



质子泵抑制剂的合理化应用

湖南省人民医院 药学部

黄艾平 主任药师

百度文库 hnsryhap



微信公众号：药学在临床



一、质子泵抑制剂的不合理用药现象

二、质子泵抑制剂概述

三、合理化用药的指导原则





一、质子泵抑制剂 (proton-pump inhibitors, PPIs) 的不合理用药现象

- PPI国内外乱象
- PPI临床主要问题表现
- 我院临床案例

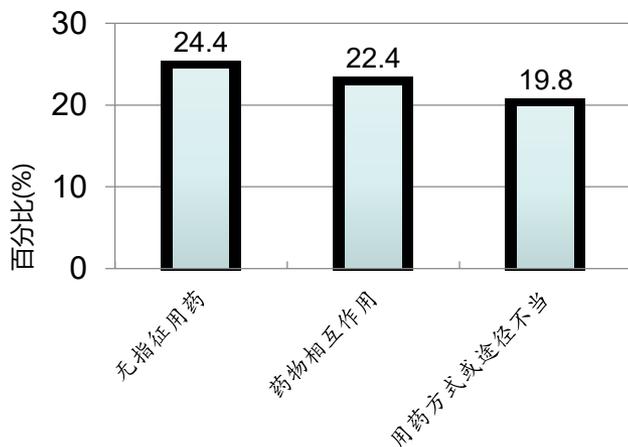




质子泵抑制剂 (PPI) 不合理用药现象 全球性问题

法国研究

Pharmacist's interventions on proton pump inhibitor prescriptions in a University Hospital



- 研究考察了法国一家大学医院过去3年的处方情况，在701份PPI处方中，涉及的问题包括：无指征用药、药物相互作用和用药方式或途径不当

美国研究

Analysis of Nonformulary Use of PPIs and Excess Drug Cost in a Veterans Affairs Population

长期应用PPI的患者中，**9.7%**的患者没有应用医生处方的PPI，占到PPI总花费的**57.3%**

Proton Pump Inhibitor	Patients n (% Total)	Mean (Median) Units Per Patient	Units Per Year	Cost Per Unit (\$)*	Total PPI Cost (\$)	Excess PPI Cost in \$ (% Total Excess Cost)	Mean Cost Per Patient Per Year (\$)
Formulary							
Omeprazole 20 mg	9,462 (90.3)	378 [360]	3,577,635	0.13	465,093	-	49
Nonformulary							
Pantoprazole 40 mg	731 (7.0)	396 [360]	289,480	0.82	237,374	199,741 (35.0)	325
Lansoprazole 30 mg	163 (1.6)	474 [390]	77,186	3.01	232,330	222,296 (39.0)	1,425
Rabeprazole 20 mg	57 (0.5)	421 [360]	23,970	2.72	65,198	62,082 (10.9)	1,144
Esomeprazole 40 mg	50 (0.5)	427 [360]	21,330	3.14	66,976	64,203 (11.3)	1,340
Lansoprazole 15 mg	13 (0.1)	353 [360]	4,590	3.01	13,816	13,219 (2.3)	1,063
Esomeprazole 20 mg	7 (0.1)	407 [450]	2,850	3.19	9,092	8,721 (1.5)	1,298
Nonformulary subtotal		412.8 [360]	419,406	2.65	624,785	570,262 (100.0)	1,094
Total			3,997,041		1,089,878		

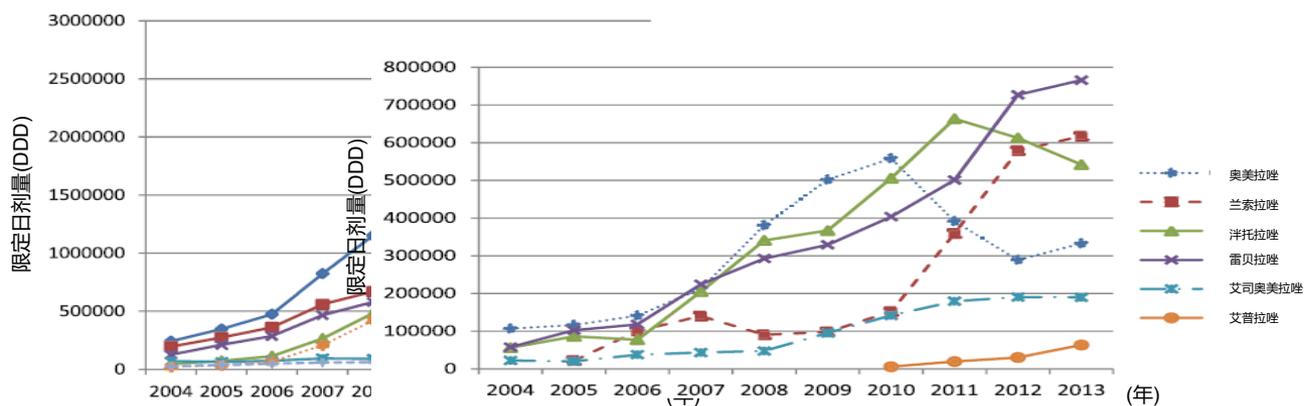
- 一项关于美国在退伍军人事务部(VA)卫生保健系统，纳入10483例长期服用PPI的患者，比较应用医生处方的PPI和不应用医生处方的PPI的花费情况

1. Skalli S, et al. J Pharm Belg. 2015 Jun;(2):20-9.
2. Ajumobi AB, et al. J Manag Care Pharm. 2012 Jan-Feb;18(1):63-7.



PPI处方量在10年内增长10.4倍 国内相关调研

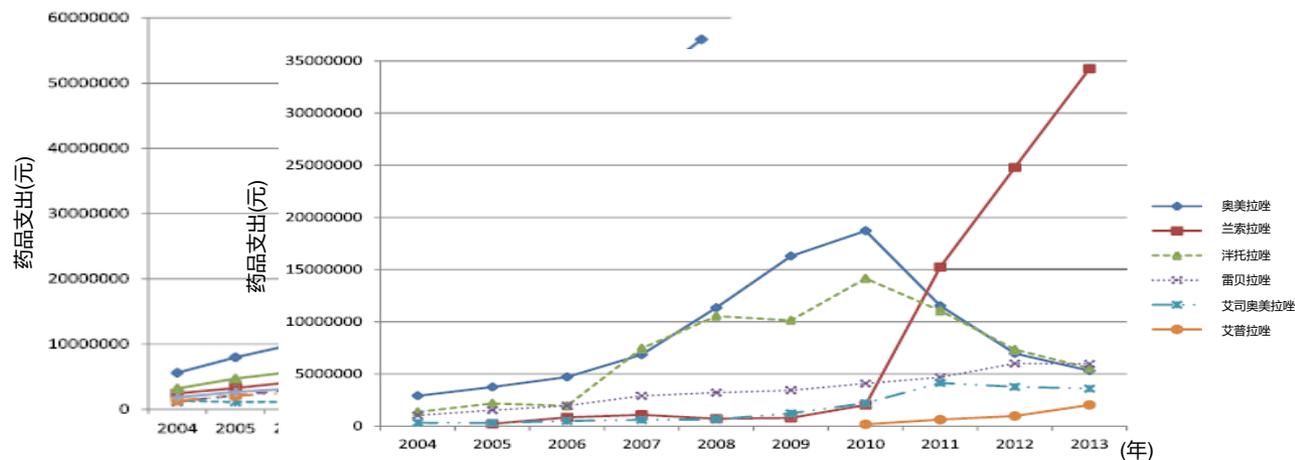
- PPI处方量增长10.4倍，从2004年的24.2万 DDD增长至2013年的251万 DDD，**增长最快的是注射用PPI(15.7倍)，口服仿制药用量的增长速度大于口服原研药**
- 在2004-2013年，所有剂型的PPI用量增长——**兰索拉唑增长28.4倍**、雷贝拉唑增长13.3倍、泮托拉唑增长9.7倍、奥美拉唑增长3.1倍。因2010年7月后，不再采购奥美拉唑仿制药，导致奥美拉唑用量下降



Zeng W, et al. BMC Health Serv Res. 2015 Jan 22;15:11.

PPI支出在10年内增长10.1倍

- PPI支出增长10.1倍，从2004年的560万元增长至2013年的5670万元，且**注射PPI的增长速度高于口服PPI。口服仿制PPI占口服PPI的比例存在差异**，2008年达到最高的80%；注射仿制PPI占注射PPI的比例较稳定，2011年和2013年分别达到90%和91%
- 药品支出中，**增长最多的是兰索拉唑，约160倍**；增长最少的是奥美拉唑，约1.8倍



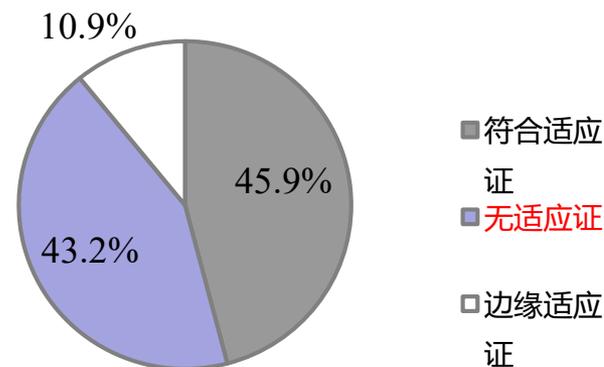
Zeng W, et al. BMC Health Serv Res. 2015 Jan 22;15:11.

PPI不合理用药现象—无适应症

- 一项针对随机某天的1025住院患者的研究，结果发现：46.5%的患者使用PPI药物治疗，但其中仅45.9%的用药完全符合FDA批准的适应症，超过半数的患者为无适应症或边缘适应症应用

FDA批准的PPI药物的适应症	
适应症	批准应用
<ul style="list-style-type: none"> • 消化性溃疡 • 腐蚀食管炎 • Hp • 胃食管反流 • 病理学分泌亢进状态 • 应激性溃疡预防 	<ul style="list-style-type: none"> • 胃/十二指肠溃疡的治疗 • 康复和维持 • 与适当的抗生素联合根除 • 对症治疗 • 卓-艾综合征 • 重症患者

447例使用PPI药物治疗的住院患者的药物使用分布

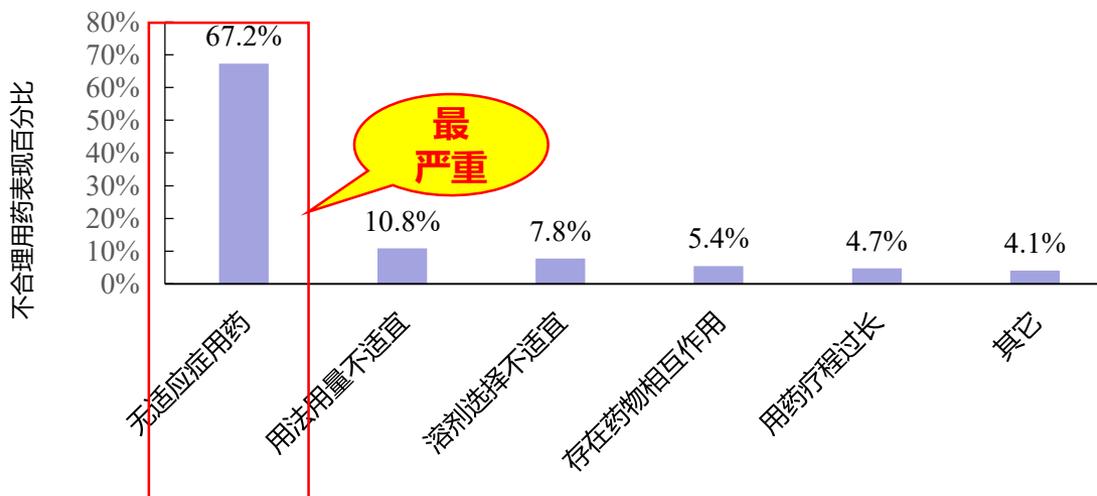


边缘适应症是指无严格的FDA批准适应症，但在一般专家共识中被认为是可以接受的，或是基于美国国家卫生和临床优化研究所（NICE）及美国胃肠病学会（ACG）的指导方针的内容。

Christopher Tze Wei Chia et al. Singapore Med J 2014; 55(7): 363-366

我国PPI药物的不合理应用现象

- 我国一项针对1920例住院患者进行的研究，结果显示：296例未合理*使用PPI药物的患者中，**无适应证用药**最为常见，占**67.23%**；其次为**用法用量不适宜**、溶剂选择不当、存在药物相互作用、用药疗程过长等



*合理用药的评估标准是指依据《处方管理办法》《医院处方点评管理规范(试行)》、第17版《新编药理学》、2010年版《中华人民共和国药典-临床用药须知》、药品说明书、《国家基本药物临床应用指南》、2015年版《应激性溃疡防治专家建议》及其他中华医学会和中华中医药学会等各专业委员会制订的用药指南和诊治标准。

每月从医院信息管理系统(HIS)随机抽取广州市花都区人民医院32个临床科室的住院患者10例，抽取时间为2017年1月至6月，共抽取1920例。统计其PPIs的使用率，对使用了PPIs的住院患者的医嘱进行处方点评，计算其使用PPIs的不合理率，并分析其不合理主要现象及原因。

张拥军等. 中国药业. 2017;26(21):82-84.

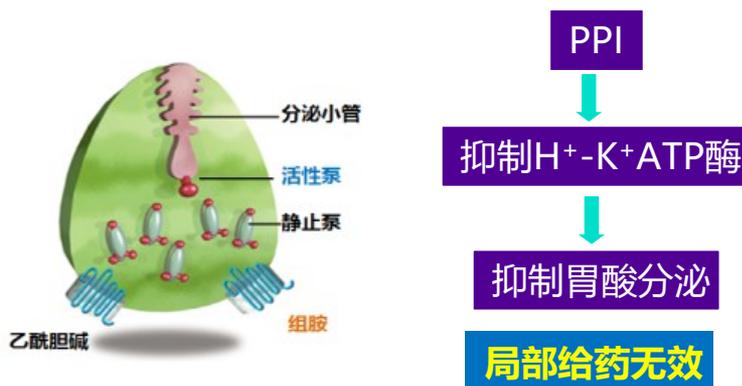


二、质子泵抑制剂概述

- PPI药理及影响因子
- 不同PPI的适应症
- 不同PPI的抑酸比较
- 特殊人群的PPI选择
- PPIs的不良反应及药物间的相互作用

质子泵抑制剂是治疗酸相关消化系统疾病的主要药物

- 质子泵抑制剂主要作用于胃H⁺/K⁺-ATP酶，从而达到抑制胃酸的目的¹
 - PPI药物的疗效与其结构相关，该结构在壁细胞内进行酸性活化，使PPI药物被电离，并与H⁺/K⁺-ATP酶（壁细胞泌酸所需的一种酶）结合，而PPI与质子泵结合则导致泵被灭活，从而用于治疗酸相关消化系统疾病²



与酸相关疾病：

- 消化性溃疡（胃溃疡和十二指肠溃疡）
- 胃食管返流病
- 功能性消化不良
- 幽门螺杆菌感染导致的酸相关性疾疾病
- 上消化道出血

普通片口服 → 无效

注射液静注 → 有效（快）

肠溶片口服 → 有效（慢）

注射液口服 → 无效

1. 李浩等. 世界华人消化杂志. 2014;22(15):2073-2080.

2. Ward RM, Kearns GL. Pediatr Drugs. 2013;15:119-131.

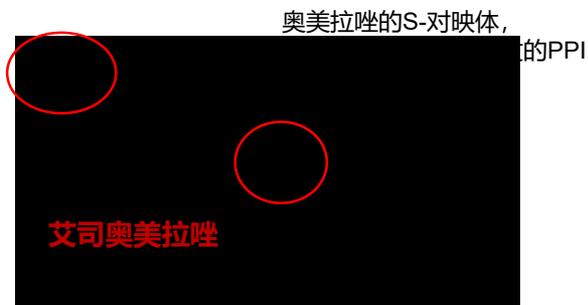


质子泵抑制剂 (PPIs) 是治疗酸相关疾病的最主要的药物。

- 1989 • **奥美拉唑**阿斯利康 (瑞典/英国)
- 1995 • **兰索拉唑**武田 (日本)
- 1997 • **泮托拉唑**百克顿 (德国)
- 1999 • **雷贝拉唑**卫材 (日本)
- 2009 • **艾司奥美拉唑**阿斯利康 (英国)
- 2011 • **艾普拉唑**丽珠 (中国)



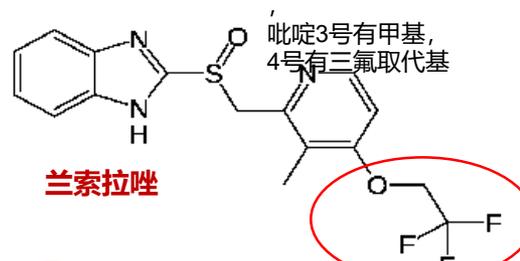
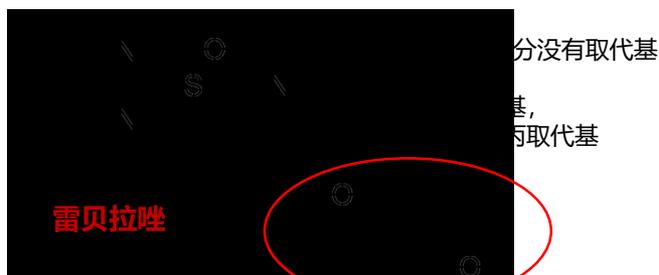
不同PPI的化学结构差异



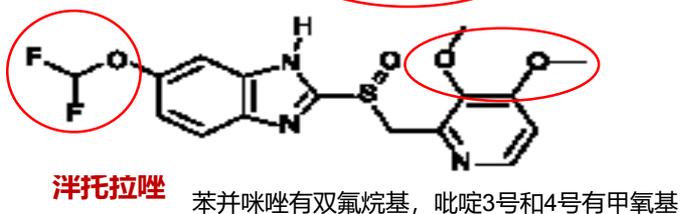
一种单烷氧基吡啶化合物，是S体
(艾司奥美拉唑)和R体的消旋体混合物



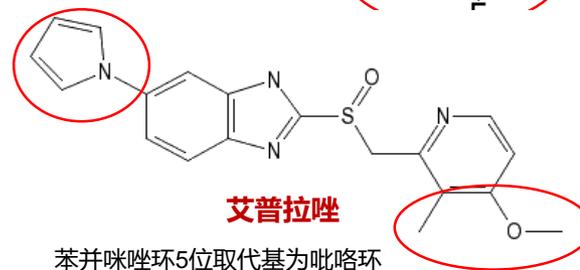
苯并咪唑部分没有取代基



吡啶3号有甲基，
4号有三氟取代基



苯并咪唑有双氟烷基，吡啶3号和4号有甲氧基



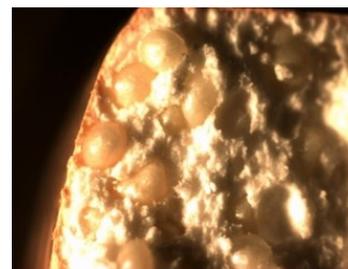
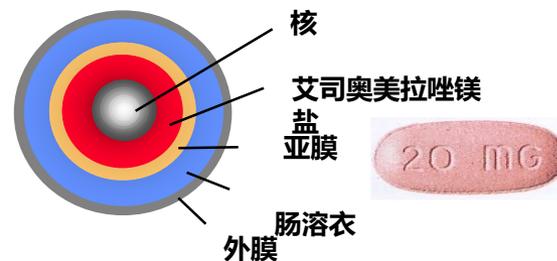
苯并咪唑环5位取代基为吡咯环

PPI作用的影响因素

1. 理化因素

- 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

口服制剂的胃不溶性是关键



电镜下视图
即使药物磨损后，微囊结构仍然保持完整





PPI作用的影响因素

2. 壁细胞功能状态的影响

- PPIs均为短半衰期药物，消除快
- 奥美拉唑对十二指肠溃疡患者的抑酸作用强于健康人
- 餐前 15-30 min用药血药浓度最高
- 晨起服用效果最显著（进食早餐者效果好）
- 最好单独服用（间隔一小时以上）

处于兴奋分泌状态的
壁细胞更易受PPI抑制

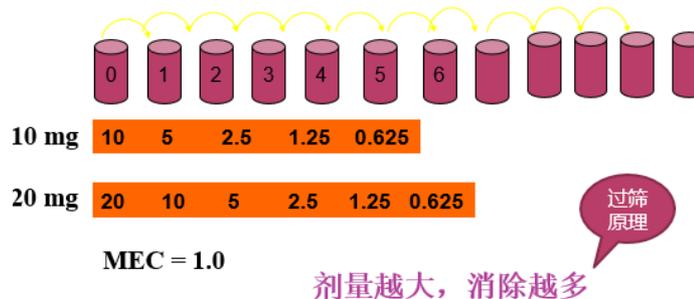


PPI作用的影响因素

3. 给药频度

- 增加给药频度在一定程度上优于增加药量
- 20mg bid > 40 mg qd
- 静滴 > 静推

一级消除动力学（恒比消除）



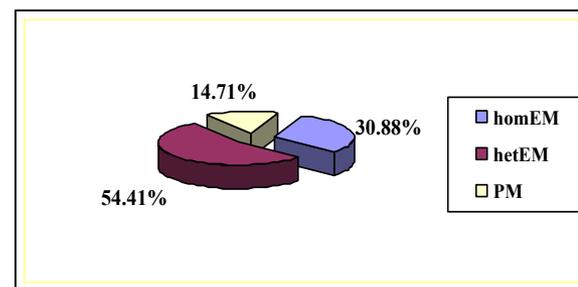
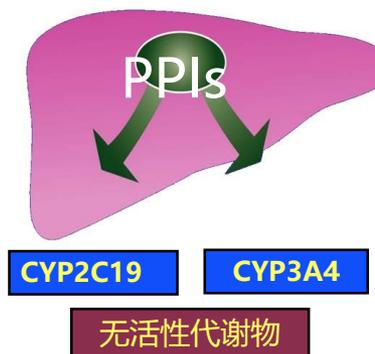
- 是指单位时间内消除的体内药物量与血浆药物浓度成正比，在单位时间内消的药物百分率不变，血浆药物浓度高，单位时间内消除的药物多，血浆药物浓度降低时，单位时间内消除的药物也相应降低

PPI作用的影响因素

4. CYP2C19基因多态性的影响

- CYP2C19*1 (wt): 野生型
- CYP 2C19*2 (m1, 突变型): 外显子5的第681个碱基处单个碱基突变 (G→A)
- CYP2C19*3 (m2, 突变型): 外显子4的第636个碱基处单个碱基突变 (G→A)

$$\begin{array}{ccc}
 \text{PM} & & \text{EM} & & \text{EM} \\
 \text{S} & & \text{S} & & \text{S} \\
 \text{突变纯合子} & < & \text{杂合子} & < & \text{野生型纯合子} \\
 (\text{mut / mut}) & & (\text{wt / mut}) & & (\text{wt / wt})
 \end{array}$$



我国汉族CYP2C19基因型分组的构成比

所有PPIs都必须经过CYP2C19代谢



二、质子泵抑制剂概述

- PPI药理及影响因子
- 不同PPI的适应症
- 不同PPI的抑酸比较
- 特殊人群的PPI选择
- PPIs的不良反应及药物间的相互作用





口服PPI的适应症、禁忌症及用法用量一览

	艾司奥美拉唑	奥美拉唑	雷贝拉唑	兰索拉唑	泮托拉唑	艾普拉唑
适应症	1.胃食管反流病 -反流性食管炎治疗 -已治愈食管炎患者 预防复发的长期治疗-症状控制 2.幽门螺杆菌根除 -与幽门螺杆菌相关的十二指肠 溃疡愈合-防止 与幽门螺杆菌相关溃疡复发 3.NSAIDs相关溃疡 治疗	1.溃疡: -胃、十二指肠溃疡、反流性食管炎 2.根除幽门螺杆菌,及引起的十二指肠溃疡 胃食管反流病烧心和反流的对症治疗; 3.预防非甾体抗炎药引起的胃或十二指肠溃疡 胃十二指肠 糜烂或消化不良 慢性复发性消化溃疡和反流食管炎 长期治疗 4.卓艾综合征	1.胃、十二指肠溃疡、 吻合口溃疡 、反流性食管炎 2.卓-艾综合征 3.辅助用于胃溃疡或十二指肠溃疡患者根除幽门螺杆菌	1.胃、十二指肠溃疡、吻合口溃疡; 2.反流性食管炎、 3.卓-艾综合征 (无幽门螺杆菌根除适应症)	1.胃、十二指肠溃疡; 2.中、重度反流性食管炎; 3.根除幽门螺杆菌,以减少该微生物感染所致的十二指肠溃疡与胃溃疡的复发	1.治疗十二指肠溃疡 (无幽门螺杆菌根除适应症)
禁忌症	已知对本品的任何成份过敏者禁用。 艾司奥美拉唑不可与奈非那韦合用。 (详见药物相互作用)	同艾司奥美拉唑	本品任何成份有药物过敏史的患者。 正在服用硫酸阿扎那韦患者	同雷贝拉唑	潘妥洛克不能用于已知对该药的某种成分过敏的患者。	对艾普拉唑及其它苯并咪唑类化合物过敏者禁用。 肝、肾功能不全者 禁用 。
用法用量	反流性食管炎: 40mg qd; 幽门螺杆菌根除: 20mg bid 胃食管反流病症状控制: 20mg qd	反流性食管炎: 20-60mg qd/bid; 幽门螺杆菌根除: 20mg bid 消化性溃疡: 20mg qd/bid	反流性食管炎: 20mg bid; 幽门螺杆菌根除: 10mg bid 消化性溃疡: 20mg qd	反流性食管炎: 15-30mg qd; 消化性溃疡: 15-30mg qd	反流性食管炎: 40mg qd; 消化性溃疡: 40mg qd; 幽门螺杆菌根除: 40mg bid; 疗程不宜超过8周	十二指肠溃疡: 10mg qd (不可咀嚼)

❖ PPIs是有差别的; 以上资料均采用原研PPIs说明书



针剂PPI的适应症对比

通用名	商品名	适应症
注射用艾司奥美拉唑钠	艾司奥美拉唑 (原研)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 作为当口服疗法不适用时, 胃食管反流病的替代疗法。 2. 用于口服疗法不适用的急性胃或十二指肠溃疡出血的低危患者 (胃镜下 Forrest分级IIc-III)。 3. 用于降低成人胃和十二指肠溃疡出血内镜治疗后再出血风险。
	艾速平 奥一明	<ol style="list-style-type: none"> 1. 作为当口服疗法不适用时, 胃食管反流病的替代疗法。 2. 用于口服疗法不适用的急性胃或十二指肠溃疡出血的低危患者 (胃镜下 Forrest分级IIc-III)。
注射用奥美拉唑钠	奥美拉唑 (原研) 阿克 奥西康	<ol style="list-style-type: none"> 1. 消化性溃疡出血、吻合口溃疡出血。 2. 应激状态时并发的急性胃黏膜损害、非甾体类抗炎药引起的急性胃黏膜损伤。 3. 预防重症疾病 (如脑出血、严重创伤等) 应激状态及胃手术后引起的上消化道出血等。 4. 作为当口服疗法不适用时下例病症的替代疗法: 十二指肠溃疡、胃溃疡、反流性食管炎及Zollinger-Ellison综合征。
	澳谓美、罗润 圣吉、渭洛克	作为当口服疗法不适用时下列病症的替代疗法: 十二指肠溃疡、胃溃疡、反流性食管炎及Zollinger-Ellison综合征
注射用雷贝拉唑钠	澳博平	用于口服疗法不适用的胃、十二指肠溃疡出血
注射用兰索拉唑	奥维加、兰索	用于口服疗法不适用的伴有出血的十二指肠溃疡
	兰川	用于口服疗法不适用的伴有出血的胃、十二指肠溃疡、急性应激溃疡、急性胃黏膜损伤
注射用泮托拉唑钠	潘妥洛克 (奈科明) 潘妥洛克 (武田) 泮立芬	<ol style="list-style-type: none"> 1. 十二指肠溃疡。 2. 胃溃疡。 3. 中、重度反流性食管炎。 4. 十二指肠溃疡、胃溃疡、急性胃黏膜病变、复合性胃溃疡等引起的急性上消化道出血。
	潘妥洛克 (Altana) 韦迪	<ol style="list-style-type: none"> 1. 十二指肠溃疡。 2. 胃溃疡。 3. 中、重度反流性食管炎。 十二指肠溃疡、胃溃疡、急性胃黏膜病变、复合性胃溃疡等急性上消化道出血
	泰美尼克	<ol style="list-style-type: none"> 1. 消化性溃疡出血。 2. 非甾体类抗炎药引起的急性胃黏膜损伤和应激状态下溃疡大出血的发生。 3. 全身麻醉或大手术后以及衰弱昏迷患者防止胃酸反流合并吸入性肺炎。
注射用艾普拉唑钠	壹丽安	消化性溃疡出血



PPI的使用方法 (一)

	剂型	使用方法
艾司奥美拉唑	口服	药片应和液体一起整片吞服，而不应当咀嚼或压碎。除了艾司奥美拉唑（原研），其他PPI均不能掰开使用 1.糜烂性反流性食管炎的治疗，40mg qd 4周。 2.对于食管炎未治愈或持续有症状的患者建议再服药治疗四周。已经治愈的食管炎患者防止复发的长期维持治疗，20mg qd。 3.胃食管反流性疾病(胃食管反流病)的症状控制 20mg qd。 4.与适当的抗菌疗法联合用药根除幽门螺杆菌：20 mg + 阿莫西林1 g + 克拉霉素500 mg，每日2次，共7天。
	针剂	1. 对于不能口服用药的胃食管反流病患者，推荐静脉注射或静脉滴注20-40mg qd。反流性食管炎患者应使用40mg qd；对于反流疾病的症状治疗应使用20mg qd。 2. 对于不能口服用药的Forrest分级IIc-III的急性胃或十二指肠溃疡出血患者，推荐静脉滴注40mg q12h 5天。 3. 用于降低成人胃和十二指肠溃疡出血内镜治疗后再次出血风险。（2018年新批适应症）
奥美拉唑	口服	口服，不可咀嚼。1.消化性溃疡：20mg qd/bid。胃溃疡4-8周，十二指肠溃疡2-4周。2.反流性食管炎：20-60mg qd/bid,疗程4-8周。3.卓-艾综合征：60mg qd。
	针剂	本品应缓慢静脉注射。40mg qd/bid。
雷贝拉唑	口服	A.活动性十二指肠溃疡和活动性良性胃溃疡患者：20mg(2片) qd。 B.侵蚀性或溃疡性的胃-食管返流征患者：20mg qd,疗程为4~8周。 C.胃-食管返流征的长期治疗方案的维持治疗：疗程为12个月，维持治疗量为10mg(1片)或20mg(2片) qd。 D.幽门螺旋杆菌的根治性治疗：与适当的抗生素合用，可根治幽门螺旋杆菌阳性的十二指肠溃疡。 10 mg + 阿莫西林750mg + 克拉霉素200 mg BID，7日；克拉霉素最高剂量为每次400mg*
	针剂	静脉滴注：每次20mg qd/bid，疗程不超过5天

*雷贝拉唑口服根除幽门螺杆菌抗生素使用剂量与临床药品常用规格不一样，注意说明书要求





PPI的使用方法 (二)

	剂型	使用方法
兰索拉唑	口服	口服， 不可咀嚼 ，通常成人口服兰索拉唑片，每日一次，一次1至2片(15-30mg)。十二指肠溃疡，需连续服用4-6周；胃溃疡反流性食管炎、卓-艾综合征，需连续服用6-8周；或遵医嘱。
	针剂	静脉滴注：通常成年人一次30mg，用0.9%氯化钠注射液100ml溶解后，一日2次，推荐静滴时间30分钟，疗程不超过7天。
泮托拉唑	口服	本品不能咀嚼或咬碎 ，应在早餐前1小时配水完整服用。为根除幽门螺杆菌感染而使用联合疗法时，每日第2次服药应在晚餐前进行。联合疗法一般持续7天，此后如症状持续存在，需继续服用泮托拉唑以保证溃疡的完全愈合，用药应遵守治疗胃、十二指肠溃疡的推荐剂量。 通常十二指肠溃疡在2周内愈合，如果2周的疗程不够，可继续延长治疗2周。 胃溃疡和反流性食管炎需要治疗4周。如果疗程不够，可继续延长治疗4周。 由于长期用药的经验有限，疗程不宜超过8周。
	针剂	静脉滴注。一次 40mg，每日 1 ~ 2 次，临用前将 10ml 专用溶剂注入冻干粉小瓶内，将上述溶解后的药液加入 0.9% 氯化钠注射液 100ml 中稀释后供静脉滴注，静脉滴注时间要求 15 ~ 30 分钟内滴完。潘妥洛克溶解和稀释后必须在 3 小时内用完，禁止用其它溶剂或其它药物溶解和稀释。
艾普拉唑	口服	每日晨起空腹吞服(不可咀嚼)，一次10mg，一日一次。疗程为4周。





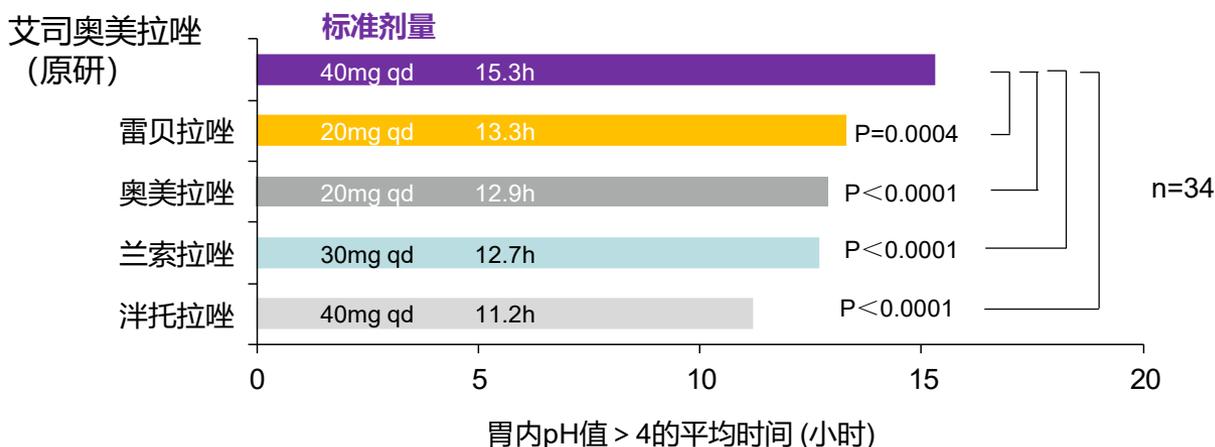
二、质子泵抑制剂概述

- PPI药理及影响因子
- 不同PPI的适应症
- 不同PPI的抑酸比较
- 特殊人群的PPI选择
- PPIs的不良反应及药物间的相互作用





5种PPIs抑酸比较，艾司奥美拉唑（原研） 治疗第5天较其他PPI显著延长胃内pH>4 时间2-4小时



一项发表于2003年，采用五交叉研究设计，提供跨治疗组一致受控条件的药理学对照研究纳入45例患者，最终34例完成试验，随机给予五项序列治疗之一：标准剂量艾司奥美拉唑40mg/日、兰索拉唑30mg/日、奥美拉唑20mg/日、泮托拉唑40mg/日或雷贝拉唑20mg/日，连续治疗各5天，之间间隔至少10天洗脱期，主要药理学终点为PPI治疗第5天24小时期间pH>4时间^{1,2}

1. Miner P, et al. Am J Gastroenterol 2003; 98(12):2616-2620.
2. Miner P, et al. Am J Gastroenterol 2006; 101(2):404-405.

艾司奥美拉唑 (曾用名：埃索美拉唑)



二、质子泵抑制剂概述

- PPI药理及影响因子
- 不同PPI的适应症
- 不同PPI的抑酸比较
- **特殊人群的PPI选择**
- PPIs的不良反应及药物间的相互作用

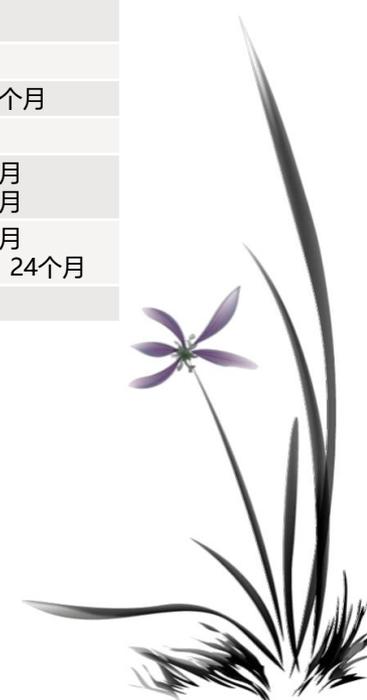




PPI的储藏条件以及有效期

	剂型	储藏条件	有效期
艾司奥美拉唑	口服	艾司奥美拉唑MUPS剂型(原研): 密封, 在30°C以下保存 国产莱美舒®肠溶胶囊: 2-10°C, 冷处保存*	耐信®MUPS: 36个月 莱美舒®肠溶胶囊: 18个月
	针剂	艾司奥美拉唑(原研)粉针剂: 遮光, 密闭, 在30°C以下保存	耐信®粉针剂: 24个月
奥美拉唑	口服	奥美拉唑(原研)肠溶口服制剂: 遮光, 密封, 在干燥处保存 奥克®肠溶胶囊: 遮光、密封。在干燥处保存 奥西康®肠溶片: 遮光, 凉暗处(避光并不超过20°C), 密闭保存	洛赛克®肠溶口服制剂: 36个月 奥克®肠溶胶囊、 奥西康®肠溶片: 24个月
	针剂	奥美拉唑(原研)粉针剂: 密闭, 在暗凉处保存。(避光并不超过20°C); 专用溶媒: 避光, 在15°C-25°C密封保存 奥克®粉针剂: 密闭, 避光, 阴凉干燥处保存 奥西康®粉针剂: 密闭, 在暗凉处(避光并不超过20°C)保存	洛赛克®粉针剂: 24个月 奥克®、奥西康®粉针剂: 24个月
雷贝拉唑	口服	波利特®肠溶片: 遮光, 密闭, 25°C以下保存 济诺®肠溶胶囊: 密封避光, 在阴凉干燥处保存 瑞波特®肠溶片: 避光, 密闭阴凉处(不超过20°C)保存	波利特®肠溶片: 36个月 济诺®肠溶胶囊: 18个月 瑞波特®肠溶片: 24个月
	针剂	澳博平®粉针剂: 密闭, 阴凉(不超过20°C干燥处保存)	澳博平®粉针剂: 18个月
兰索拉唑	口服	达克普隆®肠溶胶囊: 遮光, 密封干燥处保存	达克普隆®肠溶胶囊: 36个月
	针剂	奥维加®粉针剂: 遮光, 密闭保存	奥维加®粉针剂: 24个月
泮托拉唑	口服	潘妥洛克®肠溶片: 30°C以下存放 泮立苏®肠溶胶囊: 遮光、密封, 在凉暗处保存	潘妥洛克®肠溶片: 36个月 泮立苏®肠溶胶囊: 36个月
	针剂	潘妥洛克®粉针剂: 密闭, 遮光保存 泮立苏®、韦迪®粉针剂: 遮光, 密闭, 在阴凉处(不超过20°C)保存	潘妥洛克®粉针剂: 24个月 泮立苏®、韦迪®粉针剂: 24个月
艾普拉唑	口服	壹丽安®肠溶片: 遮光、密封, 在阴凉处(不超过20°C)保存	壹丽安®肠溶片: 36个月

❖ 国产艾司奥美拉唑由于需要冷藏, 临床及药房需要告知患者





艾司奥美拉唑与其他PPI的特殊人群用药

所有PPIs哺乳期禁用

	剂型	肾功能损害	肝功能损害	儿童	老年患者	妊娠安全等级
艾司奥美拉唑	口服	无需调整剂量	轻-中度肝功能损害患者无需调整剂量，严重肝功能损害的患者使用最大剂量不应超过20mg	因没有相关的数据，儿童不应使用	无需调整剂量	B (无胚胎致畸性或危害。有限的人类妊娠数据)
	针剂					
奥美拉唑	口服	慎用	慎用	儿童使用经验有限	慎用	C (动物胚胎毒性。人体个案报道提示类似结果)
	针剂	无需调整剂量	慎用，酌情减量	目前尚无儿童使用本品的经验	无需调整剂量	
雷贝拉唑	口服	-	肝功能障碍患者慎用	尚缺乏儿童临床用药经验和安全性研究资料，不推荐使用	慎用	B
	针剂	-	慎用	安全、有效性尚未确立，不推荐使用	慎用	
兰索拉唑	口服	每日一次，口服15mg	每日一次，口服15mg	对儿童用药的安全性尚未确立	慎用，如从较低剂量开始	B
	针剂	无需调整剂量	严重肝功能损伤患者静脉给药剂量应减少	安全性尚未确定，尚无使用经验	慎用	
泮托拉唑	口服	每日泮托拉唑的剂量一般不应超过40mg	严重肝功能受损的患者剂量应减少至隔日1片(40mg泮托拉唑肠溶片)	目前尚无儿童用药经验	每日泮托拉唑的剂量一般不应超过40mg	B
	针剂	无需调整剂量	慎用，酌情减量	尚无儿童用药经验	每日剂量不应超过40mg	
艾普拉唑	口服	肾功能不全者禁用	肝功能不全者禁用	目前尚无儿童临床试验资料；婴幼儿禁用	慎用	未见报道

急性出血患者： 艾司奥美拉唑（原研）80+8方案的使用方法



80mg推注剂量

将两瓶40mg剂量分别溶解于5mL的配置溶液中，再将上述浓度为8mg/mL配置溶液稀释在100mL的0.9%氯化钠溶液中，静脉注射给药30分钟



8mg/h剂量

将上述经0.9%氯化钠溶液稀释好的溶液，按8mg/h持续静脉给药71.5小时

1. 注射用艾司奥美拉唑钠(耐信)说明书.

艾司奥美拉唑(曾用名: 埃索美拉唑)



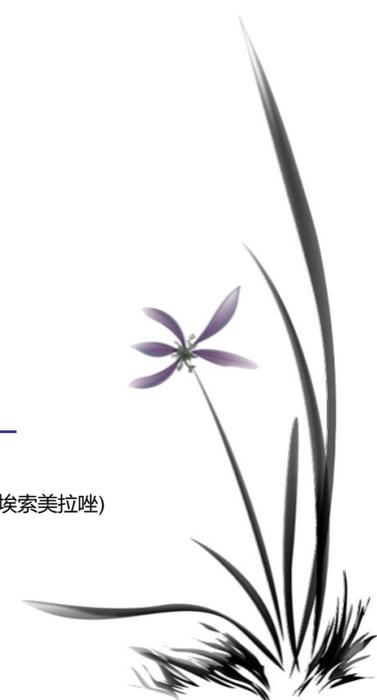
艾司奥美拉唑（原研）获批目前中国唯一大剂量治疗消化性溃疡的适应症

PPI	剂型		获批剂量	
	静推	静滴	常规剂量	大剂量 (80mg静推+8mg/h持续静滴)
艾司奥美拉唑 (原研)	✓	✓	每次40mg 每日2次	✓
奥美拉唑	√	√	每次40mg 每日1-2次	×
泮托拉唑	√	√	每次40mg 每日1-2次	×
兰索拉唑	×	√	每次30mg 每日1-2次	×
雷贝拉唑	×	√	每次20mg 每日1-2次	×
艾普拉唑	×	√	起始剂量20mg 每次10mg 每日1次	×

1. 注射用艾司奥美拉唑钠(耐信)说明书.
2. 注射用奥美拉唑钠-供静脉滴注说明书.
3. 注射用奥美拉唑钠-供静脉注射说明书.
4. 注射用泮托拉唑说明书.

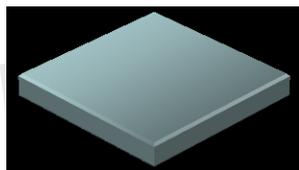
5. 注射用兰索拉唑说明书.
6. 注射用雷贝拉唑钠说明书.
7. 注射用艾普拉唑

艾司奥美拉唑(曾用名: 埃索美拉唑)

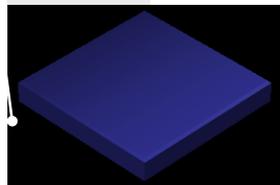


影响PPI 临床疗效的决定因素

抑酸持续时间 而不是瞬间抑酸强度



快速升高胃内pH，并**维持**

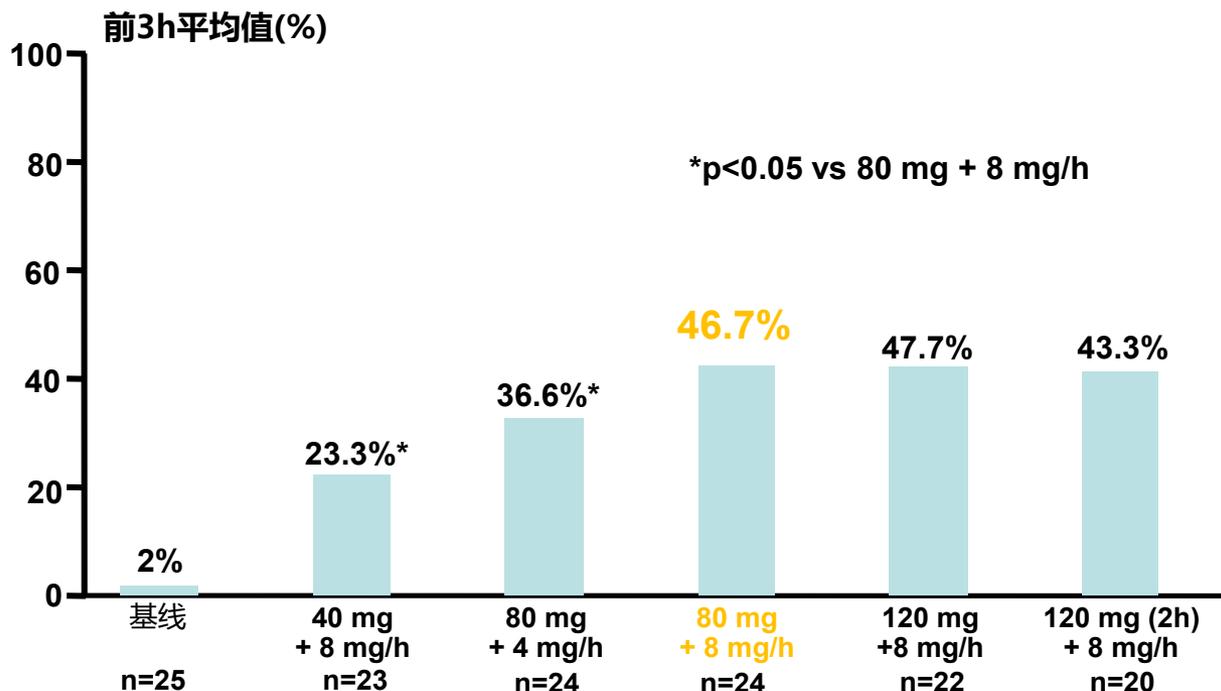


长期**维持稳定**的胃内pH

80mg首剂迅速提高血药浓度，最大限度结合活性质子泵
维持8mg/小时，持续捕获活化质子泵



前3小时pH>6的时间比例80+8方案最优



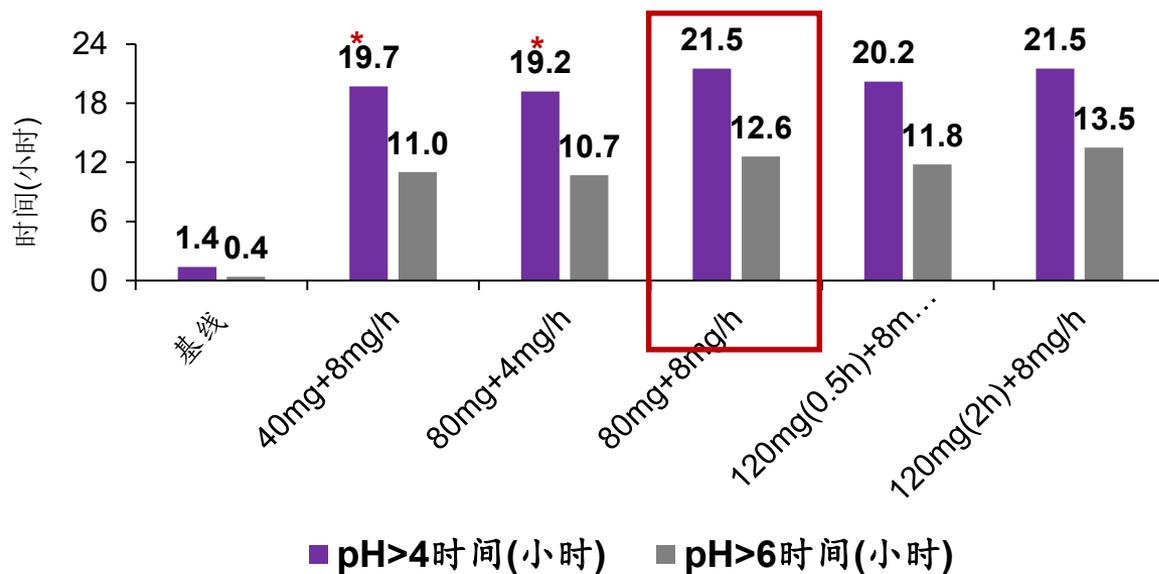
该研究在健康志愿者中进行，疾病状态下理论上抑酸效应更强

Röhss K, et al. Intl J Clin Pharm Ther 2007;45:345-54



艾司奥美拉唑808方案提供最优24h胃内pH管理

- 健康志愿者中，艾司奥美拉唑80mg+8mg/h剂量方案的pH>4及pH>6时间长达21.5h及12.6h，其抑酸效果较低剂量方案更具优势，且与高剂量方案无显著差异



*与80mg+8mg/h相比, $p < 0.05$

Röhss K, et al. Int J Clin Pharmacol Ther 2007; 45(6):345-54.

艾司奥美拉唑 (曾用名: 埃索美拉唑)

不同PPI静脉给药后胃内PH 值

- 幽门螺杆菌阴性的健康志愿者
- 24 h 静脉输注

	n	24-h pH中位值	pH>6的时间% (0-24 h)
艾司奥美拉唑 80 mg + 8 mg/h¹		25	5.8
泮托拉唑 80 mg + 8 mg/h ²		36	5.0
兰索拉唑 90 mg + 6 mg/h ²		36	5.4

52%

23-28%

39%

¹Röhss K, et al. Intl J Clin Pharm Ther 2007;45:345-54; ²Metz DC, et al. Aliment Pharmacol Ther 2006;23:985-95



8mg/h的持续输注对PPI的稳定性有较高需求

- 80+8方案首剂80mg静注后需8mg/h长时间维持，输注时间长达5h

兰索拉唑
需4-6h内应用

- 目前国内的兰索拉唑产品尚**不能满足持续输注的要求**
- 兰索拉唑30mg与100ml生理盐水配伍后建议**4h内或6h内**用完

泮托拉唑
国产需3-4h应用

- **国产**大部分产品要求配制后在**4h内**用完，部分要求**3h内**用完，**持续输注稳定性难以保障**

雷贝拉唑
需4h内应用

- 由于稳定性的问题，雷贝拉唑不宜在高温下配制、放置，国产的产品要求配置好在**4h内**使用，**不能满足持续输注的要求**

艾司奥美拉唑
配置后12h内应用

- **原研的艾司奥美拉唑（耐信®）**可用于静脉注射及与生理盐水100ml配伍后静脉滴注，配制后在**30°C 12h内**使用，足以满足“80mg+8mg/h”的要求

1. 罗一冲, 等. 中国医院用药评价与分析 2014; 14(3): 286-288.
2. 刘留成, 等. 中国药师 2009; 12(1): 75-77.





PPIs 针剂配置

考虑因素：时间、过滤器，静滴、静推方法

	配置后 最长存放时间	特殊人群使用注意事项	
		轻至中度 肾功能损害 患者	老年患者
艾司奥美拉唑（原研） 针剂 ¹	12小时	无需调整剂量*	
泮托拉唑针剂 （国产） ^{3,4}	4小时	慎用	无需调整剂量
泮托拉唑针剂 （进口） ⁵	—	每日剂量不超过40mg	

	给药方法及使用指导	特殊人群使用注意事项	
		轻至中度 肾功能损害 患者	老年患者
艾司奥美拉唑（原研） 针剂	无需过滤，静滴、静推均可	无需调整剂量*	
兰索拉唑针剂 （国产）	必须过滤，不可静推 [#]	无需调整剂量	慎用

#兰索拉唑过滤器孔径为1.2um

1. 艾司奥美拉唑（原研）针剂说明书[Nexium IV 2015-12-01]. 2. 兰索拉唑针剂(国产)说明书.
3. 泮托拉唑针剂(国产)说明书(1). 4. 泮托拉唑针剂(国产)说明书(2). 5. 泮托拉唑针剂(进口)说明书.





二、质子泵抑制剂概述

- PPI药理及影响因子
- 不同PPI的适应症
- 不同PPI的抑酸比较
- 特殊人群的PPI选择
- PPIs的不良反应及药物间的相互作用



PPIs的不良反应

常见

- 消化系统（腹痛、腹泻、便秘、消化不良、恶心、肠道菌群紊乱）
- 中枢神经系统：头疼、头晕
- 泌尿、内分泌、造血等

长期应用（≥1年）

- 胃嗜铬细胞增生和类癌形成
- 血清铁、VitB12和白细胞等下降。
- 髌骨骨折

严重和新的

- 横纹肌溶解
- 致幻觉





PPIS长期使用、不合理用药的不良反应

1) 肠道感染

- 胃酸对经口摄入的酸敏感细菌如沙门菌、艰难梭菌等的杀灭非常重要
- PPI的应用会造成宿主防御能力降低、肠道细菌过度生长，可能是增加肠道感染风险的主要原因。

2) 呼吸道感染

胃内pH值升高引起口咽部正常菌群发生变化，导致细菌的胃内定植增加。

3) 腹腔感染

PPI的应用可以引起胃肠道细菌的过度生长，在肠道通透性改变的肝硬化患者中使细菌及内毒素易位更加容易。





PPIS长期使用、不合理用药的不良反应

4) 微量元素及维生素吸收障碍

PPI影响机体对钙离子的吸收，可提高骨质疏松和骨折的发生率。可能引起严重的低镁血症以及维生素B12及铁离子的吸收。

5) 消化道肿瘤

长期应用PPI可以引起胃泌素分泌增多，而胃泌素对类上皮细胞有促进生长的作用，可能增加正常细胞的突变及肿瘤组织的增殖

6) 心血管事件

氯吡格雷与PPI合用时可能会增加患者心血管不良事件发生的风险

7) PPI依赖

PPI依赖指使用PPI后撤药可引起酸反跳，给PPI治疗的终止带来困难



耐信® 针剂简明处方资料



药品名称

通用名称：注射用艾司奥美拉唑钠
英文名称：Esomeprazole Sodium for Injection
汉语拼音：Zhusheyong Aisi ao'meilazuona
曾用名：注射用埃索美拉唑钠

适应症

1. 作为当口服疗法不适用时，胃食管反流病的替代疗法。
2. 用于口服疗法不适用的急性胃或十二指肠溃疡出血的低危患者(胃镜下Forrest分级IIc-III)。
3. 用于降低成人胃和十二指肠溃疡出血内镜治疗后再出血风险。

规格

40mg(按C₁₇H₁₉N₃O₃S计)

用法用量

1. 对于不能口服用药的胃食管反流病患者，推荐每日1次静脉注射或静脉滴注本品20~40mg。反流性食管炎患者应使用40mg，每日1次；对于反流疾病的症状治疗应使用20mg，每日1次。本品通常应短期用药(不超过7天)，一旦可能，就应转为口服治疗。
2. 对于不能口服用药的Forrest分级IIc-III的急性胃或十二指肠溃疡出血患者，推荐静脉滴注本品40mg，每12小时一次，用药5天。
3. 降低成人胃和十二指肠溃疡出血内镜治疗后72小时内再出血风险。
经内镜治疗胃及十二指肠溃疡急性出血后，应给予患者80mg艾司奥美拉唑静脉注射，持续时间30分钟，然后持续静脉滴注8mg/h 71.5小时。
静脉治疗期结束后应进行口服抑酸治疗。

给药方法

静脉注射用

40mg剂量：溶解于 5ml 的配置溶液（8mg/ml），静脉注射时间应至少在3分钟以上。
20mg剂量：2.5ml即一半的配置溶液（8mg/ml），静脉注射时间应至少在3分钟以上，剩余的溶液应作丢弃处理。

静脉滴注用

40mg剂量：将上述配置溶液稀释至终体积50mL，静脉滴注时间应在10—30分钟
20mg剂量：将上述配置溶液稀释至终体积50mL，静脉滴注25mL即一半，滴注时间应在10—30分钟，剩余的溶液应作丢弃处理。
80mg推注剂量：将两瓶40mg剂量分别溶解于5mL的配置溶液中，再将上述浓度为8mg/mL配置溶液稀释在100mL的0.9%氯化钠溶液中，静脉注射给药30分钟。
8mg/h剂量：将上述经0.9%氯化钠溶液稀释好的溶液，按8mg/h持续静脉给药71.5小时。

使用指导

注射液的制备是通过加入5ml的0.9%氯化钠溶液至本品小瓶中供静脉注射使用。
滴注液的制备是通过将本品1支溶解至0.9%氯化钠溶液100ml，供静脉滴注使用。
配制后的注射用或滴注用液体均是无色至极微黄色的澄清溶液，应在12小时内使用，保存在30℃以下。从微生物学的角度考虑最好立即使用。

禁忌

1. 已知对艾司奥美拉唑、其它苯并咪唑类化合物或本品的任何其他成份过敏者禁用。
2. 本品禁止与奈非那韦(nelfinavir)联合使用；不推荐与阿扎那韦(atazanavir)、沙奎那韦联合使用(见【药物相互作用】)。

不良反应

常见不良反应为腹痛、便秘、腹泻、腹胀、恶心呕吐、头痛、给药部位反应等(详见说明书)。

注意事项

1. 当病人被怀疑患有胃溃疡或已患有胃溃疡时，如果出现异常症状(如明显的非有意识的体重减轻、反复呕吐、吞咽困难、呕血或黑便)，应排除恶性肿瘤的可能。因为使用本品治疗可减轻症状，延误诊断。
2. 肾功能损害的患者无需调整剂量。由于严重肾功能不全的患者使用本品的经验有限，治疗时应慎重(见【药代动力学】)。
3. 对驾驶和使用机器能力的影响：尚未观察到这方面的影响。
4. 消化性溃疡出血内镜止血后应用高剂量艾司奥美拉唑时，肝功能受损患者80mg静脉推注剂量不需调整，伴有轻至中度肝损害(Child-Pugh A和B级)，最大持续滴注速度不超过6mg/h；伴有重度肝损害患者(Child-Pugh C级)最大持续滴注速度不超过4mg/h。治疗成人GERD时，轻至中度肝损害的患者无需调整剂量。严重肝损害的患者每日剂量不应超过20mg(见【药代动力学】)。

(仅供医药专业人士参考 详细资料备索)

批准文号

国药准字 H20093314



PPIs的药物相互作用

1. 抑制胃酸分泌，胃内pH值发生变化，影响其他药物吸收。

- 如奥美拉唑20mg po qd + 琥珀酸亚铁0.2g po tid
- 奥美拉唑20mg po qd + 多潘立酮10mg po tid

2. 主要通过CYP450酶代谢，影响其他药物的代谢。

- 如奥美拉唑与氯吡格雷的相互作用
- CYP2C19抑制剂中，PPIs效果由强至弱排泄依次为：奥美拉唑 > 兰索拉唑 > 艾司美拉唑 > 泮托拉唑 > 雷贝拉唑。





PPI为什么使氯吡格雷减效?



1. 氯吡格雷为一前体药物,必须经CYP2C19代谢才能活化
2. PPI既是CYP2C19的底物,又是CYP2C19的强效抑制剂,同服可抑制其生物转换为有活性的代谢物;
3. PPI与氯吡格雷同服,因OMP也是CYP2C19的底物可发生竞争性消耗CYP2C19,同时抑制CYP2C19,大大减少了氯吡格雷代谢转化为活性产物
4. 如患者的CYP2C19为基因多态型如 CYP2C19*2, 其表型药酶活性很低、甚至无活性,称为PM型,氯吡格雷很难活化,从而不能发挥抑制血小板的功能;



氯吡格雷的胃肠道反应

1. 本品亦可抑制胃肠黏膜的血小板生长因子PDGF和血管内皮生长因子VEGF等,故长期服用可致胃肠道溃疡;一项纳入2777例上消化道出血患者和5532例正常人对比,发现服用氯吡格雷75mg/d者上消化道出血风险校正后RR为2.8;(95%CI1.9~4.2);服用阿司匹林100mg/d者为2.7 ;(95%CI2.0~3.6);
2. 根据美国心脏协会, 美国胃肠病学学院和美国心脏病学院的建议, 所有心脏病发作后接受阿司匹林治疗的60岁以上的病人都应服用质子泵抑制剂, 以防止胃出血。由于心脏病发作后, 氯吡格雷和阿司匹林往往一起使用, 因此,全世界数百万患者都同时服用质子泵抑制剂与氯吡格雷。研究者们估计, 考虑到心脏病发作后接触的各种药物, 约有5%~15%的服用氯吡格雷的早期住院的心梗患者, 可能遇到这种因药物相互作用导致的不良后果。由于质子泵抑制剂的普遍使用, 每年导致成千上万例的额外的心梗复发。研究者们表示, 其实, 服用氯吡格雷的患者需要接受质子泵抑制剂治疗时, 只需选择性服用泮托拉唑, 所有这一切是可以避免的。





氯吡格雷/阿司匹林/PPIs联用问题

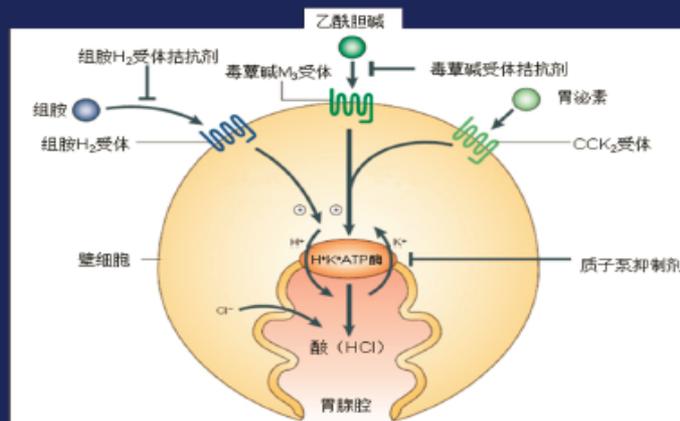
1. In the MATCH trial, aspirin with clopidogrel was no more effective than clopidogrel alone in preventing vascular events after ischaemic stroke or TIA (16% vs 17%), but caused more life-threatening bleeding (3% vs. 1%)
2. 美国心脏协会，美国胃肠病学学院和美国心脏病学院的建议，所有心脏病发作后接受治疗的60岁以上的病人都应服用质子泵抑制剂，以防止胃出血。



PPIs与H2RA

PPI能否与H2RA协同使用?

- PPI对pH值的依赖性很强，基于稳定性考虑，禁止与其他溶剂或药物溶解和稀释。配制的溶液不能与其他药物混合或在同一注射器中合用。
- H2RA作用于泌酸机制的上游，若使用了H2RA的同时使用PPI，会导致PPI无法起效。若使用了H2RA，至少应间隔6小时以上再使用PPI。



Olbe L, et al. Nat Rev Drug Discov. 2003; 2(2): 132-139





三、合理化用药的指导原则

➤ PPI在不同疾病、科室的管理





PPI IV目前应用的主要领域

2015年医院处方分析合作项目数据库

	注射剂处方数	占比
各器官肿瘤	472270	35.8%
剩余(未分类)	225970	17.2%
肿瘤化疗	83799	6.4%
心脑血管病	61672	4.7%
外伤多发伤骨折	49264	3.7%
其他占位囊肿	45990	3.5%
冠心病	37985	2.9%
呼吸道感染	35471	2.7%
消化道出血	33081	2.5%
胃炎	30973	2.4%
胆囊疾患	30667	2.3%
肝占位	30261	2.3%
腹痛	28337	2.2%
免疫系统疾病	20897	1.6%
器官功能衰竭	16609	1.3%
胰腺炎	15729	1.2%
高血压	12326	0.9%



■ 消化道出血



■ 应激性黏膜病变



■ 化疗止吐

协和处方数据库 2017



不同酸相关疾病的抑酸需求

治疗目的	最适胃内pH值	pH值维持时间
胃溃疡	pH>3	12h 以上
十二指肠溃疡	pH>3	18h 以上
胃食管反流病	pH>4	18h 以上
预防应激性黏膜病变	pH>4	12h 以上
根除幽门螺杆菌	pH>5	18h 以上
上消化道出血	pH>6	20h 以上

1. 李瑜元. 中华消化杂志, 2001, 21(11):645-646.
2. 中华消化杂志编委会. 中华消化杂志, 2016, 36(8):508-513.



基于大量循证依据的指南为选择适当剂型提供推荐方案

口服PPI药物的适应人群					
消化性溃疡 ¹	根除幽门螺杆菌 ²⁻³	胃食管反流病 ⁴	功能性消化不良 ⁵	应激性溃疡的预防 ⁶	NASIDs相关消化道性溃疡 ⁷
治疗时通常采用标准剂量的PPIs, 每日1次, 早餐前0.5 h 口服给药	口服PPI药物	口服PPIs 是胃食管反流病 治疗的首选药物	口服PPI是经验性治疗的首选药物	术前预防: 口服PPI药物	首选PPI药物

针剂PPI药物的适应人群		
非静脉曲张性上消化道出血 ⁸	应激性溃疡的治疗 ⁶	说明书标明的疾病诊断且有禁食医嘱或吞咽困难的患者 ⁹
• 静脉给予PPI药物治疗	• 首选PPI针剂, 推荐疗程为4-6周	• 选择PPI针剂治疗

1. 中华消化杂志编委会. 中华消化杂志. 2016. 36(8): 508-513. 2. Malfertheiner P et al. Gut. 2017;66(1): 6-30 3. 中华消化杂志. 2012. 32(10): 655-661.
 4. 中华医学会消化病学分会. 中华消化杂志. 2014. (10): 649-661. 5. 中华消化杂志. 2016. 36(4): 217-229. 6. 中华医学杂志. 2015. 95(20): 1555-1557.
 7. 中华内科杂志. 2017. 56(1): 81-85. 8. 中华消化杂志. 2015. 35(12): 793-798. 9. 国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录 (2017年版)





酸相关疾病国内外权威指南

酸相关疾病	国家/组织	年份	指南/共识名称
消化性溃疡	中国	2016	消化性溃疡诊断与治疗规范 ¹
	日本	2015	JSGE循证临床实践指南：消化性溃疡 ²
幽门螺杆菌感染	中国	2017	第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告 ³
	美国	2017	ACG临床指南：幽门螺杆菌感染的治疗 ⁴
	欧洲	2016	马斯特里赫特V/佛罗伦萨共识报告：幽门螺杆菌感染的管理 ⁵
胃食管反流病	中国	2014	中国胃食管反流病专家共识意见 ⁶
	美国	2013	ACG胃食管反流病诊断和治疗指南 ⁷
	WGO	2015	WGO全球指南：胃食管反流病 ⁸
消化道出血	中国	2015	急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识 ⁹
	欧洲	2015	ESGE指南：非静脉曲张性上消化道出血的诊断和管理 ¹⁰

1. 中华消化杂志编委会. 中华消化杂志, 2016, 36(8).
2. Satoh K, et al. J Gastroenterol. 2016 Mar;51(3):177-94
3. 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组, 等. 中华消化杂志, 2017,37(06): 364-378.
4. Chey WD, et al. Am J Gastroenterol. 2017 Feb;112(2):212-239.
5. Malfertheiner P, et al. Gut. 2017 Jan;66(1):6-30.
6. 中华医学会消化病学分会. 中华消化杂志, 2014,34(10):649-661
7. Phillip O, et al. Am J Gastroenterol 2013; 108:308 – 328
8. Global Perspective on Gastroesophageal Reflux Disease (Update October 2015)
9. 中国医师协会急诊医师分会. 中国急救医学, 2015(10):865-873.
10. Gralnek IM, et al. Endoscopy. 2015 Oct;47(10):a1-46.





指南或规范

湖南省质子泵抑制剂的临床应用指导原则（试行）

关键词：质子泵抑制剂；临床应用；指导原则

中图分类号：R96

文献标识码：A

文章编号：1672-2981(2016)07-0673-11

doi:10.7539/j.issn.1672-2981.2016.07.001

质子泵抑制剂（proton pump inhibitor, PPI）是目前医院应用最为广泛的药物之一，我国有研究报道，PPI 在医院消化系统用药约占 75.5% 的份额，PPI 的用药频度呈快速上升趋势，尤其在外科领域使用量增长迅速。

伴随着 PPI 的长期、大量应用，以及应用人群的不断扩大，一些新的严重的不良反应逐步被发现。目前有关 PPI 的不良反报道包括胃肠道症状、肝肾毒性、神经系统症状、内分泌紊乱、皮肤过敏、视觉障碍等，近年 PPI 相关的新的不良反应报道甚多，如氯吡格雷抵抗，镁含量低导致腿部痉挛、心律失常、癫痫发作的风险增大，骨质疏松性骨折的风险增大，可能会导致新生儿心脏缺陷等，特别是美国 FDA 所发布 PPI 的使用可能会增加难辨梭状芽孢杆菌相关性腹泻风险的预警，同时许多相关的国内外医学文献也表明 PPI 的使用与难辨梭状芽孢杆菌相关性腹泻存在一定的相关性，无疑给 PPI 临床用药带来了新的问题与挑战。

众多专家认为 PPI 治疗的风险源起用药不规范，其中主要表现在超适应证给药和超疗程用药，有研究报道



湖南省人民医院药学部

黄艾平

百度文库 hnsryhap



微信公众号：药学在临床

谢谢

