

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2019.04.021

· 综述 ·

质子泵抑制剂在儿科治疗中的应用

涂小琼, 许东航 (浙江大学医学院附属第二医院, 浙江杭州 310009)

[中图分类号] R975

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2019)04-0064-03

Proton Pump Inhibitors in Pediatrics

Tu Xiaoqiong, Xu Donghang (The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Zhejiang Hangzhou 310009)

质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)是一类作用于 H^+-K^+-ATP 酶的强效抑酸药, 当前已成为反流性食管炎(GERD)、幽门螺杆菌感染的经典治疗药物, 亦被广泛用于儿童胃溃疡、GERD 和幽门螺杆菌感染的治疗^[1]。但 PPIs 的国内说明书均未规定可用于儿童患者, PPIs 用于儿童患者属于超说明书用药现象; 另一方面, FDA 药物说明书中提示, 不同 PPIs 在不同年龄段的儿童中其适用性不同。为此, 本文拟从 PPIs 在儿科患者中的药代动力学、PPIs 基因多态性、年龄对 PPIs 药代动力学的影响、剂量对儿童使用 PPIs 的影响、给药注意事项、长期使用安全性及超说明书使用等方面来综述 PPIs 在儿科治疗中的应用, 并提出我们的建议供参考。

1 PPIs 在儿科患者中的药代动力学

PPIs 中的奥美拉唑和兰索拉唑应用于 1 岁以上儿童的文献相对较多, 而泮托拉唑、雷贝拉唑和艾司奥美拉唑用于儿童的文献较少^[3]。常用一室模型描述 PPIs 在儿童中的药代动力学特征, 但由于低龄儿童的研究数据不全, 特别是国内的研究以及 PPIs 在儿童中与成人一样存在个体间变异性, 因此需关注儿童患者中使用 PPIs 的药代动力学^[3]。

1.1 吸收

儿童与成人口服 PPIs 的吸收过程相似, 但需注意 PPIs 在酸中不稳定, 所以 PPIs 制剂常采用肠溶包衣方式, 允许药物在 pH>6 才释放。而当儿童给药时, 由于按体质量分剂量给药时, 需将肠溶片掰开或肠溶胶囊除去, 会导致 PPIs 与胃酸接触而失活^[3]。目前国内尚无 PPIs 的液体配方上市, 但已有相关液体制剂的专利文献^[4]。

PPIs 的生物利用度受食物摄入影响: 食物刺激质子泵活化, 摄入食物时 PPIs 血药浓度高从而导致有效的酸抑制。考虑到 PPIs 餐前给药后到全身吸收的时间约 30~60 min, 因此将给药和食物摄入时间间隔太久可导致 PPIs 药效下降^[2]。

1.2 分布

PPIs 具有较高的血浆蛋白结合率(>95%), 有 2 项

研究评估了儿童奥美拉唑的表观分布容积(Vd)。Jacqz-Aigrain E 等^[5]研究表明, 静脉给予多剂量奥美拉唑的平均 Vd 为 0.4 L/kg, 与成人相似; 而另一项研究发现, 23 例儿童口服单剂量奥美拉唑后其平均 Vd 高达 2.6 L/kg^[6]。这可能是由于单次口服奥美拉唑的生物利用度较多次给药低所致^[3]。

1.3 代谢

和成人一样, 儿童 1 h 即可快速代谢 PPIs。目前认为, 奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑和艾司奥美拉唑主要通过肝脏的 CYP2C19 和 CYP3A4 代谢, 而雷贝拉唑可能还包括非酶途径代谢; 艾司奥美拉唑受 CYP2C19 基因多态性的影响较奥美拉唑明显减少^[7]。因此, 其他通过 CYP2C19 和 CYP3A4 代谢途径的药物与 PPIs 联合用药时可在临床上产生相互作用。不同的 PPIs 对 CYP2C19 的竞争性抑制作用不同, 体外实验发现兰索拉唑>奥美拉唑>艾司奥美拉唑>泮托拉唑>雷贝拉唑^[8]。由于雷贝拉唑的代谢产物雷贝拉唑硫醚对 P450 酶亦有较强抑制作用, 因此泮托拉唑抑制作用可能最小。

成人奥美拉唑数据显示, 由于竞争性抑制 CYP2C19, 40 mg 奥美拉唑可降低地西洋血浆清除率和延长其半衰期, 这种抑制作用在白种人中比黄种人更显著^[9]。而卡马西平与奥美拉唑共同给药时, 因卡马西平清除率的降低需密切监测血药浓度^[3]。因此, 儿童患者使用 PPIs 需注意潜在的相互作用。

另外, 除 CYP2C19 和 CYP3A4 这两个相互作用靶点, 还需注意 P-gp 可能是潜在的药物相互作用靶点, 因为奥美拉唑、兰索拉唑和泮托拉唑等 PPIs 是 P-gp 的抑制剂和底物^[3]。

1.4 消除

PPIs 被肝脏完全代谢成非活性代谢物, 这些代谢物在粪便、胆汁和尿液中以不同的比例排泄。与成人相似, PPIs 在儿童中的个体差异来源于 CYP2C19 遗传多态性。目前研究不多, 有待进一步研究确定不同 CYP2C19

作者简介: 涂小琼(1992.11-), 女, 大学本科, 药师, 主要从事儿科药理学临床工作, E-mail: 2453939753@qq.com。

通讯作者: 许东航(1971.11-), 男, 博士, 主任药师, 主要从事儿科药理学临床工作, E-mail: xudonghang@zju.edu.cn。

表型对儿童药代动力学的影响。

2 基因多态性对 PPIs 药代动力学的影响

Kearns G L 等^[10]研究了 CYP2C19 * 17 等位基因对儿童中泮托拉唑和奥美拉唑药代动力学的影响,结果发现鉴定为 CYP2C19 * 1/* 1 和 * 1/* 17 的受试者给予泮托拉唑时其 AUC 明显较低,但这种基因型和 AUC、表观消除速率常数间的关系却未在奥美拉唑中观察到。

3 年龄对 PPIs 药代动力学的影响

与成人相比,儿童各器官发育不成熟导致 PPIs 药代动力学及疗效的差异。目前认为,妊娠 24 周的早产儿出生时就能够分泌足够的胃酸以维持基础胃 pH 值为 4,但直到出生后 5~6 个月方能达到成年人水平^[1]。因此,新生儿胃液的 pH 较成人高,但最大胃酸分泌量与成人相似。而新生儿胃排空慢,肠蠕动低,导致 PPIs 在新生儿吸收更多^[11]。Kearns G L 等^[10]指出,奥美拉唑儿科患者的剂量存在个体差异,建议在 GERD 儿童的剂量以体质量计算是否需调整。而新生儿体内脂肪量较小,含水比例更高,表观分布容积增加,在儿科患者中进行的研究发现单剂量奥美拉唑治疗后儿童奥美拉唑的表观分布容积高于成人,但经重复给药后 2 个年龄组达稳态浓度时的表观分布容积相似^[11]。

另一方面,儿童的 CYP2C19 和 CYP3A4 的基因多态性具有显著的药代动力学个体差异^[11]。其 CYP2C19 和 CYP3A4 的代谢活性也呈现明显的年龄依赖性,如出生后前几周活性较低,但 6~12 个月已达到成人水平,1~4 岁时甚至超过成人,青春期结束又逐渐恢复到成人水平^[12]。而 Ward R M 等^[1]归纳了 CYP2C19 底物泮托拉唑表观清除率的数据,发现 6~12 个月时 CYP2C19 活性可达到成人水平。同时也有研究显示,奥美拉唑和兰索拉唑在新生儿体内的清除率降低,1 岁后儿童的清除率却与大龄儿童或成人相近^[15]。Ward R M 等^[13]研究发现,早产儿或新生儿给予泮托拉唑 2.5 mg,其平均 AUC 大于接受了 40 mg 剂量泮托拉唑的成人或大龄儿童。婴儿具有较高的暴露和较低的清除率,可能是由于其 CYP 酶未发育完全,同样,弱代谢型患儿较强代谢型患儿有着更高的 AUC 和更低的药物清除率。同时还需注意,儿童 PPIs 的表观清除率可能较成人更快,这可能是由于儿童具有更高的代谢能力,因此儿童需要更大剂量的 PPIs 才能达到成人相似的血药浓度^[14]。

4 剂量对儿童使用 PPIs 的影响

有学者认为 1 岁以上儿童的 P450 代谢酶已和成人相似,因此主要经 CYP2C19 和 CYP3A4 途径代谢的 PPIs 对 1 岁以上儿童可采用成人剂量,无需根据体质量进行剂量调整^[15]。但由于儿童生理变化及代谢差异,大部分研究者仍根据体质量给药。奥美拉唑临床推荐剂量:1 mg/(kg·d),qd 或 bid 给药^[3]。泮托拉唑建议剂量:对 GERD 患者,体质量≤30 kg 的患儿 15 mg,qd;体质量≥30 kg 的患儿 30 mg,qd;而对幽门螺杆菌(HP)感染患者采用剂量 1 mg/(kg·d),bid 给药^[3]。艾司奥美拉唑

建议剂量:新生儿,0.5 mg/kg;<1 岁患儿 1 mg/kg;1~5 岁患儿 10 mg;6~11 岁患儿 10 mg 或 20 mg^[16]。同时 PPIs 使用中还需注意其剂量需个体化,约 25% 的患者甚至需要 2 倍剂量^[3]。

5 PPIs 口服给药注意事项

对于不能吞服胶囊或片剂的儿童或不适合整颗剂量,推荐使用肠溶胶囊,去除胶囊将肠溶颗粒取出并悬浮在酸性介质如果汁、酸奶或苹果酱中给药^[3]。需注意因胃酸分泌可破坏药物,胶囊内的颗粒或片剂不应被粉碎、咀嚼或溶解。也有学者建议可将肠溶颗粒溶解在 8.4% 碳酸氢钠溶液中制得的自制液体制剂后给药,采取该方法的兰索拉唑的相对生物利用度接近胶囊给药,但奥美拉唑的相对生物利用度较低,因此不建议奥美拉唑在 8.4% 碳酸氢钠溶液中给药^[3]。

6 PPIs 长期治疗儿科患者安全性

PPIs 的长期大剂量使用可引起维生素 B₁₂ 缺乏、低镁血症及增加感染和骨折的风险,并影响联用药物的治疗安全性,同时长期的胃酸抑制会导致胃泌素水平升高从而可能增加胃息肉、胃癌、胃类癌和结肠癌发生的风险^[1],这些在成人研究中的发现,却由于儿童研究的有限性未得到证实。如 Freedberg D E 等^[17]研究发现,青少年长期使用 PPIs 有显著增加骨折的风险且有剂量相关性,但在儿童中却不支持 PPIs 与骨折之间的关联性。Safe M 等^[18]认为,儿童患者与成人患者一样,其 PPIs 长期使用易增加早产儿感染风险,可能是由于 PPIs 使胃酸度降低,胃排空延迟,胃黏液黏度增加,微生物群中的修饰以及嗜中性粒细胞功能受损。

7 PPIs 在儿科使用的超说明书用药问题

国内所有 PPIs 的说明书均未规定可用于儿童患者,因此 PPIs 在儿科的使用均属超说明书用药^[19]。但 FDA 批准 PPIs 可用于儿童患者短期治疗症状性 GERD 和食管炎:艾司奥美拉唑和奥美拉唑可用于 1~17 岁的儿童患者长达 8 周的短期胃食管反流病治疗,在 1 个月~1 岁以下的儿童中仅用于治疗胃食管反流病酸性相关的食道损伤(糜烂性食管炎)长达 6 周的疗程;兰索拉唑可以用于治疗 1~11 岁儿童长达 12 周和 12~17 岁长达 8 周的胃食管反流相关症状和糜烂性食管炎;雷贝拉唑钠可以用于 1~11 岁儿童长达 12 周的胃食管反流病治疗;泮托拉唑钠不适用于 5 岁以下的儿童,可用于 5 岁以上的儿童治疗糜烂性食管炎 8 周治疗。因此,建议在儿童患者中使用 PPIs 需更谨慎,并按知情同意等超说明书用药流程操作。同时也有待生产企业和临床研究专家更快地将中国的成人和大龄儿童的 PPIs 使用研究倒推至儿童,并尽快修改中国说明书,使临床使用有依据。

从指南看,中华医学会儿科学分会消化组推荐 PPIs 作为儿童 HP 根治方案的主要药物^[20],但未明确 PPIs 种类。而欧洲儿科胃肠病学会和肝病学会联合发布的儿童和青少年管理 HP 指南同样推荐 PPIs 可用于儿童 HP 根治方案^[21],但强调用于儿童的 PPIs 仅包括艾

司奥美拉唑和奥美拉唑^[21]。英国 NICE 的 GERD 指南^[22]亦推荐 PPIs 用于 GERD, 同样未明确推荐 PPIs 的种类及其适用年龄。婴幼儿患者使用 PPIs 主要依据成人和大龄儿童相关研究倒推而得, 但婴幼儿患者疑似酸暴露的症状多为非酸反流或非反流所致, 而临床上往往基于症状诊断 GERD 并广泛使用 PPIs^[18], 如 Blank M L 等^[23]报道了从 2005 至 2012 年 PPIs 在新西兰婴幼儿患者的使用率从 2.4% 增加到 5.2%, 但仅 7.0% 的婴幼儿患者有基于医院诊断的 GERD, 4.7% 的婴幼儿具有 GERD 一个以上的危险因素。近期 NICE 的 GERD 指南^[22]建议: 儿童 GERD 仅有症状时不应使用 PPIs; GERD 合并有一个或多个症状如无法解释的喂养困难(如拒食、恶心或窒息)、易激惹、生长发育迟缓等时, 可考虑给予 4 周的 PPIs 治疗, 同时需根据适用年龄选用 PPIs。

另外, 有文献认为大剂量 PPIs 可用于急性上消化道出血患者, 如艾司奥美拉唑 80 mg 静脉输注 72 h 用于急性非静脉曲张性上消化道出血内镜治疗后, 可降低高危患者再出血的发生率, 并降低病死率^[24]。

PPIs 在儿童患者中使用日益增多, 但国内说明书并未提及 PPIs 适用于儿童, 因此收集整理 PPIs 在各年龄段儿童中使用数据是必要的。本文综述了 PPIs 在儿童中的药代动力学、PPIs 基因多态性、年龄和剂量的影响、给药注意事项、长期使用安全性以及超说明书现状。艾司奥美拉唑和奥美拉唑可用于 1 个月~17 岁的儿童患者, 而泮托拉唑仅用于 5 岁以上儿童, 提醒临床需关注。值得注意的是, 婴幼儿患者中可能存在过度使用 PPIs 问题, 医生需要思考是否合并其他体征。另外, PPIs 主要通过 CYP2C19 和 CYP3A4 代谢, 但其肝药酶的发育成熟与年龄相关, 有待更多研究进一步规范 PPIs 使用。

参考文献:

- WARD R M, KEARNS G L. Proton pump inhibitors in pediatrics: Mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics, and pharmacodynamics [J]. *Paediatr Drugs*, 2013, 15(2): 119-131.
- 张石革. 质子泵抑制剂临床应用的药学监护[J]. *中国执业药师*, 2015, 12(7): 31-37.
- LITALIEN C, THÉORËT Y, FAURE C. Pharmacokinetics of proton pump inhibitors in children [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2005, 44(5): 441-466.
- 郑州泰丰制药有限公司. 一种奥美拉唑肠溶干混悬剂及其制备方法: 中国, CN201610271817.1 [P]. 2016-07-06.
- JACQZ-AIGRAIN E, BELLAICH M, FAURE C, et al. Pharmacokinetics of intravenous omeprazole in children [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 1994, 47(2): 181-185.
- KEARNS G L, ANDERSSON T, JAMES L P, et al. Omeprazole disposition in children following single-dose administration [J]. *J Clin Pharmacol*, 2003, 43(8): 840-848.
- 王小众, 李丹. 质子泵抑制剂抑制细胞色素 P450 同工酶活性相关的不良反应[J]. *山东医药*, 2013, 11(1): 28-30.
- LI X Q, ANDERSSON T B, AHLSTRÖM M, et al. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities [J]. *Drug Metab Dispos*, 2004, 32(8): 821-827.
- LI W, ZENG S, YU L S, et al. Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management [J]. *Ther Clin Risk Mana*, 2013, 9: 259-271.
- KEARNS G L, LEEDER J S, GAEDIGK A. Impact of the CYP2C19 *17 allele on the pharmacokinetics of omeprazole and pantoprazole in children: evidence for a differential effect [J]. *Drug Metab Dispos*, 2010, 38(6): 894-897.
- 陈勇, 叶扬, 冯韬. 奥美拉唑在儿科的临床应用及研究进展 [J]. *儿科药理学杂志*, 2016, 22(12): 59-61.
- LEEDER J S, KEARNS G L. Pharmacogenetics in pediatrics. Implications for practice [J]. *Pediatr Clin North Am*, 1997, 44(1): 55-77.
- WARD R M, TAMMARA B, SULLIVAN S E, et al. Single-dose, multiple-dose, and population pharmacokinetics of pantoprazole in neonates and preterm infants with a clinical diagnosis of gastroesophageal reflux disease (GERD) [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2010, 66(6): 555-561.
- ANDERSSON T, HASSALL E, LUNDBORG P, et al. Pharmacokinetics of orally administered omeprazole in children. International Pediatric Omeprazole Pharmacokinetic Group [J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(11): 3101-3106.
- 楼颖, 倪韶青, 曾苏. 发育过程中细胞色素 P450 2C 的变化及其临床意义 [J]. *中国药理学杂志*, 2015, 50(21): 1843-1848.
- SANDSTRÖM M, DAVIDSON G, TOLIA V, et al. Phase I, multicenter, randomized, open-label study evaluating the pharmacokinetics and safety profile of repeated once-daily doses of intravenous esomeprazole in children 0 to 17 years of age [J]. *Clin Ther*, 2012, 34(8): 1828-1838.
- FREEDBERG D E, HAYNES K, DENBURG M R, et al. Use of proton pump inhibitors is associated with fractures in young adults: A population-based study [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(10): 2501-2507.
- SAFE M, CHAN W H, LEACH S T, et al. Widespread use of gastric acid inhibitors in infants: Are they needed? Are they safe? [J]. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2016, 7(4): 531-539.
- 蔡鸿富, 张慧敏, 刘茂柏. 注射用质子泵抑制剂超说明书用药调查分析 [J]. *中国现代应用药理学*, 2016, 33(9): 1209-1211.
- 中华医学会儿科学分会消化学组. 儿童幽门螺旋杆菌感染诊治专家共识 [J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(7): 496-498.
- JONES N L, KOLETZKO S, GOODMAN K, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents (Update 2016) [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017, 64(6): 991-1003.
- 英国国家卫生与临床优化研究所. 2015 NICE 指南: 儿童和青年胃食管反流病的识别, 诊断和管理 (NG1) [S/OL]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng1>. 2015.
- BLANK M L, PARKIN L. National study of off-label proton pump inhibitor use among New Zealand infants in the first year of life (2005-2012) [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017, 65(2): 179-184.
- 《中华内科杂志》编委会, 《中华医学杂志》编委会, 《中华消化杂志》编委会, 等. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治指南 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(4): 254-259.

(编辑: 杨丹)

(收稿日期: 2018-01-13 修回日期: 2018-03-08)