



氫離子幫浦阻斷劑(PPI)藥物之比較

莊宗憲



前言

氫離子幫浦阻斷劑(proton pump inhibitor, PPI)是1980年代治療胃酸相關疾病，如胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃食道逆流最重要的藥物，本文主要探討PPI的藥理作用、臨床上的使用及相關PPI藥物的比較。

胃酸分泌的生理學

一般人胃中約含有十億個壁細胞(parietal cell)來分泌0.16M的鹽酸(hydrochloric acid, HCl)至胃壁，其分泌的量主要受到三種荷爾蒙所控制：乙醯膽鹼(acetylcholine)、組織胺(histamine)、胃泌素(gastrin)。

乙醯膽鹼是主要的神經荷爾蒙傳遞者，經由迷走神經節後神經元釋放，可以直接刺激壁細胞上的蕁毒鹼M3型受器(muscarinic M3 receptor)。組織胺是主要旁分泌(paracrine)傳遞者，經腸親色素細胞(enterochromaffin-like cell, ECL)分泌，可結合壁細胞上的H₂受器

。胃泌素(gastrin)可以經胃泌素接受器(gastric receptor)直接刺激壁細胞分泌胃酸，或間接刺激ECL分泌組織胺。當壁細胞表面受體被上述三種荷爾蒙結合後，壁細胞內第二傳訊者(secondary messenger)就會被活化(即cAMP與鈣離子)，影響壁細胞頂端的管腔膜與H⁺, K⁺-ATPase的酵素作用(即氫離子幫浦)，使H⁺分泌增加或減少。經研究發現，胃泌素刺激ECL細胞分泌組織胺，再結合壁細胞上的H₂接受器是胃酸分泌的主要路徑，因此在1970年代中期是以組織胺阻斷劑(H₂ blocker)為胃酸疾病治療的主要方式。影響胃酸分泌之荷爾蒙如圖一。

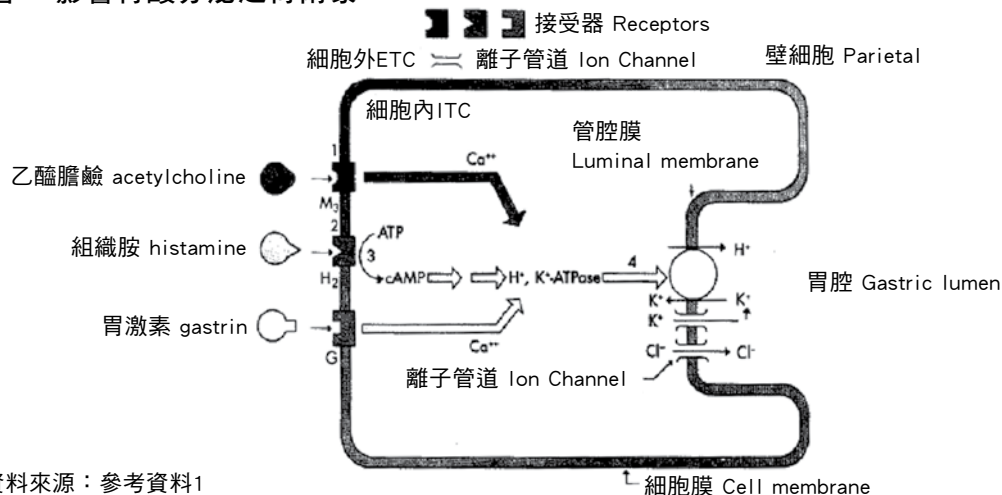
在1980年代時，對氫離子幫浦的研究更加清楚。氫離子幫浦(proton pump)是一種氫離子ATP酶，依賴ATP提供能量。它是逆向運輸幫浦(counter-transport pump)，將細胞內H⁺和細胞外K⁺的等量交換，同時在壁細胞內外產生300萬：1的氫離子濃度梯度，最後引起HCl分泌。壁細胞分泌鹽酸濃度是恆定的，為160mmol/L、pH值為0.9，但實際上胃液中pH值為1.3~1.8，因胃液中還有鹼性黏液及少許逆流的腸液可中和胃酸。由於許多研究確定氫離子幫浦是產生胃酸的最後

國軍松山總醫院家庭醫學科總住院醫師

關鍵詞: proton pump inhibitor



圖一 影響胃酸分泌之荷爾蒙



資料來源：參考資料1

關鍵步驟，因此相關抑制氫離子幫浦的藥物順應而生。

氫離子幫浦抑制劑的化學特性

PPI化學結構式主由benzimidazole環及pyridine環組成，各個PPI之間有不同的側鏈，如圖2。側鏈的結構會改變PPI pyridine N上的pKa，如omeprazole為4.13、lansoprazole為4.01、pantoprazole為3.96、rabeprazole為5。PPI在酸性胃壁細胞小管中的聚積與pH梯度(gradient)及pKa有關。具較高pKa值之rabeprazole會比其它PPI容易在pH範圍更寬的酸性環境下被活化，而快速達到抑制酸分泌之效果。如接近4~6時，pantoprazole的化學穩定性高於rabeprazole，此時rabeprazole很快就被活化。另外，lansoprazole比omeprazole具有較高的脂溶性，在临床上抑制酸分泌的效果亦會較快。Omeprazole與esomeprazole所連接側鏈

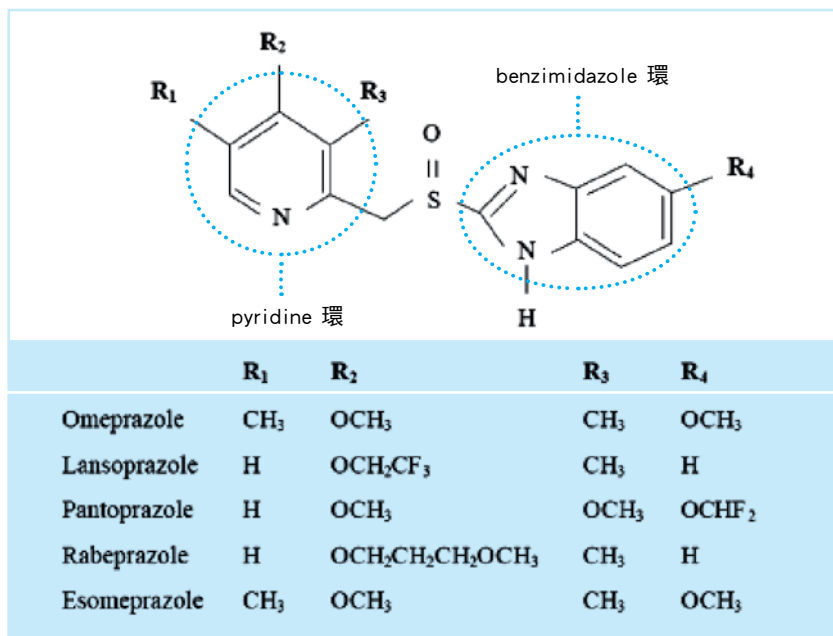
皆相同，omeprazole為消旋混合物(racemic mixture, 50/50)，包含二個光學異構物：S-omeprazole及R-omeprazole。而esomeprazole為純一的S-omeprazole，屬於穩定性的光學物質。五種PPI化學結構式如圖二。

氫離子幫浦抑制劑的藥理作用機轉

所有PPI皆為弱鹼性的前趨藥物(pro-drugs)，具有親脂性，易快速通過胃壁細胞膜(parietal cell membranes)而進入高度酸性的分泌小管(secretory canaliculus)。在pH<4環境下，PPI聚集在分泌小管，benzimidazole及pyridine環上的N被質子化，形成四環平面(tetracyclic planar) sulphenamide活性物，以共價鍵結合在H⁺, K⁺-ATPase α次單位(subunit)的cysteine residual位置，而達到抑制胃酸分泌到細管內腔(canalicular lumen)的作用。Omeprazole結合在cysteine 813及



圖二 五種PPI化學結構式



資料來源：參考資料2

cysteine 892位置；pantoprazole結合在cysteine 822或cysteine 813位置；lansoprazole及rabeprazole兩者亦結合在cysteine 813、cysteine 892及321位置。cysteine 813位置與抑制酸的活性有關，其它cysteine結合位置的藥理作用仍未清楚。PPI藥物具選擇性且不可逆的抑制胃中H⁺,K⁺-ATPase分泌胃酸過程之最後一個步驟，不管是生理性或外因性刺激所引發的胃酸分泌均會被PPI所抑制。

所有PPI在血漿中排除半衰期(elimination half-life)皆相當短，而卻能維持長時間抑制胃酸分泌，其原因在於對H⁺,K⁺-ATPase的抑制為不可逆反應，且人體內新合成H⁺,K⁺-ATPase約需50小時。

首次投予PPI時，並不能達到最大抑

制酸的作用，因為只有活化狀態的胃壁細胞(activated parietal cells)才會被抑制，而約有25%呈休止狀態的胃壁細胞(resting parietal cells)則不被抑制。PPI經口到達十二指腸後可快速被吸收而進入體內之作用部位。所有PPI對酸均不安定，故omeprazole及lansoprazole膠囊內含之顆粒具有腸衣膜(enteric-coated granules)，pantoprazole及rabeprazole則為腸衣錠之劑型，而esomeprazole則由腸衣膜顆粒壓製之錠劑，這些腸衣劑型可保護藥品不致於在胃中被酸分解。

因此PPI藥物給予使用鼻胃管的病人時，應選擇esomeprazole或lansoprazole錠劑，避免pantoprazole。因esomeprazole或lansoprazole錠劑在水中可崩解成腸溶微



粒後管灌，而pantoprazole則在其藥物外層附著上一層腸衣，無法變成腸溶微粒

，如果磨粉管灌則會破壞劑型影響其療效。5種PPI藥物特性之比較如表1。

表1 五種PPI藥物藥動學(pharmacokinetics, PK)特性之比較

PPI藥物	Omeprazole	Lansoprazole	Rabeprazole	Pantoprazole	Esomeprazole
常見商品名	Okwe® Losec®	Takepron®	Pariet®	Pantoloc®	Nexium®
生體可用率(%) (bioavailability)	30~40*	81~91	52	77	89~90
食物影響 藥品吸收	影響吸收速率	延遲吸收	不影響	不影響	降低可用率 33~53%
達到最高濃度 所需時間 (Tmax,小時)	0.5~3.5	1.7	1.1~3.1	2~5.0	1~1.6
排除半衰期 (小時) (t 1/2, plasma)	0.5~1	1.3~1.7	1	1~1.9	1.2~1.5
清除率 (clearance, L*/h/ kg)	0.45	0.2~0.28	0.5	0.08~0.13	1st dose 17L/h 2st dose 9.2L/h (40 mg)
蛋白結合率(%)	95~96	97~99	95~98	98	97
代謝部位	顯著由肝 CYP2C19 代謝(佔清除率的80%) ，對CYP3A4 具較低的親合力	主要經由肝 CYP3A4代謝，較少經由肝 CYP2C19代謝	主要經由肝 CYP2C19代謝，較少經由肝 CYP3A4代謝	主要經由肝CYP2C19 代謝、次要經由肝 CYP3A4 代謝，另 經由磺基轉移酶 (sulphotransferase)代謝	主要經由肝 CYP2C19代謝，次要經由肝 CYP3A4代謝
存在乳汁	yes	yes	yes	yes	yes
懷孕分級**	C	B	B	B	B
腎臟功能不良	不須劑量調整	不須劑量調整	不須劑量調整	不須劑量調整	不須劑量調整
嚴重肝功能異常	AUC ↑、t 1/2 ↑; 最大劑量20 mg/d	AUC ↑、t 1/2 ↑;建議劑量 15mg/d	AUC ↑、t 1/2 ↑	AUC ↑、t 1/2 ↑; 每兩天一顆40mg	AUC ↑、t 1/2 ↑; 最大劑量20 mg/d
老人因素	Cl ↓、AUC ↑ t 1/2 ↑;不須劑量 調整	Cl ↓、AUC ↑ t 1/2 ↑	不須劑量調整	Cl ↓、AUC ↑;最大劑 量40 md/d	不須劑量調整

註：AUC: area under the plasma concentration-time curve 時間對血中濃度曲線下面積 Cl: clearance 清除率

*若重複投予omeprazole 會增加bioavailability 約為65% (dose dependent)

**美國FDA規範之懷孕分級

資料來源：參考資料1, 2



臨床應用

PPI藥物主要用來治療所有與胃酸相關之疾病，包括消化性潰瘍、NSAIDs造成之消化性潰瘍、Zollinger-Ellison症候群(又稱胃泌素瘤：因高胃泌素血症刺激胃酸過度分泌，主要治療方式為手術切除腫瘤)、胃食道逆流及其相關併發症如食道狹窄、巴瑞特氏食道(Barrett's esophagus)等。治療之劑量建議如表2。

PPI藥物與其他藥物之交互作用：

PPI會改變胃內pH值而導致digoxin, penicillin V, erythromycin的吸收增加，但此交互作用在臨床上的意義仍是不明確。另一方面PPI會使ketoconazole, itraconazole吸收減少，使血中的藥品濃度降低。PPI主要經肝臟酵素Cytochrome P450 (以下簡稱CYP)代謝路徑如表3。

表4列出其他經肝臟酵素CYP450異構酶代謝之藥品。因為共同由CYP2C19代謝之緣故，屬omeprazole廣泛性代謝者

(extensive metabolizer)會明顯降低diazepam, phenytoin及warfarin (R-isomer)清除率，導致diazepam, phenytoin濃度增加15% ~ 25%，可能造成臨床上的影響。但在omeprazole代謝緩慢者(poor metabolizer)則沒有影響。抑制warfarin (R-isomer)代謝並不影響凝血時間，主要是R-isomer活性比S-isomer來的小。而lansoprazole, rabeprazole, pantoprazole遠比omeprazole具較少的藥物交互作用，主要是比omeprazole較少經過肝CYP450異構酶代謝途徑。esomeprazole同樣經由CYP2C19及CYP3A4代謝，對CYP2C19親合力大於CYP3A4，類似omeprazole代謝方式，故須注意會增加併用藥品之血中濃度(指共同由CYP2C19)及藉改變胃中pH值而影響藥品的生體可用率，如ketoconazole, digoxin, iron。若omeprazole或esomeprazole與共同經由CYP3A4代謝之藥品併用時，亦無臨床上顯著之影響，但clarithromycin會增加

表2 PPI藥物治療胃酸相關疾病之建議劑量

疾病種類 藥物種類	1.活動期與維持期治療胃及十二指腸潰瘍 2.初級與次級預防NSAID造成之潰瘍	糜爛或非糜爛之胃食道逆流
Omeprazole	40mg qd AC	20mg qd AC or bid AC
Lansoprazole	30mg qd AC	30mg qd AC or bid AC
Rabeprazole	20mg qd AC	20mg qd AC or bid AC
Pantoprazole	40mg qd AC	40mg qd AC or bid AC
Esomeprazole	40mg qd AC	20mg or 40mg qd AC

註：NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug
資料來源：參考資料1



表3 PPI藥物經由肝臟酵素Cytochrome P450(以下簡稱CYP)之主要代謝途徑

PPI種類	主要代謝路徑	次要代謝路徑	磺基轉移酶代謝(sulfotransferase)
Omeprazole	CYP2C19	CYP3A4	No
Lansoprazole	CYP3A4	CYP2C19	No
Rabeprazole	CYP2C19	CYP3A4	No
Pantoprazole	CYP2C19	CYP3A4	Yes
Esomeprazole	CYP2C19	CYP3A4	No

資料來源：參考資料1

omeprazole, esomeprazole的AUC值(area under the curve, 血中濃度-時間曲線下面積), 主要因素為clarithromycin屬於CYP3A4 抑制劑, 會降低omeprazole, esomeprazole的代謝, 但在臨床上顯示並無安全性之疑慮。PPI藥物與其他藥物之交互作用如表5。

PPI藥物之安全性

PPI在治療中產生之不良反應, 較常

見包括：上腹疼痛、腹瀉、便秘、脹氣、頭痛；較不常見則包括：噁心、嘔吐、暈眩、視覺模糊、搔癢或皮膚疹。PPI在美國使用已達十年, 在歐洲、澳洲使用二十年以上, 未有PPI使用者產生胃方面腫瘤之報告。關於PPI長期安全性的議題包括持續高胃酸血症、胃萎縮、慢性胃酸過少。此外, PPI可能會增加骨折的風險, 因此FDA建議應該使用最低有效劑量或縮短治療時間(症狀改善後停藥)。

表4 經肝臟酵素CYP450異構酶代謝之藥品

CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4
Caffeine	Phenytoin	(Phenytoin)	Metoprolol	Alcohol	Clarithromycin
Theophylline	(S)-warfarin	(R)-warfarin	(Propranolol)		Cyclosporin
Phenacetin	Tolbutamide	(Tolbutamide)			Erythromycin
	Diclofenac	Diazepam			Estradiol
	Naproxen				Lidocaine
	Piroxicam				Nifedipine
					Quinidine
					Prednisone
					Cisapride

資料來源：參考資料2



表5 PPI藥物與其他藥物之交互作用

PPI藥物 其他藥物	Omeprazole	Lansoprazole	Rabeprazole	Pantoprazole	Esomeprazole
Warfarin	PT增加10%	-	-	-	-
Diazepam	t 1/2增加130%	-	-	-	降低廓清率
Phenytoin	t 1/2增加27%	-	-	-	-
Theophylline	-	AUC增加10%	-	-	未知
Digoxin	AUC增加10%	-	AUC, Cmax, t 1/2增加	-	未知
Carbamazepine	AUC增加75%	-	-	-	未知

註：PT: prothrombin time凝血酶原時間; T1/2藥物半衰期; Cmax: maximum plasma concentration藥物最高血中濃度; AUC: area under the curve血中濃度-時間曲線下面積
資料來源：參考資料1

另外有不確定的證據顯示PPI的使用可能會增加困難梭狀桿菌相關疾病(Clostridium difficile-associated disease)的風險。困難梭狀桿菌是一種厭氧菌，主要靠其耐酸孢子來傳播，雖然孢子可存活在鹼性環境中，很少有流行病學證據證明PPI與困難梭狀桿菌感染的關聯性。

最後，長期使用PPI藥物可能會影響鐵和維生素 B12的吸收，但因不造成臨床上顯著症狀，而且可以另外補充治療。

結論

胃酸的功能可以水解蛋白飲食且保持無菌的環境，而氫離子幫浦阻斷劑(PPI)可以有效的抑制胃酸分泌的最後一個關鍵步驟，來治療胃酸相關疾病，如消化性潰瘍，胃食道逆流和Zollinger-Ellison症候群。許多研究不同種類PPI藥

物在治療的差異時，其差異性並不明顯，且只要各種PPI藥物達到一定的劑量，治療效果都相當良好。故臨床上選擇藥物時，建議考慮藥物間之交互作用，以提供患者最適切的治療。

參考資料

1. Michael MW: Overview and comparison of the proton pump inhibitors for the treatment of acid-related disorders. UpToDate 2011.
2. Yue MC: Clinical Comparison Between Esomeprazole And Omeprazole For The Symptom Resolution In Patients With Refluxive Esophagitis: A Randomized Trial. 台南市：成功大學臨床藥學研究所碩士論文。Available from: http://etds.lib.ncku.edu.tw/etdservice/view_meta_data?etdun=U0026-0812200910235488.
3. Dial MS: Proton pump inhibitor use and enteric infections. Am J Gastroenterol 2009; 104: 10.
4. McColl KE: Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. Am J Gastroenterol 2009; 104: 5.