

质子泵抑制剂药动学相互作用研究进展

王巧红^{1,2}, 张雅兰¹, 梁翠绿^{1,2}, 张吟^{1*} (1.福建医科大学附属第二医院药学部, 福建 泉州 362000; 2.福建医科大学药学院, 福州 350000)

摘要: 目的 探讨质子泵抑制剂药动学相互作用的研究进展。方法 对国内外相关领域的文献进行归纳和总结。结果 系统地对比质子泵抑制剂通过提高胃内 pH 值和抑制 P-糖蛋白影响相关药物吸收, 抑制 CYP2C19 和 CYP3A4 影响相关药物代谢, 抑制相关药物经肾清除等进行阐述。重点介绍了质子泵抑制剂与地高辛、伊曲康唑、酪氨酸激酶抑制剂、氯吡格雷、华法林、甲氨蝶呤、顺铂和培美曲塞的相互作用。结论 临床用药应密切关注药物相互作用, 避免质子泵抑制剂与此类药物联合使用或选用相互作用较小的质子泵抑制剂。

关键词: 质子泵抑制剂; 药物相互作用; 药动学; 地高辛; 氯吡格雷; 甲氨蝶呤

中图分类号: R965.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2021)09-1140-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.09.022

引用本文: 王巧红, 张雅兰, 梁翠绿, 等. 质子泵抑制剂药动学相互作用研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(9): 1140-1147.

Research Progress of Pharmacokinetic Interactions of Proton Pump Inhibitors

WANG Qiaohong^{1,2}, ZHANG Yalan¹, LIANG Cuilyu^{1,2}, ZHANG Yin^{1*} (1.Department of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, China; 2.College of Pharmacy, Fujian Medical University, Fuzhou 350000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the progress of proton pump inhibitors pharmacokinetic interactions. **METHODS** To analyze and summarize the domestic and overseas research in the related area. **RESULTS** It systematically expounded that proton pump inhibitors affect the absorption of related drugs by increasing the pH in the stomach and inhibiting P-glycoprotein, and affect the metabolism of related drugs by inhibiting CYP2C19 and CYP3A4, and inhibiting the removal of related drugs by the kidney. The focus was on the interaction of proton pump inhibitors with digoxin, itraconazole, tyrosine kinase inhibitors, clopidogrel, warfarin, methotrexate, cisplatin and pemetrexed. **CONCLUSION** It should pay close attention to drug-drug interactions in clinical medication, and avoid the use of proton pump inhibitors in combination with such drugs, or select the proton pump inhibitors with lower interaction.

KEYWORDS: proton pump inhibitors; drug-drug interaction; pharmacokinetics; digoxin; clopidogrel; methotrexate

质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)为抑制胃酸分泌的常用药, 主要用于治疗与胃酸分泌相关的疾病以及预防应激性急性胃黏膜病变。临床上 PPIs 常联合其他药物一起使用, 而联合用药则难以避免地会产生药物相互作用(drug-drug interaction, DDI)。笔者通过用主题词和自由词结合方式检索 PubMed、CNKI、万方、维普数据库, 检索词为质子泵抑制剂、奥美拉唑、埃索美拉唑、艾司奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑、艾普拉唑、相互作用、proton pump inhibitors、omeprazole、esomeprazole、rabeprazole、lansoprazole、pantoprazole、ilaprazole、drug interactions, 时间限制为建库至 2020 年 4 月, 限

中、英文文献, 查找所有与 PPIs 相关的 DDI 的文献, 由 2 名研究者独立进行文献筛选、纳入相关文献, 并由笔者阅读文献后就 PPIs 的 DDI 情况进行综述, 以期临床合理应用 PPIs 提供借鉴与参考。

1 DDI 概述

DDI 是指同时或序贯使用 2 种或多种药物时, 一种药物导致另外一种或几种药物发生作用和效应甚至性质改变的现象^[1]。DDI 包括药效学和药动学 2 个方面的相互作用。当 A 药物通过改变 B 药物药动学过程而改变 B 药物血药浓度时, 就会发生药动学相互作用, 可发生在吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)、排泄(excretion)

基金项目: 泉州市科技计划项目(2017Z012)

作者简介: 王巧红, 女, 硕士生 Tel: 18120827190 E-mail: 904049657@qq.com *通信作者: 张吟, 女, 博士, 副教授 Tel: 13328579972 E-mail: zysin1973@163.com

4个阶段。

2 PPIs 药动学概述

PPIs 属于前体药物, 主要在小肠吸收入血, 再转运进入胃壁细胞在强酸性的分泌小管中浓集, 转化为次磺酰胺活性物, 后者可与胃壁细胞内管泡膜上的 H^+-K^+-ATP 酶(即质子泵) α 亚基中的半胱氨酸形成二硫键, 不可逆地抑制质子泵的活性^[2], 从而发挥高效的制酸作用。PPIs 主要在肝内代谢, 经肾清除, 不同 PPIs 空腹给药时药动学参数比较见表 1^[3-5]。

3 影响药物吸收的相互作用

对于溶解度低且具有 pH 依赖性特性的药物, PPIs 可通过抑制胃酸分泌提高胃内 pH 值抑制该类药物的溶解度, 从而导致药物吸收减少和血药浓度降低, 而不影响溶解度高或溶出不依赖 pH 值的药物吸收过程。P-糖蛋白是一种膜转运蛋白, 在小肠黏膜内的浓度较高, 可将胞内药物泵出胞外, 从而使在小肠吸收的药物被运回胃肠道, 最终随粪便排泄; PPIs 可在不同程度上与 P-糖蛋白转运系统相互作用。因此, PPIs 可通过提高胃内 pH 值或抑制 P-糖蛋白转运系统, 从而影响相关药物的吸收。

3.1 地高辛

国外曾有报道^[6], 1 例 65 岁女性患者同时接受奥美拉唑与地高辛治疗 3 个月出现了地高辛中毒。研究发现, PPIs 可通过以下 2 种机制升高地高辛血药浓度: 一是地高辛在奥美拉唑存在下可加速胃黏膜渗透^[7], 从而升高地高辛的血药浓度; 二是奥美拉唑、兰索拉唑和泮托拉唑通过抑制 P-糖蛋白介导的外排作用^[8], 使得地高辛吸收增

加。但钱懿轶等^[9]研究表明, 当患者肾功能正常, 联用包括 PPIs 在内的药物时, 几乎不影响地高辛的血药浓度。此外, 巴西 1 项前瞻性研究表明^[10], 在心力衰竭男性患者中, 多剂量奥美拉唑(每天早上空腹口服 20 mg, 连续 3 d)并不影响患者的地高辛药动学参数。综上, 地高辛与 PPIs 联用的相互作用是否有临床意义可能存在个体差异。地高辛作为治疗窗狭窄的药物, 因奥美拉唑停用后 2~3 d 胃酸分泌才能正常, 故建议 PPIs 停用 2~3 d 后再给予地高辛; 或监测患者在合用奥美拉唑时的地高辛血药浓度和地高辛毒性表现, 并应根据需要调整剂量^[11]。此外, 在健康的志愿者中, 泮托拉唑, 每天 40 mg, 持续 5 d, 并不会与地高辛一起出现显著的 DDI, 故泮托拉唑可以在不需要调整剂量的情况下同时使用^[12]。

3.2 伊曲康唑与酮康唑

伊曲康唑为三唑类抗真菌药, 具有广谱抗真菌作用。Abuhelwa 等^[13]研究显示, 奥美拉唑可通过改变伊曲康唑口服胶囊制剂的 pH 依赖性溶解度, 抑制外排转运体(P-糖蛋白), 抑制伊曲康唑和羟基伊曲康唑的代谢(经 CYP3A4 代谢), 从而影响伊曲康唑的药动学过程, 其中胃内 pH 升高导致的药物吸收显著降低, 大大超过另外 2 种机制增加暴露量的作用。Johnson 等^[14]的 1 项前瞻性随机试验显示, 奥美拉唑与伊曲康唑口服液给药后, 伊曲康唑及羟基伊曲康唑的药物峰浓度(C_{max})或 0~8 h 药时曲线下面积(AUC_{0-8h})无显著变化; 这可能是因为胃液 pH 值的升高主要影响的是伊曲康唑胶囊剂的溶出而非吸收过程, 因此与胶囊剂型相比, 伊曲康唑口服液药物吸收过程影响较小, 生

表 1 不同 PPI 药动学参数比较

Tab. 1 Pharmacokinetic parameters of different PPIs

参数	奥美拉唑	埃索美拉唑	兰索拉唑	泮托拉唑	雷贝拉唑	艾普拉唑
T_{max}/h	0.5~3.5	1~2	2	2.6±0.5	3.6±0.9	4.18
$T_{1/2}/h$	0.5~1	1.08	1.3~1.7	1.8±0.5	1.5±0.7	3.97
$C_{max}/ng \cdot mL^{-1}$	406.2±152.0	490	1 038±323	2 510	437±237	759
$AUC/ng \cdot h \cdot mL^{-1}$	1 160.4±646.3	1 116	3 890±2 484	4 600	937±617	4 406.4
生物利用度/%	60	单剂量 64/重复给药 89	85	77	52	53.6
蛋白结合率/%	95	97	97	98	97	>98
经 CYP2C19 代谢	R-87.0% S-40.0%	73.0%	R-40.4% S-13.0%	主要	20.0%经 CYP2C19 和 CYP3A4	不经过
经 CYP3A4 代谢	R-12.5% S-57.0%	27.0%	R-56.6% S-81.0%	次要		主要
肾清除/%	77	80	14~23	80	30	暂无
哺乳期用药分级	L2	L2	L2	L1	L3	暂无
妊娠期用药分级	C	C	B	B	B	暂无
其他说明				另有 II 相代谢途径	80%非酶途径代谢	主要通过粪便排泄

物利用度较高。此外, 酮康唑的吸收也依赖于足够的胃酸分泌^[15], 奥美拉唑会降低口服酮康唑胶囊制剂的生物利用度、24 h 药时曲线下面积(AUC_{24 h})和 C_{max}。因此, 临床上对于胃液 pH 值升高的患者, 不推荐口服伊曲康唑固体剂及酮康唑固体剂, 最好与可乐或全脂牛奶同服^[16], 同时监测血药浓度, 调整剂量。

3.3 酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitors, TKIs)

TKIs 是一类可用于口服的分子靶向抗肿瘤药物。TKIs 是弱碱性药物, 因此在酸性环境中更易溶解。胃内 pH 值升高(使用抗酸药物)导致 TKIs 溶解性降低而使其生物利用度严重降低^[17-18]。1 项纳入 16 例回顾性研究的 meta 分析^[19]也支持接受口服 TKIs 治疗的患者伴随酸抑制剂治疗可能对生存结果产生负面影响。此外, 日本的 1 项纳入 47 例非小细胞肺癌(NSCLC)患者的前瞻性研究表明^[20], 有 PPIs(埃索美拉唑和兰索拉唑)的吉非替尼的 AUC、C_{max} 和 C_{min} 均明显低于无 PPIs 的吉非替尼血药浓度, 且不因 CYP2C19 基因型而异, 而在是否使用 H₂ 受体拮抗药(H₂ receptor antagonist, H₂RA)的 2 组中无差异。Ohgami 等^[21]对 42 例接受厄洛替尼治疗的 NSCLC 患者进行血药浓度分析, 结果表明联合服用胃酸抑制剂的患者血浆中厄洛替尼浓度低于不服用胃酸抑制剂的患者, 且与 H₂RA 相比, 与 PPIs 联合用药时, 这种药物相互作用的程度更为明显。但在另一项针对转移性肾细胞癌患者的回顾性研究中^[22], 纳入 2 188 例接受舒尼替尼(*n*=952)、阿昔替尼(*n*=626)和索拉非尼(*n*=610)治疗的患者, 其中 120 例是 PPIs 使用者, 结果表明使用 PPIs 似乎不会对筛选的 TKIs 的疗效和安全性产生负面影响。此外, 有学者^[17]认为 CYP3A4 参与了几乎所有 TKIs 的新陈代谢, 而部分 PPIs 经过 CYP3A4 代谢, 因此, 与 TKIs 同时使用的另一种药物可能通过 CYP3A4 同工酶影响 TKIs 代谢, 但目前证据不足。

综上, 酸抑制剂对 TKIs 吸收的影响并不发生在所有药物中, 仍需进一步研究, 但在使用厄洛替尼与吉非替尼时, 应避免与 PPIs 联合使用。且 Willemssen 等^[23]认为如果在口服抗癌药物 30 min 后服用 PPIs, 其对吸收的影响最小。因此, 在临床实践中, 当患者需要胃 pH 值升高而不能转换为 H₂RA 时, 应在口服 TKIs 后 30 min 服用 PPIs, 以

尽量减少胃 pH 值升高的影响。此外, Van Leeuwen 等^[24]发现在接受埃索美拉唑治疗期间的 NSCLC 患者中, 摄入 250 mL 酸性饮料(经典可口可乐)会导致厄洛替尼的生物利用度在临床上和统计学上显著增加 39%, 而在没有接受 PPIs 治疗的患者中, 可乐的影响微乎其微。因此当必须使用 PPIs 时给予酸性饮料可能是一个解决办法。

3.4 其他

当胃液 pH 值升高时, 会影响许多药物的吸收, 铁剂只有在酸环境下使 Fe³⁺转变为 Fe²⁺才能被吸收。霉酚酸酯在胃内 pH 值升高时水解减慢, 联合应用霉酚酸酯与泮托拉唑可使心脏移植患者血中霉酚酸浓度持续降低^[15]。其他可能因胃液 pH 值升高而减少吸收的药物还有维生素 B₁₂、胰酶、泼尼松、巴比妥类、蛋白酶抑制剂(如阿扎那韦)、四环素、氨苄西林等药; 缓释、控释剂型、弱碱性药物(如麻黄碱)则会因胃液 pH 值升高而增加吸收, 从而升高血药浓度, 导致药效增强。基于胃 pH 值变化的相互作用是一种群体特异性作用, 可能发生在所有 PPIs 上, 因此这类药物应避免与 PPIs 联用, 如必须联用, 应间隔 ≥ 3 d 使用。

4 影响药物分布的相互作用

2 种或 2 种以上高血浆蛋白结合率的药物可能因为竞争血浆蛋白结合位点而使其中一种或几种的血浆游离药物浓度升高, 从而影响药物分布的相互作用。目前临床上使用的 PPIs 多为高血浆蛋白结合率药物, 但笔者查阅文献并未发现有 PPIs 通过影响药物分布而发生 DDI 的报道。且有学者^[25]认为, 联合应用高血浆蛋白结合率的药物后因竞争与血浆蛋白结合而导致有临床意义相互作用的可能性较低, 并从血浆中可以与药物结合的蛋白数量多于药物分子数量、药物的表观分布容积、血浆清除率和血药浓度-时间曲线下面积 4 个方面论证了该观点。因此对于 PPIs 通过影响药物分布而引起 DDI, 对于无低蛋白血症患者, 可不考虑该 DDI, 而对于低蛋白血症患者, 应予以重视。

5 影响药物代谢的相互作用

PPIs 主要经肝药酶 CYP2C19 和 CYP3A4 代谢, 具有酶抑制作用。各种 PPIs 药物对酶的亲和力不同, 如表 1 所示, PPIs 对 CYP2C19 的抑制程度从高到低依次为奥美拉唑>埃索美拉唑>兰索拉唑>泮托拉唑>雷贝拉唑>艾普拉唑; 对 CYP3A4 的抑制程度从高到低应为艾普拉唑>兰索拉唑>埃

索美拉唑>奥美拉唑>泮托拉唑>雷贝拉唑。

5.1 影响经 CYP2C19 代谢的药物

CYP2C19 存在基因多态性,根据药物代谢的能力不同,分为以下几种表型,即弱/慢代谢型(poor metabolizer, PM)、中间代谢型(intermediate metabolizer, IM)、正常代谢型(normal metabolizer, NM)、快代谢型(rapid metabolizer, RM)和超快代谢型(ultrarapid metabolizer, UM); CYP2C19 基因存在种族以及地区的差异性,亚洲人的 PM 和 IM 表型更常见,而 RM 或 UM 表型的人群要少得多, NM 表型的亚洲人占 23%~45%^[26]。

5.1.1 氯吡格雷 40%的氯吡格雷主要通过 CYP2C19 转化成活性代谢物才能发挥抗血小板作用^[27]。临床上,联用 PPIs 可降低使用氯吡格雷导致的胃肠道出血风险。Meta 分析表明^[28-29],氯吡格雷联用 PPIs 可使心血管不良事件的发生率增加。FDA 与欧洲药品管理局也发布了关于奥美拉唑与氯吡格雷联合用药的安全警报^[30]。但另有研究表明^[31-32],两者联用后心血管不良事件的风险并未增加。目前,关于氯吡格雷与 PPIs 相互作用的证据缺乏前瞻性多中心大规模随机临床试验,多为临床观察研究,混淆因素多,证据薄弱。此外, CYP2C19 具有基因多态性,因此这一问题争议仍将存在。Frelinger 等^[33]的 1 项随机研究表明,与埃索美拉唑或奥美拉唑相比,兰索拉唑与氯吡格雷合用对氯吡格雷活化代谢产物的抑制作用较小,对血小板功能的影响也较小。韩国的 1 项随机对照研究表明^[34],泮托拉唑是 CYP2C19 的弱代谢抑制剂,与其同时给药并不降低氯吡格雷的抗血小板作用。由于奥美拉唑和埃索美拉唑是 CYP2C19 的不可逆性代谢依赖抑制剂,而兰索拉唑和泮托拉唑不是,因此后两者与氯吡格雷的 DDI 较小^[28]。此外,雷贝拉唑为非酶代谢,因此对于使用氯吡格雷的患者,需联用 PPIs 时建议选用非酶代谢的雷贝拉唑或与肝药酶亲和力和较低的泮托拉唑或兰索拉唑。

5.1.2 华法林 华法林是临床用于血栓栓塞性疾病抗凝治疗的常用药物,常联合使用 PPIs 用于预防胃肠道出血。《2013 年华法林抗凝治疗的中国专家共识》^[35]中将奥美拉唑对华法林抗凝效果的增强作用评价为高度可能。华法林有 2 种异构体, R-华法林主要经 CYP1A2、CYP3A 和 CYP2C19 代谢成无活性产物,而 S-华法林则主要由 CYP2C9

代谢^[36]。日本 1 项随机临床试验表明^[37],兰索拉唑能增强华法林的抗凝作用,而雷贝拉唑则不影响华法林的抗凝效果。1 项回顾性研究^[38]在排除了与华法林相互作用的其他药物后发现,联合服用 PPIs(主要为埃索美拉唑、泮托拉唑和奥美拉唑)与华法林的患者,治疗范围内的时间百分比显著降低,即出血风险越高。但有文献提到,华法林抗凝效果主要取决于维生素 K 环氧化物还原酶复合物 1 基因(VKORC1)及 CYP2C9 的活性^[39],而 PPIs 则主要影响的是 CYP2C19,因此 PPIs 可能并不影响华法林的抗凝效果。Ray 等^[40]的 1 项大型回顾性队列研究表明, PPIs 联合华法林治疗显著降低了 24%的上消化道出血住院率,提示 PPIs 联合治疗对华法林代谢的任何不良影响可被胃保护作用所抵消。目前大部分研究为回顾性研究,且纳排标准不一致,部分研究没有考虑 CYP2C19 基因多态性的影响。因此目前对于 PPIs 与华法林的联用仍建议雷贝拉唑可与华法林安全联用,但合用奥美拉唑、兰索拉唑和埃索美拉唑则可能发生具有临床意义的 DDI,需要对 INR 和 PT 值进行监测。

5.1.3 其他 此外,仍有许多药物经过 CYP2C19 进行代谢,与 PPIs 可能存在药动学相互作用。研究结果显示, PPIs 与地西泮存在不良 DDI,主要为 PPIs 通过影响 CYP2C19 对地西泮的代谢,延长地西泮清除时间而增加其血药浓度^[41]。Zvyaga 等^[42]对奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑、右兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑对 CYP2C19 催化的地西泮代谢的抑制作用进行了评估,结果表明 PPIs 的抑制程度各不相同,从 79%(埃索美拉唑)和 46%(奥美拉唑)到<1%(泮托拉唑和雷贝拉唑)不等,泮托拉唑和雷贝拉唑在推荐剂量下对地西泮的代谢无明显损害。伏立康唑主要经 CYP2C19 代谢,有个案报道^[43]伏立康唑与埃索美拉唑合并用药致 1 例 47 岁 CYP2C19 为弱代谢型的男性患者发生横纹肌溶解。然而,中国学者研究结果表明^[44],合用奥美拉唑、埃索美拉唑、兰索拉唑和雷贝拉唑后,伏立康唑的 AUC₀₋₁ 分别增加 39%, 18%, 12%和 1%。奥美拉唑是最强的 CYP2C19 抑制剂,而雷贝拉唑则不影响伏立康唑的药动学过程。但无论是否与 PPIs 联合使用,伏立康唑血药浓度仍在治疗窗内,因此均无需调整伏立康唑剂量。最近国内的 1 项回顾性数据分析则表明^[45],联合使用兰索拉唑和奥美拉唑的恶性血液病患者,伏立康唑谷浓度显

著升高,虽然泮托拉唑并没有显著增加伏立康唑的谷浓度,但使用泮托拉唑的患者更可能达到伏立康唑治疗浓度。考虑到 CYP2C19 存在基因多态性,因此使用伏立康唑时需要检测 CYP2C19 基因型,对于弱代谢型患者,如需联合使用 PPIs,建议选用雷贝拉唑或泮托拉唑。5-羟色胺再摄取抑制剂西酞普兰经 CYP2C19 代谢,与 PPIs 联合应用时,奥美拉唑和埃索美拉唑对西酞普兰血药浓度的影响比兰索拉唑和泮托拉唑更明显,当奥美拉唑或埃索美拉唑与艾司西酞普兰联合使用时,应考虑将后者的剂量减少 50%^[46]。

综上,这类药物应避免与 PPIs 联用,如必须联用,应选用非酶代谢的雷贝拉唑或对肝药酶亲和力和力低的泮托拉唑,必要时检测 CYP2C19 基因型。

5.2 影响经 CYP3A4 代谢的药物

PPIs 对 CYP3A4 也具有抑制作用,可与经该酶代谢的药物发生 DDI。泼尼松与埃索美拉唑均通过 CYP3A4 代谢^[47],二者联用影响泼尼松活化并降低其药理作用。许多他汀类药物被 CYP3A4 同工酶代谢为非活性代谢物,PPIs 通过抑制酶代谢使他汀类血药浓度升高,从而增加横纹肌溶解的风险,但目前 PPIs 治疗与横纹肌溶解相关的证据不足,不足以确定因果关系,但对于横纹肌溶解症患者,除了 PPIs 治疗外,没有其他病因,应建议停止 PPIs 治疗或改用 H2RA 治疗^[48]。他克莫司主要经 CYP3A5 与 CYP3A4 代谢^[49-50],并且是 P-糖蛋白的底物,因此,两药合用在经 CYP3A4 代谢与转运体上互相干扰,可能是 PPIs 使他克莫司血药浓度升高的原因^[51]。奥美拉唑可通过抑制 CYP3A4 从而抑制经该酶代谢的伊曲康唑和羟基伊曲康唑的代谢,但该抑制作用导致的血药浓度增加远远低于因胃内 pH 值升高导致的药物吸收显著降低的作用^[13]。此外,奥美拉唑可与硝苯地平、克拉霉素共同竞争 CYP3A4 通道,使硝苯地平清除率升高,使克拉霉素代谢减少^[5]。因此这类药物应避免与 PPIs 联用,如需合用可选用非酶代谢的雷贝拉唑。

6 影响药物清除的相互作用

6.1 甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)

MTX 是广谱抗肿瘤药,大剂量 MTX($>1\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$)常用于治疗急性淋巴细胞白血病、淋巴瘤等。FDA 在 2011 年 12 月 21 日发布警告,在服用 PPIs 期间静脉注射 MTX(尤其是大剂量 MTX)可能引起血清

MTX 和其代谢物羟甲喋呤血清水平升高和消除减慢,从而发生不良反应。自从 1993 年 Reid 等^[52]首次报道奥美拉唑可延迟 MTX 排泄以来,PPIs 与 MTX 之间的 DDI 越来越受到关注。大剂量 MTX 可有部分代谢,主要经过肾脏排泄,肾消除减少时,血清和组织细胞中的药物会迅速增多而产生不良反应^[53]。已知有几个因素可以影响 MTX 的消除,包括尿 pH 值、肾功能、水化水平、第三空间液体和已知与 MTX 消除相互作用的各种药物^[54]。PPIs 是化疗中常用的辅助药物,一些病例报告和回顾性研究表明^[55-56],PPIs 与高剂量 MTX 同时使用可能降低 MTX 的消除率。PPIs 与 MTX 相互作用机制可能有 2 方面^[57-58]:一是 PPIs 抑制肾小管中的 $\text{H}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶,降低 MTX 从肾小管的分泌,从而使其排泄延迟;二是 PPIs 竞争肠道黏膜中的乳腺癌耐药蛋白外排转运体而增加口服 MTX 的吸收。最近 1 篇 meta 分析通过纳入 10 项回顾性队列研究得出^[59],在接受 PPIs 治疗的患者中,MTX 消除延迟的频率更高,揭示 PPIs 与大剂量 MTX 合用与 MTX 延迟消除有关。但目前的大多数研究仍基于回顾性队列研究或个案报道,缺乏前瞻性、多中心、大样本的研究,因此证据级别不高。综上,PPIs 在与大剂量 MTX 联合给药时应谨慎使用,如需联合使用,应至少间隔 2~3 d。

6.2 顺铂

研究表明^[60],PPIs 是肾药物转运蛋白的有效抑制剂,包括人有机阴离子转运蛋白(hOATs)和人有机阳离子转运蛋白(hOCTs),它们与药动学和(或)各种药物(包括抗肿瘤药物)在肾脏的积累有关。顺铂是一种广泛用于治疗各种实体肿瘤(包括肺癌、卵巢癌和食道癌)的化疗药物,肾毒性是其剂量限制性不良反应,有机阳离子转运蛋白 2(OCT2/SLC22A2)在肾基底外侧膜高表达,是顺铂在肾脏中积累的主要原因^[61]。Ikemura 等^[62]对 133 例接受顺铂联合氟尿嘧啶(5-FU)治疗的食管癌、头颈部癌患者进行回顾性分析,结果表明,使用 PPIs 组肾毒性发生率(12%, $n=33$)明显低于未使用 PPIs 组(30%, $n=100$),并且使用 PPIs 患者未出现超过 2 级的严重肾毒性,但血液毒性的发生率是相当的;多因素回归分析显示,PPIs 与顺铂、5-FU 联合用药是改善肾毒性的独立因素,不足的是该研究未测定血浆中顺铂的浓度,也不确定 PPIs 是否直接抑制 OCT2 介导的顺铂在肾脏内的摄取。该学者^[63]

在后续的动物试验中,利用表达人 OCT2 的培养细胞和大鼠肾切片研究兰索拉唑与顺铂的药物相互作用,进一步验证了兰索拉唑可通过抑制大鼠 OCT2 介导的顺铂在大鼠体内的摄取,从而减少顺铂在肾脏中的蓄积,减轻顺铂所致的肾毒性。中国学者 Gao 等^[64]也通过 1 项动物试验表明,奥美拉唑可通过 OCT2 减少细胞对顺铂的摄取,并通过增加肾 P-糖蛋白表达水平迅速排出顺铂,从而减少肾组织中顺铂的积累,增加血清中顺铂的水平而改变顺铂在全身的分布,从而减轻顺铂引起的肾毒性。但在 1 项随机交叉设计试验中^[65],12 例骨肉瘤患者接受顺铂联合泮托拉唑治疗,泮托拉唑以达到对 OCT2 80%的抑制的剂量给药,但同为 OCT2 抑制剂的泮托拉唑,却不能改善顺铂相关的肾毒性或耳毒性,可能是因为需要更彻底地抑制 OCT2,或者其他转运体参与了顺铂的摄取。综上,在顺铂化疗期间联合给予 PPIs 可能是一种利用 OCT2 药物相互作用最小化顺铂肾毒性的新方法,但目前研究资料较少,尚需进一步研究。

6.3 培美曲塞

培美曲塞是治疗 NSCLC 的一线药物;主要由人有机阴离子转运蛋白 3(hOAT3)摄取、运输并经肾小管分泌而清除^[66]。Ikemura 等^[67]通过培养 hOAT3 表达细胞,发现兰索拉唑、雷贝拉唑、泮托拉唑、埃索美拉唑、奥美拉唑和沃诺拉赞可抑制 hOAT3 介导的对培美曲塞的摄取,且呈浓度依赖性;且兰索拉唑的抑制作用远远大于其他 PPIs。此外,Ikemura 等^[67]通过 1 项回顾性研究,经多变量分析显示,与培美曲塞和卡铂共同使用兰索拉唑,而不是其他 PPIs,是一个显著促进血液毒性的独立危险因素,联合使用兰索拉唑可通过竞争性抑制 hOAT3,在一定程度上加重与培美曲塞有关的血液毒性。Araki 等^[68]的 1 项回顾性研究也表明,联合使用 PPIs 是预测培美曲塞/卡铂联合化疗严重血液毒性的独立危险因素;且在该研究中接受兰索拉唑和其他 PPIs 治疗的患者血液毒性发生率分别为 62.5%(10/16 例)和 14.3%(1/7 例)。因此临床在使用培美曲塞化疗时,建议谨慎联用 PPIs,若需联用,应选用除兰索拉唑以外的 PPIs。

7 结语

综上所述,PPIs 作为抑制胃酸分泌药,在临床应用广泛。但由于 PPIs 药理作用、药物代谢特点等与多种药物存在药动学相互作用,包括提高

胃内 pH 值和抑制 P-糖蛋白影响药物吸收,作为 CYP2C19 和 CYP3A4 的底物,对其有抑制作用从而会影响经该类酶代谢的药物代谢过程,影响经肾清除过程从而影响相关药物毒性等。尽管目前多数 DDI 缺乏前瞻性、大样本、多中心的研究,仍需大量更加完善的临床试验来进行下一步的评价工作。但在临床用药过程中,医师、临床药师应密切关注 DDI,综合考虑合并用药、临床药理学、药物的作用特点及患者病情,避免 PPIs 与上述药物联合使用或选用相互作用较小的 PPIs。

REFERENCES

- [1] LI H Y, HU B. Pharmaceutical care practice of proton pump inhibitors and its interactions with other drugs[J]. Chin J Pharmacovigil(中国药物警戒), 2016, 13(7): 429-432.
- [2] 马金霞, 苏斌斌. 质子泵抑制剂与老年共病常见用药的代谢性相互作用的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2018(98): 2770-2772.
- [3] 中国医院协会药物管理专业委员会. 质子泵抑制剂临床应用的药学监护[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [4] LIU T, XU C M, ZHAO Z G. Mechanism and clinical studies of ilaprazole[J]. Drug Eval(药品评价), 2016, 13(22): 8-12.
- [5] 广东省药学会. 预防性使用质子泵抑制剂及处方精简专家指导意见[J]. 今日药学, 2019, 29(8): 505-514.
- [6] KILEY C A, CRAGIN D J, ROTH B J. Omeprazole-associated digoxin toxicity[J]. South Med J, 2007, 100(4): 400-402.
- [7] GABELLO M, VALENZANO M C, BARR M, et al. Omeprazole induces gastric permeability to digoxin[J]. Dig Dis Sci, 2010, 55(5): 1255-1263.
- [8] PAULI-MAGNUS C, REKERSBRINK S, KLOTZ U, et al. Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P-glycoprotein[J]. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol, 2001, 364(6): 551-557.
- [9] QIAN Y Y, MENG L M, WANG J J, et al. Analysis of the results and influential factors of 334 inpatients of digoxin blood concentration monitoring[J]. China Pharm(中国药房), 2018, 29(13): 1816-1819.
- [10] SOUZA F C, BAPTISTA T M, MARQUES E B, et al. Omeprazole does not modulate pharmacokinetic of digoxin in patients with heart failure[J]. Int J Cardiol, 2015(179): 343-344.
- [11] 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 Manag, 2013(9): 259-271.
- [12] HARTMANN M, HUBER R, BLIESATH H, et al. Lack of interaction between pantoprazole and digoxin at therapeutic doses in man[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 1996, 34(1 Suppl): S67-S71.
- [13] ABUHELWA A Y, MUDGE S, UPTON R N, et al. Mechanistic assessment of the effect of omeprazole on the *in vivo* pharmacokinetics of itraconazole in healthy volunteers[J].

- Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2019, 44(2): 201-215.
- [14] JOHNSON M D, HAMILTON C D, DREW R H, et al. A randomized comparative study to determine the effect of omeprazole on the peak serum concentration of itraconazole oral solution[J]. J Antimicrob Chemother, 2003, 51(2): 453-457.
 - [15] WEDEMEYER R S, BLUME H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: An update[J]. Drug Saf, 2014, 37(4): 201-211.
 - [16] XU X X, TANG M H, SUSHMITA P, et al. Dissolution study of itraconazole capsules' pellets in distilled water, milk and cola[J]. Chin J Dermatovenereology(中国皮肤性病杂志), 2018, 32(2): 129-134.
 - [17] ERGUN Y, YILDIRIM OZDEMIR N, TOPTAS S, et al. Drug-drug interactions in patients using tyrosine kinase inhibitors: A multicenter retrospective study[J]. J Buon, 2019, 24(4): 1719-1726.
 - [18] VAN LEEUWEN R W F, JANSMAN F G A, HUNFELD N G, et al. Tyrosine kinase inhibitors and proton pump inhibitors: An evaluation of treatment options[J]. Clin Pharmacokinet, 2017, 56(7): 683-688.
 - [19] INDINI A, PETRELLI F, TOMASELLO G, et al. Impact of use of gastric-acid suppressants and oral anti-cancer agents on survival outcomes: A systematic review and meta-analysis[J]. Cancers(Basel), 2020, 12(4): E998.
 - [20] YOKOTA H, SATO K, OKUDA Y, et al. Effects of histamine 2-receptor antagonists and proton pump inhibitors on the pharmacokinetics of gefitinib in patients with non-small-cell lung cancer[J]. Clin Lung Cancer, 2017, 18(6): e433-e439.
 - [21] OHGAMI M, KABURAGI T, KUROSAWA A, et al. Effects of proton pump inhibitor coadministration on the plasma concentration of erlotinib in patients with non-small cell lung cancer[J]. Ther Drug Monit, 2018, 40(6): 699-704.
 - [22] LALANI A A, MCKAY R R, LIN X, et al. Proton pump inhibitors and survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. Clin Genitourin Cancer, 2017, 15(6): 724-732.
 - [23] WILLEMSSEN A E, LUBBERMAN F J, TOL J, et al. Effect of food and acid-reducing agents on the absorption of oral targeted therapies in solid tumors[J]. Drug Discov Today, 2016, 21(6): 962-976.
 - [24] VAN LEEUWEN R W, PERIC R, HUSSAARTS K G, et al. Influence of the acidic beverage cola on the absorption of erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(12): 1309-1314.
 - [25] YAO W X, LIU W, LIU Z J. Does combined use of drugs with higher plasma-protein binding degree necessarily lead to clinically significant interactions?[J]. Adverse Drug React J(药物不良反应杂志), 2019, 21(4): 285-289.
 - [26] CAUDLE K E, DUNNENBERGER H M, FREIMUTH R R, et al. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: Consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium(CPIC)[J]. Genet Med, 2017, 19(2): 215-223.
 - [27] ZHANG Y J, LI M P, TANG J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel: Evidences and perspectives[J]. Int J Environ Res Public Health, 2017, 14(3): E301.
 - [28] PANG J, WU Q, ZHANG Z, et al. Efficacy and safety of clopidogrel only vs clopidogrel added proton pump inhibitors in the treatment of patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis[J]. Int J Cardiol Heart Vasc, 2019(23): 100317.
 - [29] HU W, TONG J, KUANG X, et al. Influence of proton pump inhibitors on clinical outcomes in coronary heart disease patients receiving aspirin and clopidogrel: A meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(3): e9638. Doi:10.1097/MD.00000000000009638.
 - [30] KRUIK-KOLLÖFFEL W J, VAN DER PALEN J, KRUIK H J, et al. Prescription behavior for gastroprotective drugs in new users as a result of communications regarding clopidogrel-proton pump inhibitor interaction[J]. Pharmacol Res Perspect, 2016, 4(4): e00242. Doi:10.1002/prp2.242.
 - [31] LEE C W, TSAI F F, SU M I, et al. Effects of clopidogrel and proton pump inhibitors on cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus after bare metal stent implantation: A nationwide cohort study[J]. Acta Cardiol Sin, 2019, 35(4): 402-411.
 - [32] BATCHELOR R, KUMAR R, GILMARTIN-THOMAS J F M, et al. Systematic review with meta-analysis: Risk of adverse cardiovascular events with proton pump inhibitors independent of clopidogrel[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 48(8): 780-796.
 - [33] FRELINGER A L 3rd, LEE R D, MULFORD D J, et al. A randomized, 2-period, crossover design study to assess the effects of dexlansoprazole, lansoprazole, esomeprazole, and omeprazole on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in healthy volunteers[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(14): 1304-1311.
 - [34] CHOI Y J, KIM N, JANG I J, et al. Pantoprazole does not reduce the antiplatelet effect of clopidogrel: A randomized controlled trial in Korea[J]. Gut Liver, 2017, 11(4): 504-511.
 - [35] 中华医学会心血管病学分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 华法林抗凝治疗的中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2013(52): 76-82.
 - [36] LI H G, FAN R, MA N, et al. Research progress on pharmacokinetics factors of warfarin[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther(中国临床药理学与治疗学), 2017, 22(11): 1292-1298.
 - [37] SHIONO M, AKIYAMA K, SEZAI A, et al. Incidence of drug interaction when using proton pump inhibitor and warfarin according to cytochrome P450 2C19(CYP2C19) genotype in Japanese[J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 63(1): 045-050.
 - [38] BERTRAM V, YEO K, ANOOPKUMAR-DUKIE S, et al. Proton pump inhibitors co-prescribed with warfarin reduce warfarin control as measured by time in therapeutic range[J]. Int J Clin Pract, 2019, 73(11): e13382. Doi:10.1111/ijcp.13382.
 - [39] PI T, XIANG Y Y, XIA H Y, et al. Influence of VKORC1-1639 G/A, CYP2C9*3 polymorphism on warfarin dose[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2019, 36(20): 2580-2583.
 - [40] RAY W A, CHUNG C P, MURRAY K T, et al. Association of proton pump inhibitors with reduced risk of warfarin-related serious upper gastrointestinal bleeding[J]. Gastroenterology, 2016, 151(6): 1105-1112.e10.
 - [41] 盛一梁, 沈建飞, 吴嫣, 等. 质子泵抑制剂与临床常用药物相互作用的研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析, 2020, 20(10): 1000-1004.

- 2017(17): 1582-1584.
- [42] ZVYAGA T, CHANG S Y, CHEN C, et al. Evaluation of six proton pump inhibitors as inhibitors of various human cytochromes P450: Focus on cytochrome P450 2C19[J]. *Drug Metab Dispos*, 2012, 40(9): 1698-1711.
 - [43] 曾芝雨, 李东良. 伏立康唑与埃索美拉唑相互作用致肝衰竭患者横纹肌溶解一例[J]. *中华传染病杂志*, 2018, 36(2): 116-117.
 - [44] QI F, ZHU L Q, LI N, et al. Influence of different proton pump inhibitors on the pharmacokinetics of voriconazole[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2017, 49(4): 403-409.
 - [45] HUANG Q, LIU Q, YIN T, et al. Effect of proton pump inhibitors on voriconazole concentrations in Chinese patients with malignant hematological diseases[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2020, 76(6): 833-842.
 - [46] GJESTAD C, WESTIN A A, SKOGVOLL E, et al. Effect of proton pump inhibitors on the serum concentrations of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram, escitalopram, and sertraline[J]. *Ther Drug Monit*, 2015, 37(1): 90-97.
 - [47] CHEN J, WANG M, YIN D F. Effect of intervention on preventive use of proton pump inhibitor in surgical department of our hospital[J]. *Chin J Drug Appl Monit(中国药物应用与监测)*, 2019, 16(6): 365-368.
 - [48] DUNCAN S J, HOWDEN C W. Proton pump inhibitors and risk of rhabdomyolysis[J]. *Drug Saf*, 2017, 40(1): 61-64.
 - [49] ZHOU Y W, ZHOU Y, WU J, et al. The influence of CYP3A4, CYP3A5 and CYP2D6 single nucleotide polymorphism on tacrolimus metabolism in renal transplantation patients during stable period[J]. *Lab Med(检验医学)*, 2015, 30(11): 1091-1095.
 - [50] DEININGER K M, VU A, PAGE II R L, et al. CYP3A pharmacogenetics and tacrolimus disposition in adult heart transplant recipients[J]. *Clin Transplant*, 2016, 30(9): 1074-1081.
 - [51] LI H L, ZHANG J, LI Q, et al. Effect of proton pump inhibitors on tacrolimus blood concentration in organ transplant recipients[J]. *J Int Pharm Res(国际药理学研究杂志)*, 2019, 46(12): 912-917.
 - [52] REID T, YUEN A, CATOLICO M, et al. Impact of omeprazole on the plasma clearance of methotrexate[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 1993, 33(1): 82-84.
 - [53] YUAN Z, XU J, QIU J C. Drug interaction between omeprazole and methotrexate: A case report and a review of the literature[J]. *Chin J New Drugs(中国新药杂志)*, 2016, 25(7): 836-840, 835.
 - [54] TONG T, NI W J, WU Y Q, et al. The correlation between delayed elimination of high dose methotrexate after treatment of malignant tumor when co-administered with proton pump inhibitors[J]. *Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志)*, 2018, 38(13): 1407-1410.
 - [55] NARUMI K, SATO Y, KOBAYASHI M, et al. Effects of proton pump inhibitors and famotidine on elimination of plasma methotrexate: Evaluation of drug-drug interactions mediated by organic anion transporter 3[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2017, 38(9): 501-508.
 - [56] EVRARD J, FARNIER E, CARCEL C, et al. Proton pump inhibitor and high-dose methotrexate: Two cases reports[J]. *Therapie*, 2015, 70(6): 527-535.
 - [57] SANTUCCI R, LEVÊQUE D, LESCOUTE A, et al. Delayed elimination of methotrexate associated with co-administration of proton pump inhibitors[J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(9): 3807-3810.
 - [58] HULS M, BROWN C D, WINDASS A S, et al. The breast cancer resistance protein transporter ABCG2 is expressed in the human kidney proximal tubule apical membrane[J]. *Kidney Int*, 2008, 73(2): 220-225.
 - [59] WANG X, SONG Y Q, WANG J J, et al. Effect of proton pump inhibitors on high-dose methotrexate elimination: A systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Clin Pharm*, 2020, 42(1): 23-30.
 - [60] IKEMURA K, HIRAMATSU S, OKUDA M. Drug repositioning of proton pump inhibitors for enhanced efficacy and safety of cancer chemotherapy[J]. *Front Pharmacol*, 2017(8): 911.
 - [61] YONEZAWA A, INUI K. Organic cation transporter OCT/SLC22A and H(+)/organic cation antiporter MATE/SLC47A are key molecules for nephrotoxicity of platinum agents[J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 81(5): 563-568.
 - [62] IKEMURA K, OSHIMA K, ENOKIYA T, et al. Co-administration of proton pump inhibitors ameliorates nephrotoxicity in patients receiving chemotherapy with cisplatin and fluorouracil: A retrospective cohort study[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2017, 79(5): 943-949.
 - [63] HIRAMATSU S I, IKEMURA K, FUJISAWA Y, et al. Concomitant lansoprazole ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity by inhibiting renal organic cation transporter 2 in rats[J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2020, 41(6): 239-247.
 - [64] GAO H, ZHANG S X, HU T T, et al. Omeprazole protects against cisplatin-induced nephrotoxicity by alleviating oxidative stress, inflammation, and transporter-mediated cisplatin accumulation in rats and HK-2 cells[J]. *Chem Biol Interact*, 2019(297): 130-140.
 - [65] FOX E, LEVIN K, ZHU Y, et al. Pantoprazole, an inhibitor of the organic cation transporter 2, does not ameliorate cisplatin-related ototoxicity or nephrotoxicity in children and adolescents with newly diagnosed osteosarcoma treated with methotrexate, doxorubicin, and cisplatin[J]. *Oncologist*, 2018, 23(7): 762-e79.
 - [66] POSADA M M, BACON J A, SCHNECK K B, et al. Prediction of renal transporter mediated drug-drug interactions for pemetrexed using physiologically based pharmacokinetic modeling[J]. *Drug Metab Dispos*, 2015, 43(3): 325-334.
 - [67] IKEMURA K, HAMADA Y, KAYA C, et al. Lansoprazole exacerbates pemetrexed-mediated hematologic toxicity by competitive inhibition of renal basolateral human organic anion transporter 3[J]. *Drug Metab Dispos*, 2016, 44(10): 1543-1549.
 - [68] ARAKI R, KEIRA T, MASUDA Y, et al. Effects of proton pump inhibitors on severe haematotoxicity induced after first course of pemetrexed/carboplatin combination chemotherapy [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2019, 44(2): 276-284.

收稿日期: 2020-04-23
(本文责编: 李艳芳)