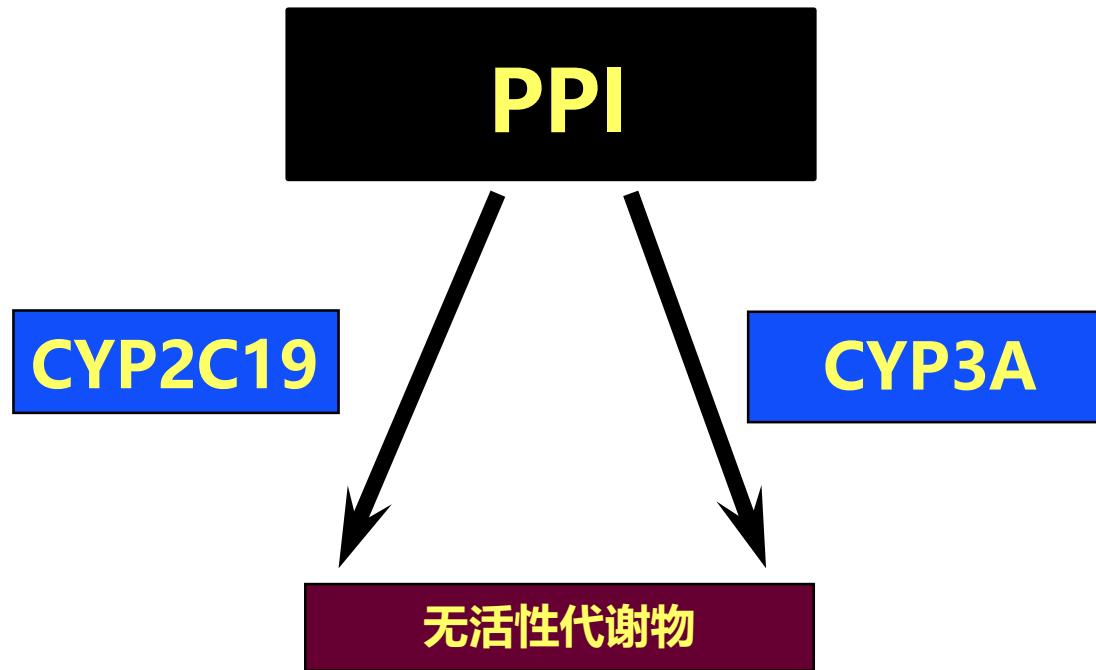
口服制剂的胃不溶性是关键

- 只有吸收后到达分泌小管腔的药物分子才能发挥抑酸作用
- 所有口服PPI均为肠溶包衣制剂



基因多态性因素

质子泵抑制剂(PPI)的代谢



CYP2C19酶基因型人口分布

- 强代谢型代谢快，疗效受影响
- 弱代谢型代谢慢，容易药物蓄积，产生不良反应



种族	例数	EM	IM	PM
白种人	1356	72.6%	25.3%	2.1%
中国人	121	26.4%	49.6%	24.0%
日本人	96	36.5%	45.8%	17.7%

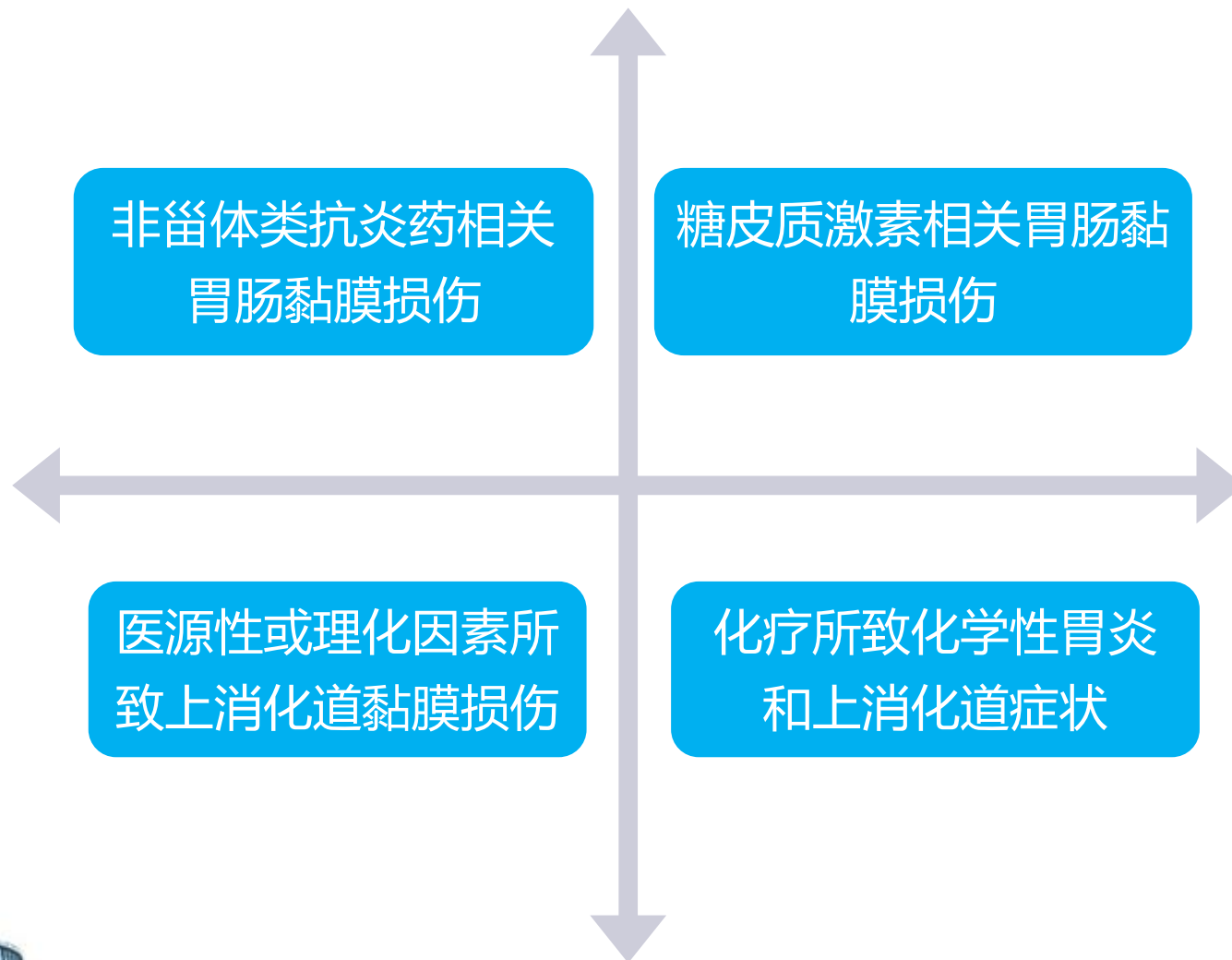
- ✓ 东方人慢代谢型比例明显高于西方人，在使用PPI进行治疗时，尽量实现个性化治疗



治疗适应症



预防使用



不良反应

- 1、**胃肠道症状**：恶心、呕吐、腹痛等，与**胃液PH改变而导致消化能力改变**有关。另外可引起胃内**细菌过度生长**，胃内**亚硝酸盐水平升高**。动物实验证明，长期使用可引起胃嗜铬样细胞增生和类癌形成。
- 2、**皮肤及过敏反应**：可出现红斑、瘙痒、荨麻疹等。另外，质子泵抑制剂结构相似，可能有**交叉过敏性**。

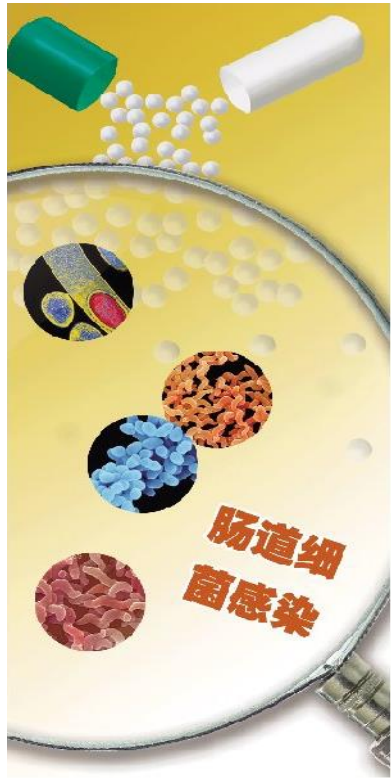


不良反应

- 3、**泌尿系统损伤**：可对**肾脏造成损害**，奥美拉唑可引起急性间质性肾炎。
- 4、**影响营养物质的肠道吸收**：维生素 B12 及钙、镁缺乏等相关营养不良。



PPI长期使用存在隐患



➤ PPI增加肠道细菌感染及腹泻风险

- ❑ 腹泻是导致PPI治疗中断的最常见原因
- ❑ 部分病人可发生胃肠道细菌感染
- ❑ 有感染高危因素的住院病人，PPI应用
- ❑ 可导致艰难梭菌定植生长，降低胃肠道屏障防御力



PPI长期使用存在隐患

➤ PPI可能增加肺炎发生风险

正常
情况

- 通常胃酸环境，除幽门螺杆菌外，胃内无其它细菌生存

PPI
服用

- 胃内 pH 升高，经口摄入的病原体可以定殖于胃内
- 经口摄入的沙门菌、艰难梭菌等，可逃避胃酸的杀灭
- 对机械通气患者，口咽部的革兰氏阴性菌可至胃内定殖

可能
后果

- 由咽喉部典型细菌引起的肺炎发病率轻微升高
- 机械通气患者的革兰氏阴性菌肺炎升高



我国PPI不合理使用现状

住院使用率：40%-60%

不合理率：> 50%

不合理类型：

- 常见：超适应症用药——①与那些并未证明损害胃粘膜的药物合用，②对低风险患者预防应激性溃疡；疗程过长；剂量过大
- 其他：给药方式不合理（未首选口服），溶媒不合理



PPI—重点监测药物

- 2015年11月，国家卫计委等5部门联合出台《关于控制公立医院医疗费用不合理增长的若干意见》，明确要求对重点监控药品实施管理。
- 部分省市相继出台重点监控药品目录，质子泵抑制剂位列其中。

加强PPI临床合理应用，势在必行！





1. 严格把握用药指征

2. 关注药物相互作用

PPI可否与H₂受体阻断剂同服？

PPI可否与黏膜保护剂同用？

3. 药物溶液配制注意事项

4. PPI的用药时间



1、严格把握用药指征

应激性溃疡预防指征

具有下列**一项**高危因素：

- (1)机械通气超过48h；
- (2)凝血机制障碍；
- (3)原有消化道溃疡或出血病史；
- (4)严重颅脑、颈脊髓外伤；
- (5)严重烧伤（烧伤面积 $>30\%$ ）；
- (6)严重创伤、多发伤；
- (7)各种困难、复杂手术；
- (8)急性肝/肾功能衰竭；
- (9)ARDS；
- (10)休克或持续低血压；
- (11)脓毒症；
- (12)心脑血管意外等；
- (13)严重心理应激，如精神创伤等。



1、严格把握用药指征

应激性溃疡预防指征

同时具有以下任意**两项**危险因素：

- (1) ICU住院时间>1周；
- (2) 粪便隐血持续时间>3d；
- (3) 大剂量使用糖皮质激素（剂量>氢化可的松250mg/d）；
- (4) 合并使用非甾体类抗炎药。

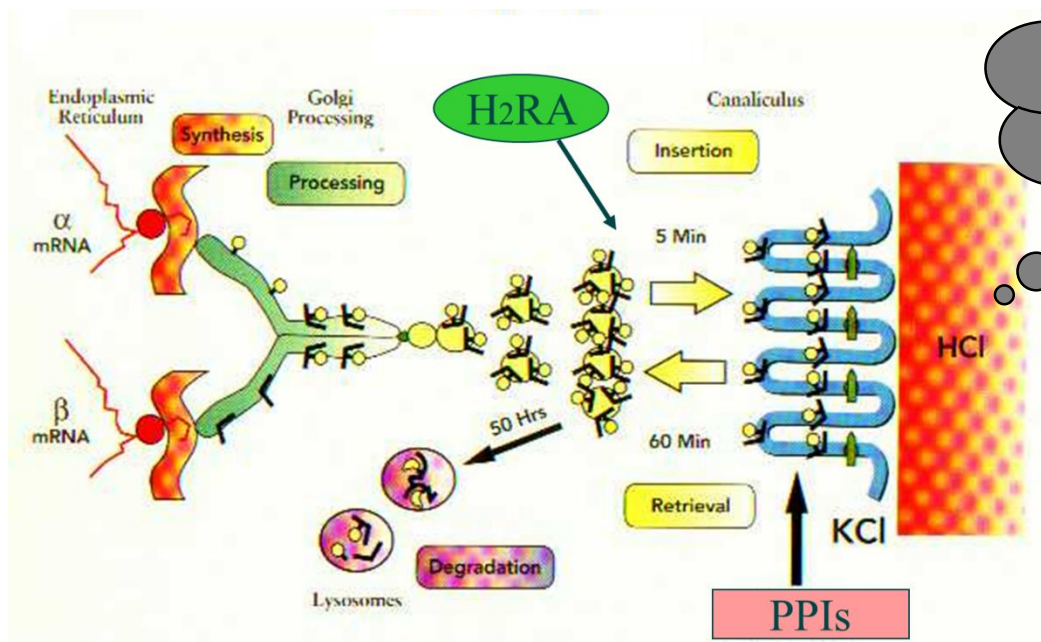
停药指征

当患者病情稳定可耐受肠内营养或已进食、临床症状开始好转或转出ICU后改**为口服用药或逐渐停药**。



2、药物合用

1) PPI与H₂受体阻断剂



PPI与H₂RA
不宜合用!

H₂受体抑制剂减少静止泵的活化而降低PPI疗效



2、药物合用

2) PPI与黏膜保护剂

质子泵抑制剂**不与铋剂或铝剂合用**

- 铋剂或铝剂**需要在胃酸的作用下**，以盐的形式沉积于胃黏膜，保护溃疡面，应错开服药时间。



3.药物溶液配制

溶媒选择：**0.9%生理盐水（大部分）**

•PPI为碱性药物，在**酸性溶液中不稳定**，5%葡萄糖的PH值为3.2-5.5，0.9%生理盐水PH值在4.5-7，大部分PPI说明书均用生理盐水（洛赛克除外，可使用5%葡萄糖）。



3. 药物溶液配制

稀释后保存时间：

• 稀释后可室温保存，但应**避光**，同时应注意稀释后的保存时间不同。

- 奥美拉唑：洛赛克**12h**
- 泮托拉唑：**4h**
- 兰索拉唑：**24h** (国外数据溶于生理盐水中，国内数据暂无)
- 埃索美拉唑：**12h**



4. PPI的用药时间

- ❑ 质子泵再生主要在夜间完成，处于更新阶段的质子泵中激活的数量减少，大多处于静止状态，不能被抑制。
- ❑ 因此，睡前服用的作用不明显；而早晨是壁细胞兴奋期，此时产生大量活性泵，用药效果明显。

早晨餐前服用抑酸作用最强



4. PPI的用药时间

- PPIs均为短半衰期药物，消除快；
- 食物刺激使贮备PP进入分泌膜激活，这一过程若与PPIs的吸收达峰相平行，则抑酸效果最效；

服药过早 - PP激活时已大部消除；

服药过晚 - PP激活时尚未充分吸收；

最佳时间：**餐前 15-30 min**



预防SU中PPI的使用建议

口服？

静脉？

✓**术前预防**：对拟作重大手术 的病人，估计术后有并发SU可能者，可在围手术前一周内应用**口服**抑酸药或抗酸药，以提高胃内PH值。

✓**术前预防**：高危人群患者中**不能经口服途径**给药的，方可考虑静脉给药。

✓对于存在两个以上高危因素的**危重症患者**：建议**PPI静脉**给药，使胃内PH迅速上升至4以上。



人社部印发2017年版药品目录

发布日期：2017-02-23 来源：人社部 打印本页

药品分类代码	药品分类	编号	药品名称	剂型	备注
XA02BC	质子泵抑制剂	17	奥美拉唑	口服常释剂型	
		乙 18	埃索美拉唑（艾司奥美拉唑）	口服常释剂型	△
		乙 ★（18）	埃索美拉唑（艾司奥美拉唑）	注射剂	
		乙 19	艾普拉唑	口服常释剂型	
		乙 ★（17）	奥美拉唑	注射剂	
		乙 20	兰索拉唑	口服常释剂型	
		乙 ★（20）	兰索拉唑	注射剂	
		乙 21	雷贝拉唑	口服常释剂型	患者
		乙 22	泮托拉唑	口服常释剂型	△
		乙 ★（22）	泮托拉唑	注射剂	限有说明书标明的疾病诊断且有禁食医嘱或吞咽困难的患者
					患者
					限有说明书标明的疾病诊断且有禁食医嘱或吞咽困难的患者

限有说明书标明的疾病诊断且有禁食医嘱或吞咽困难的患者



预防SU中PPI的使用建议

剂量？

- ✓ **术前预防**：高危人群预防SU，口服PPI推荐剂量：
 - 如，奥美拉唑20-40mg，qd

- ✓ **术前预防**：高危人群不能经口服给药的，静脉给药剂量同上；

- ✓ 存在两项以上高危因素的**危重患者**，静脉PPI推荐剂量：
 - 如，奥美拉唑40mg，q12h



PPI不同剂型

注射液静注



有效 (快)



静推：洛赛克水针

静滴：洛赛克粉针，其他国产针剂

静推/静滴

注射液口服



无效

肠溶片口服



有效 (慢)



口服制剂的胃不溶性是关键

肠溶微囊：如洛赛克MUPS

肠溶片：如部分国产奥美拉唑

肠溶胶囊：如部分国产PPI

普通片口服



无效



高危重症患者使用PPI原则

- 高危重症患者（如颅脑损伤、脑出血、大面积脑梗、严重感染、大面积烧伤、重度黄疸、严重创伤等）应在疾病发生后即时应用注射PPIs，使胃内pH值迅速升至4以上
- 待其解除高危因素（耐受肠道营养或转移出ICU），即应停用注射用PPIs，改用口服或停用
- 非大面积脑梗患者，未禁食情况下，不建议预防性使用PPIs



预防NSAIDs或激素类药物使用PPI

- 对于NSAIDs或激素引起的胃炎或胃部不适症状，可口服PPIs制剂
- 应用大剂量皮质醇（剂量相当于250 mg/d以上的氢化可的松）时才考虑注射用PPIs

