

谈谈质子泵抑制剂与促动力药联合用药问题

李庆, 雷招宝

■背景资料

国内有关文献在讨论质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)与促动力药联合治疗胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)时认为可增加疗效,但促动力药可“加速胃肠蠕动,使PPI在胃内停留时间缩短而减少吸收,故两药至少应间隔1-2 h服用”。这种观点会给临床医生处方用药和药师评价处方用药的合理性带来误解,无所适从。

李庆, 雷招宝, 丰城市人民医院药剂科 江西省丰城市 331100

李庆, 主管药师, 主要从事临床药学工作。

作者贡献分布: 论文题目、书写格式、内容的确定以及论文的审校、修改由雷招宝完成; 查找资料与撰写论文由李庆完成。

通讯作者: 雷招宝, 主任药师, 331100, 江西省丰城市紫云大道553号, 江西省丰城市人民医院药剂科。fcszlb@163.com
电话: 0795-6600073

收稿日期: 2016-05-02

修回日期: 2016-05-12

接受日期: 2016-05-23

在线出版日期: 2016-06-28

Combined use of proton pump inhibitors and prokinetics: Feasibility and cautions

Qing Li, Zhao-Bao Lei

Qing Li, Zhao-Bao Lei, Department of Pharmacy, the People's Hospital of Fengcheng City, Fengcheng 331100, Jiangxi Province, China

Correspondence to: Zhao-Bao Lei, Chief Pharmacist, Department of Pharmacy, the People's Hospital of Fengcheng City, 553 Ziyun Street, Fengcheng 331100, Jiangxi Province, China. fcszlb@163.com.

Received: 2016-05-02

Revised: 2016-05-12

Accepted: 2016-05-23

Published online: 2016-06-28

Abstract

Proton pump inhibitors (PPIs) are a group of preferred medicines for treating acid related diseases. Prokinetic drugs are widely used in gastroesophageal reflux disease and diseases caused by gastrointestinal motility. The

combined use of PPIs and prokinetic drugs has been considered irrational when some authors discuss the clinical rational use of PPIs and prokinetic drugs, and they recommended that PPI and prokinetic drugs should not be taken at the same time, but should be separated by 1-2 h. This is somewhat misleading for clinicians to prescribe medicines and pharmacists to evaluate the rational use of the drugs. In this paper, we discuss the feasibility and cautions of combined use of PPIs and prokinetic drugs, to provide a reference for clinicians and pharmacists.

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Proton pump inhibitors; Prokinetic drugs; Combined use of drugs; Rational use of drug

Li Q, Lei ZB. Combined use of proton pump inhibitors and prokinetics: Feasibility and cautions. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(18): 2856-2861 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2856.htm>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2856>

摘要

质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)是治疗酸相关性疾病的首选药物。促动力药在胃食管反流和胃肠动力不足所致的疾病中应用广泛。但国内部分作者在讨论PPI与促动力药临床合理用药问题时认为两类药物不可同时服用,使得临床医生用药和临床药师进行处方合理用药评价时产生误解,无所适从。本文就PPI和促动力药能否合用,以及联合应用时应注意的问题进行讨论,供临床医生和药师参考。

■同行评议者

王荣福, 教授, 主任医师, 北京大学第一医院核医学科; 姚继红, 教授, 大连医科大学药学院

© The Author(s) 2016. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 质子泵抑制剂; 促动力药; 联合用药; 合理用药

核心提示: 本文针对国内部分作者认为促动力药加快胃排空, 不利于质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)的胃内滞留, 而影响PPI吸收的问题, 从PPI的吸收部位、发挥药理作用的部位以及两类药物联合应用应注意的问题进行了讨论。

李庆, 雷招宝. 谈谈质子泵抑制剂与促动力药联合用药问题. 世界华人消化杂志 2016; 24(18): 2856-2861 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v24/i18/2856.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i18.2856>

0 引言

质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)的发现与临床应用是酸相关疾病治疗领域里具有划时代意义的里程碑. 自1989年第一个PPI奥美拉唑(Omeprazole)问世至今, 相继有兰索拉唑(Lansoprazole)、泮托拉唑(Pantoprazole)、雷贝拉唑(rabeprazole)、埃索美拉唑(Esomeprazole)、右兰索拉唑、艾普拉唑等多个PPI上市^[1-3]. 抑酸药与促动力药是目前治疗胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)最常用的联合治疗方法^[4,5], 其中PPI与多潘立酮或莫沙必利合用的疗效较为明显, 轻度的GERD可单独选用PPI或促动力药, 中度GERD宜采用PPI和促动力药联用, 重度GERD宜加大PPI口服剂量, 或PPI与促动力药联合使用^[4]. 促动力药和PPI都是治疗功能性消化不良的一线药物, 与进餐相关的消化不良(如餐后不适综合征)可首选促动力剂或合用抑酸剂; 非进餐相关的酸相关性消化不良可选用抑酸剂, 必要时合用促动力剂^[6,7]. 但国内有关文献在讨论PPI与促动力药(如多潘立酮)合用治疗GERD时认为可增加疗效, 但促动力药可“加速胃肠蠕动, 使PPI在胃内停留时间缩短而减少吸收, 因此两药至少应间隔1-2 h”^[8-11], 这种观点会给临床医生处方用药和临床药师评价处方用药的合理性时容易带来误解, 无所适从. 因此, 本文作者从PPI的药剂学与体内抑酸作用机制等方面对此进行分析, 供临床医师和药师参考.

1 PPI的稳定性

PPI都是弱碱性药物, 对酸均不稳定(酸稳定顺序为: 泮托拉唑>奥美拉唑>兰索拉唑>雷贝拉唑^[1,2,12]), 口服会被胃酸破坏, 所以必须采用肠溶制剂以确保在胃内不降解^[13]. PPI也不能通过与胃的直接接触发挥疗效, 不论口服还是静脉给药, 都必须经血液循环到达胃壁细胞后, 在壁细胞泌酸小管的酸性环境下解离为次磺酰胺(sulfenamide), 再与质子泵上的半胱氨酸SH残基以共价结合形成复杂的化合物而不可逆地抑制胃酸分泌^[1,2,12,14]. 故目前国内外临床上使用的PPI口服制剂都是肠溶制剂. 认为PPI“在胃内吸收以及促动力药加速胃排空而减少PPI吸收”的说法^[8-11]是不成立的, 必须予以澄清. 相反, PPI肠溶制剂口服时不能嚼碎或碾碎, 应整片或整粒吞服, 以免破坏肠溶衣膜, 导致药物在胃内释放并降解.

PPI中埃索美拉唑镁肠溶片属于例外. 该药是采用了多元微粒系统技术制备的极小微丸, 微丸包肠溶衣通过直接压片制得肠溶多颗粒系统型片剂, 口服后在肠道内均匀分散成肠溶微丸, 能有效避免因局部药物浓度过高导致的肠黏膜刺激, 有利于药物吸收, 提高生物利用度. 因此, 埃索美拉唑镁肠溶片为缓释多单元片剂, 可以掰开服用或分散于不含碳酸盐的水中服用^[15].

2 PPI的吸收部位

PPI口服后在胃内不崩解, 其崩解、吸收的部位在十二指肠和小肠^[1,2,14-16], 吸收入血后再转运进入胃壁细胞的泌酸小管, 故PPI制剂口服后在胃中不崩解、不溶出、不破坏是确保其达到十二指肠与小肠进而被吸收的关键. 因此, 认为PPI在胃内停留、被吸收的说法^[8-11]是不成立的, 有必要进行纠正.

3 PPI体内活化与发挥药理作用的部位

PPI都是前体药物, 原型药物并不能抑制质子泵, 即不是原药发挥药理作用. PPI在十二指肠与小肠被吸收入血后被转运至胃壁细胞, 要在pH≤4的环境中才能被活化(因奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑的pKa = 4.0, 雷贝拉唑的pKa = 5.0), 但这种酸性环境只有在胃壁细胞内才有^[1,2]. PPI在胃壁细胞的泌酸小管中大量浓集、转化为带有四环结构的永久阳离子化

■ 研发前沿

本文从PPI的吸收部位、药理作用部位以及两类药物联合使用相互作用和安全性方面进行了阐述.

■ 相关报道

国内外文献对PPI的临床药理学和药效学的研究比较透彻, 结果比较一致, 对PPI与促动力药合用的有效性与安全性问题也有较多研究报道. 但对两类药物联合应用的时机、疗程以及相互作用问题研究不多.

■ 创新盘点

本文从PPI和促动力药联合应用的时机、相互作用以及不良反应等方面进行了阐述。

合物一次磺酰胺(活性成分), 次磺酰胺再与暴露在泌酸小管管腔面上的活性质子泵的半胱氨酸SH残基反应, 形成共键化合物, 不可逆地抑制活性质子泵的活性, 但对无活性(静止型)的质子泵无抑制作用。与其他前体药物的活化过程不同, PPI的活化无需酶的催化, 仅需酸性环境便可完成, 并且是酸度越高, 活化速率越快^[14]。但次磺酰胺在pH 7.0的中性环境中极不稳定, 在细胞质中半衰期以毫秒计, 不可能像PPI那样经十二指肠和小肠吸收入血后经胃壁细胞胞质到达泌酸小管, 即次磺酰胺不能从胃外转运进入胃壁细胞的泌酸小管, 只有在胃内的泌酸小管内生成才能发挥抑制质子泵的作用^[1,2,14]。同时由于次磺酰胺是永久性阳离子, 众所周知极性分子是不能跨越细胞膜的脂质双层结构进而扩散进入胃壁细胞的泌酸小管的; 在体内次磺酰胺可与胞质中的硫醇类物质如谷胱甘肽反应, 从而失去结合质子泵的能力。

PPI的药理作用对胃内pH值具有依赖性, 就是说PPI抑制胃酸分泌具有自限性, 即存在PPI→抑制质子泵→胃内pH值升高→PPI活化速率降低→质子泵被抑制的作用减弱。在特定pH值条件下, PPI活化的速度是不同的, 速度从高到低的次序是雷贝拉唑>奥美拉唑=埃索美拉唑=兰索拉唑>泮托拉唑, 这与PPI的pKa值有关。与对酸稳定性的顺序相反, PPI的pKa值越大, 则活化速度越快^[1,2,12,14]。

4 PPI与促动力药联合使用问题

PPI与促动力药能否联合使用主要其所治疗的疾病所决定。首先, 治疗GERD时PPI与促动力药联合使用^[3]效果最佳, 国内外临床报道最多^[16-22]。尽管存在患者对治疗的依从性降低而导致复发率高、需要较长时间用药的问题, 但联合用药对缓解GERD临床症状具有立竿见影的效果; 其次, 在治疗功能性消化不良中也可将PPI与促动力药联合使用, 其中以莫沙必利与PPI联合使用的报道较多^[23-27]。

5 PPI与促动力药合用应注意的问题

5.1 联合用药的药品品种选择问题 PPI的品种选择比较容易, 因为PPI不同品种在治疗GERD和功能性消化不良方面的疗效差别不大^[23]。但从成本-效益、维持24 h胃内pH值在某一最佳值的时间百分数、药物相互作用影响的程度等方面考虑, 雷贝拉唑和埃索美拉唑分别与多

潘立酮或莫沙必利联合可能是较佳选择^[7,18-22]。甲氧氯普胺疗效肯定, 又是美国FDA批准治疗糖尿病胃轻瘫和GERD的唯一促动力药物^[23,24], 但不良反应较多, 现已少用。多潘立酮疗效肯定, 是国家基本药物和OTC药物, 价格低廉, 是目前临床医生首选的促动力药。莫沙必利等较新的促动力药也可供选择, 如PPI治疗非糜烂性反流病方案中加入莫沙必利可达到加快胃排空、改善胃食管反流症状的良好效果^[25]。

5.2 注意联合用药的时间与疗程问题 PPI一般是每日口服一次, 早餐前30 min空腹口服, 此时的胃内pH值正好符合活化PPI的酸度^[1,2,12,28,29]。食物可刺激胃泌素的分泌, 服用PPI后再进食有助于PPI吸收入血到达胃壁细胞泌酸小管内的活化, 禁食状态(5 h)下服用PPI常常导致治疗的失败^[30]。西方国家一般推荐PPI餐前服用, 但日本医生一般推荐餐后服药, 这可能降低PPI的抑酸效果。国内外有关文献^[1,13,28,31]在描述PPI口服的时间上也不尽一致, 如泮托拉唑片早餐前或早餐间用少量水送服, 不可嚼碎; 雷贝拉唑片早晨服用, 必须吞服; 埃索美拉唑饭前服药的抑酸效果比饭后更强, 故埃索美拉唑片应至少于餐前1 h整片吞服, 不应嚼碎或压碎。

然而, 促动力药也是饭前15-30 min服用。故就出现一个哪个药先服哪个药后服的问题。由于促动力药有助于PPI快速到达十二指肠与小肠被吸收入血, 故从理论上推测, 应该是促动力药先服, 15-30 min后再服用PPI, 即促动力药应在早餐前45-60 min服用, PPI早餐前30 min服用。如果PPI在晚饭前30 min加服1次(如奥美拉唑等PPI每日使用双倍标准剂量时就应分2次服用), 也是晚餐前45-60 min服用促动力药, 然后再服PPI。

Furuta等^[28]以交叉设计的方式在15例幽门螺杆菌阴性的健康志愿者中研究比较了饭前和饭后给予雷贝拉唑(10 mg)和埃索美拉唑(20 mg)共7 d对胃内pH值的影响。结果显示, 餐前服用埃索美拉唑比餐后具有更强的抑酸作用, 其24 h内pH值>4.0的时间的百分数从餐后的45.3%增加至餐后的54.4%, 白天pH值>4.0的时间百分数从51.4%增至66.5%($P = 0.05$)。相反, 雷贝拉唑的抑酸效果不受给药时间的影响。故埃索美拉唑应餐前服药, 雷贝拉唑餐前或餐后服药均可。Miner等^[29]在一个研究中比较了5种PPI早餐前30 min口服1次后第5天24 h内胃

内平均pH值以及1 d内胃内pH值>4.0时间百分数, 结果表明埃索美拉唑24h内胃内pH值>4.0时间最长. 赵明等^[32]的研究表明, 清晨和睡前1 h口服雷贝拉唑(联合阿莫西林克拉维酸钾)治疗消化性溃疡的痊愈率(93.3%)明显高于早餐后和睡前1 h口服时的痊愈率(62.5%, $P<0.05$). 由于夜间胃内pH值(夜间胃酸合成增加)比白天要低, 胃酸分泌量比白天多. 因此, 每天早晨6:30和每晚19:30给药, 可较好地控制和减少夜间和清晨胃内pH值偏低的问题, 更好地缓解患者的临床症状, 有利于病情恢复. 雷贝拉唑的抑酸效果不受食物影响, 埃索美拉唑等其他PPI活化成次磺酰胺所需的氢离子浓度比较高, 餐前服用效果更好.

PPI治疗GERD时一般经过常规或加倍剂量治疗8 wk后大多数患者的临床症状可完全缓解, 糜烂性食管炎得到愈合. 但由于食管下括约肌的张力未得到根本改善, 故停药后近80%GERD患者在半年内复发, 故推荐在愈合后继续维持治疗1 mo. 若停药后仍有复发, 可再次用药, 得到缓解后按需(on demand)任选一种PPI维持治疗, 可部分克服酸反跳问题^[31,33]. 对部分需要严格控制胃酸分泌的患者, 可在早晨服用1次PPI的基础上, 晚上加服1次 H_2 -受体拮抗剂, 可预防夜间酸突破的现象^[34].

5.3 注意联合用药中的药物相互作用问题 关于PPI与促动力药之间产生不良药物相互作用的报道不多. 据报道^[35], 奥美拉唑不会影响马来酸多潘立酮的吸收, 但会适度降低多潘立酮游离碱制剂的吸收率, C_{max} 降低约25.9%($P<0.05$). 因此, 奥美拉唑与多潘立酮游离碱联合使用时应注意这一问题. 另外, 莫沙必利由于可促进胃排空, 使雷贝拉唑的 C_{max} 缩短和生物利用度提高^[36]; 西沙必利对泮托拉唑的药物动力学无影响, 莫沙必利与奥美拉唑合用得到了有利的药物相互作用结果^[37]. 有临床研究发现, 莫沙必利加入到PPI治疗GERD的治疗方案中在有效缩短胃排空时间的同时, 还能有效预防PPI引起的血浆胃泌素水平的升高, 对患者的治疗产生有利影响^[38]. 老年人宜优先选用与其他常用药物相互作用较少的PPI, 如泮托拉唑和雷贝拉唑^[37].

5.4 注意监测联合用药中的不良反应 奥美拉唑是最早上市的PPI, 使用量最大, 因而不良反应的报道也最多^[39]. PPI短期使用耐受性良好, 总

不良反应发生率约1%-3%, 且PPI之间无明显差别. 常见的不良反应有头痛、腹泻、恶心、头晕、瘙痒、皮疹, 是一类安全性比较高的药物. 但PPI长期有潜在安全风险, 如可致骨折、感染增加、维生素 B_{12} 缺乏、低镁血症、促进萎缩性胃炎的发生或发展、致间质性肾炎和显微镜结肠炎, 致严重的皮肤过敏反应等^[40].

促动力药各品种之间不良反应的类型及其严重程度相差很大, 临床研究与病例报道也比较多. 甲氧氯普胺可致锥体外系反应等急性和慢性的神经系统反应, 且容易产生误诊误治, 故其剂量应严格限制, 不宜长期、大剂量使用^[41,42]. 多潘立酮不透过血脑屏障, 无锥体外系反应, 但长期服用个别患者可出现乳房胀痛或溢乳现象^[41]. 多潘立酮引起急性肌张力障碍也有报道^[43]. 值得警惕的是, 多潘立酮对心脏有严重影响, 可致QT间期延长和心律失常, 严重者可引起心脏猝死^[44,45]. 因此建议成人和体质量超过35 kg的青少年每日最多口服给药3次, 每次10 mg.

与甲氧氯普胺和多潘立酮相比, 莫沙必利的安全性较高, 无锥体外系反应、溢乳和心脏不良反应^[7], 在治疗剂量下, 短期应用的不良反应发生率较低且较轻微, 最常见的不良反应为乏力、腹泻、腹痛、头晕、头痛、皮疹、失眠等, 无论是单独使用还是与PPI联合应用, 成人及儿童的耐受性均属良好^[46-51].

6 结论

PPI的吸收部位在十二指肠和小肠, 在胃壁细胞的泌酸小管活化方可发挥药理作用. 治疗GERD和功能性消化不良等酸相关性疾病时, PPI可与促动力药合用. 促动力药加快胃排空, 有助于PPI快速进入十二指肠和小肠的吸收部位, 因而更快地发挥抑酸作用. 两类药物联合应用的耐受性良好, 合用时注意药物品种的选择(尤其是促动力药的选择), 密切监测联合用药中的不良反应, 确保患者用药安全、有效.

7 参考文献

- Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 25-35 [PMID: 23350044 DOI: 10.5056/jnm.2013.19.1.25]
- Ward RM, Kearns GL. Proton pump inhibitors in pediatrics: mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics, and pharmacodynamics. *Paediatr Drugs* 2013; 15: 119-131 [PMID: 23512128]

应用要点

本文对临床医生处方用药和药师评价处方用药合理性方面具有参考价值.

■名词解释

药物相互作用: 主要是探讨两种或两种以上的药物通过相同或不同给药途径、同时或先后给药在体内所发生的联合效应。可分为药效学相互作用和药动学相互作用。PPI与促动力药主要存在药动学方面的相互作用, 促动力药可加快PPI的吸收而有利于PPI的抑酸作用的发挥。

- 3 Ji XQ, Du JF, Chen G, Chen G, Yu B. Efficacy of ilaprazole in the treatment of duodenal ulcers: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 5119-5123 [PMID: 24803828 DOI: 10.3748/wjg.v18.i48.7371]
- 4 陈灏珠, 林果为, 王吉耀. 实用内科学. 第14版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 1899-1901
- 5 Sobrino-Cossío S, López-Alvarenga JC, Remes-Troche JM, Galvis-García ES, Soto-Pérez JC, Teramoto-Matsubara O, Morales-Arámbula M, Orozco-Gamiz A, Tamayo de-la-Cuesta JL, Mateos G, Jiménez A, Sáez A, Vargas JA. Proton pump inhibitors in gastroesophageal reflux disease: "a custom-tailored therapeutic regimen". *Rev Esp Enferm Dig* 2012; 104: 367-378 [PMID: 22849498 DOI: 10.4321/S1130-01082012000700006]
- 6 Miwa H, Kusano M, Arisawa T, Oshima T, Kato M, Joh T, Suzuki H, Tominaga K, Nakada K, Nagahara A, Futagami S, Manabe N, Inui A, Haruma K, Higuchi K, Yakabi K, Hongo M, Uemura N, Kinoshita Y, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia. *J Gastroenterol* 2015; 50: 125-139 [PMID: 25586651 DOI: 10.1007/s00535-014-1022-3]
- 7 中华医学会老年医学分会《中华老年医学杂志》编辑委员会. 老年人功能性消化不良诊治专家共识. *中华老年医学杂志* 2015; 34: 698-705
- 8 赵大贵, 袁川江, 张晋丹. 2169张门诊口服质子泵抑制剂不合理用药处方分析. *中国药业* 2014; 23: 50-51
- 9 卢小兰, 陈静, 黄富宏, 袁园. 某院门诊急诊1537张质子泵抑制剂处方分析. *中国药业* 2015; 24: 62-64
- 10 陈玲园, 黄天国, 宋爱华. 门诊口服质子泵抑制剂不合理用药处方分析. *临床合理用药* 2011; 4: 123-124
- 11 姚苏宁, 严小惠. 综合性医院门诊质子泵抑制剂合理用药情况分析. *中国全科医学* 2012; 15: 1882-1884
- 12 Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 528-534 [PMID: 19006606]
- 13 丁庆明, 陆进. 质子泵抑制剂注射剂型的稳定性和安全性. *药品评价* 2012; 9: 24-27
- 14 许国铭, 钟捷. 质子泵抑制剂—基础与临床. 第1版. 上海: 上海科技教育出版社, 2004: 24-38
- 15 徐飞, 兰昌云, 陈博, 王张. 埃索美拉唑镁肠溶多颗粒系统型片的制备及体外释放度研究. *中国药房* 2014; 25: 1969-1972
- 16 Nwokediuko SC. Current trends in the management of gastroesophageal reflux disease: a review. *ISRN Gastroenterol* 2012; 2012: 391631 [PMID: 22844607 DOI: 10.5402/2012/391631]
- 17 van der Pol RJ, Smits MJ, van Wijk MP, Omari TI, Tabbers MM, Benninga MA. Efficacy of proton-pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Pediatrics* 2011; 127: 925-935 [PMID: 21464183 DOI: 10.1542/peds.2010-2719]
- 18 季代金, 黄茂涛, 余宁, 赵悦, 陈勇. NERD患者埃索美拉唑联合莫沙必利与加强生活方式干预对照研究112例. *世界华人消化杂志* 2007; 15: 1650-1653
- 19 曾云波, 程远. 莫沙比利联合埃索美拉唑对非糜烂性胃食管反流患者的疗效. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 5130-5135
- 20 上海市医学会消化分会胃肠动力学组. 多中心临床观察雷贝拉唑联合多潘立酮治疗胃食管反流病的症状缓解情况. *中华消化杂志* 2011; 31: 761-765
- 21 Vela MF. Medical treatments of GERD: the old and new. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43: 121-133 [PMID: 24503363]
- 22 Shahani S, Sawant P, Dabholkar P. Rabeprazole plus domperidone: the answer for gastro-oesophageal reflux disease. *J Indian Med Assoc* 2008; 106: 264, 266, 268 [PMID: 18828350]
- 23 Chen SL. A review of drug therapy for functional dyspepsia. *J Dig Dis* 2013; 14: 623-625 [PMID: 23957752 DOI: 10.1111/1751-2980.12094]
- 24 Zala AV, Walker MM, Talley NJ. Emerging drugs for functional dyspepsia. *Expert Opin Emerg Drugs* 2015; 20: 221-233 [PMID: 25645940 DOI: 10.1517/14728214.2015.1009827]
- 25 Futagami S, Iwakiri K, Shindo T, Kawagoe T, Horie A, Shimpuku M, Tanaka Y, Kawami N, Gudis K, Sakamoto C. The prokinetic effect of mosapride citrate combined with omeprazole therapy improves clinical symptoms and gastric emptying in PPI-resistant NERD patients with delayed gastric emptying. *J Gastroenterol* 2010; 45: 413-421 [PMID: 19997942]
- 26 Iida H, Inamori M, Fujii T, Sekino Y, Endo H, Hosono K, Nonaka T, Koide T, Takahashi H, Yoneda M, Goto A, Abe Y, Kobayashi N, Kirikoshi H, Kubota K, Saito S, Gotoh E, Maeda S, Nakajima A. Early effect of oral administration of omeprazole with mosapride as compared with those of omeprazole alone on the intragastric pH. *BMC Gastroenterol* 2012; 12: 25 [PMID: 22448810 DOI: 10.1186/1471-230X-12-25]
- 27 Cho YK, Choi MG, Park EY, Lim CH, Kim JS, Park JM, Lee IS, Kim SW, Choi KY. Effect of mosapride combined with esomeprazole improves esophageal peristaltic function in patients with gastroesophageal reflux disease: a study using high resolution manometry. *Dig Dis Sci* 2013; 58: 1035-1041 [PMID: 23053900]
- 28 Furuta K, Adachi K, Aimi M, Shimura S, Mikami H, Nishimura N, Ishimura N, Ishihara S, Naora K, Kinoshita Y. Effect of Timing of Proton Pump Inhibitor Administration on Acid Suppression. *Digestion* 2016; 93: 111-120 [PMID: 26637113 DOI: 10.1159/000441972]
- 29 Miner P, Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2616-2620 [PMID: 14687806 DOI: 10.1016/j.amjgastroenterol.2003.09.053]
- 30 Freigofas J, Haefeli WE, Schöttker B, Brenner H, Quinzler R. Indirect evidence for proton pump inhibitor failure in patients taking them independent of meals. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 768-772 [PMID: 24723311 DOI: 10.1002/pds.3620]
- 31 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学. 第17版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 461, 469-472
- 32 赵明, 张弦. 雷贝拉唑钠肠溶胶囊治疗消化性溃疡不同服药时间对疗效的影响. *湖北中医杂志* 2011; 33: 43-44
- 33 Juul-Hansen P, Rydning A. Clinical and pathophysiological consequences of on-demand treatment with PPI in endoscopy-negative reflux disease. Is rebound hypersecretion of acid a problem? *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 398-405 [PMID: 21142586 DOI: 10.3109/00365521.2010.537

- 684]
- 34 陈维娜, 张小晋. 质子泵抑制剂与酸反跳. 世界华人消化杂志 2010; 18: 2951-2955
 - 35 Zhang YF, Chen XY, Dai XJ, Zhang YN, Liu QZ, Yu HL, Zhong DF. Influence of omeprazole on pharmacokinetics of domperidone given as free base and maleate salt in healthy Chinese patients. *Acta Pharmacol Sin* 2007; 28: 1243-1246 [PMID: 17640489 DOI: 10.1111/j.1745-7254.2007.00596.x]
 - 36 Arai K, Takeuchi Y, Watanabe H, Tsukurimichi A, Uchida N, Imawari M. Prokinetics influence the pharmacokinetics of rabeprazole. *Digestion* 2008; 78: 67-71 [PMID: 18948689 DOI: 10.1159/000165351]
 - 37 Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug Saf* 2014; 37: 201-211 [PMID: 24550106]
 - 38 Lim HC, Kim JH, Youn YH, Lee EH, Lee BK, Park H. Effects of the Addition of Mosapride to Gastroesophageal Reflux Disease Patients on Proton Pump Inhibitor: A Prospective Randomized, Double-blind Study. *J Neurogastroenterol Motil* 2013; 19: 495-502 [PMID: 24199010]
 - 39 朱平根, 雷招宝. 奥美拉唑致214例不良反应病例报告分析. 中国执业药师 2016; 13: 53-56
 - 40 Triadafilopoulos G, Roorda AK, Akiyama J. Indications and safety of proton pump inhibitor drug use in patients with cancer. *Expert Opin Drug Saf* 2013; 12: 659-672 [PMID: 23647006 DOI: 10.1517/14740338.2013.797961]
 - 41 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 中国消化不良诊治指南. 中国实用乡村医生杂志 2012; 19: 9-11
 - 42 Valkova M, Stamenov B, Peychinska D, Veleva I, Dimitrova P, Radeva P. Metoclopramide-induced extrapyramidal signs and symptoms-brief review of literature and case report. *J IMAB-Ann Proceeding (Scientific Papers)* 2014; 20: 539-541 [DOI: 10.5272/jimab.2014206.539]
 - 43 Bonuccelli U, Nocchiero A, Napolitano A, Paoletti AM, Melis GB, Corsini GU, Muratorio A. Domperidone-induced acute dystonia and polycystic ovary syndrome. *Mov Disord* 1991; 6: 79-81 [PMID: 2005928]
 - 44 Arana A, Johannes CB, McQuay LJ, Varas-Lorenzo C, Fife D, Rothman KJ. Risk of Out-of-Hospital Sudden Cardiac Death in Users of Domperidone, Proton Pump Inhibitors, or Metoclopramide: A Population-Based Nested Case-Control Study. *Drug Saf* 2015; 38: 1187-1199 [PMID: 26350642]
 - 45 国家药品不良反应监测中心. 药物警戒快讯. 中国药物警戒 2014; 11: 512
 - 46 姚瑶, 郑晓媛, 张喆, 顾鹏, 张蓉. 莫沙必利对比质子泵抑制剂治疗功能性消化不良疗效与安全性的系统评价. 中国药房 2015; 26: 2094-2097
 - 47 刘欣, 李志恒. 埃索美拉唑联合莫沙必利治疗反流性食管炎的临床疗效及不良反应观察. 临床医药文献电子杂志 2014; 1: 1559, 1562
 - 48 杨正益. 泮托拉唑钠肠溶片与莫沙必利治疗功能性消化不良的临床效果及安全性. 世界华人消化杂志 2014; 22: 4514-4518
 - 49 杨彩云, 黄海波, 彭登高. 莫沙必利与泮托拉唑治疗儿童功能性消化不良的临床疗效比较. 世界华人消化杂志 2015; 23: 1989-1993
 - 50 虞阳, 姚健凤, 夏俊, 赵尚敏, 于晓峰. 埃索美拉唑联合莫沙比利治疗老年低压型LES食管运动功能障碍29例. 世界华人消化杂志 2009; 17: 1359-1362
 - 51 宁磊, 李玲, 张所栋. 奥美拉唑肠溶胶囊、枸橼酸莫沙必利片及胃苏颗粒联合治疗老年胃食管反流病的临床效果. 世界华人消化杂志 2014; 22: 5495-5495

同行评价

本文针对近年来国内文献报道的“促动力药可加速胃肠蠕动,使PPI在胃内停留时间缩短而减少吸收,因此两药至少应间隔1-2 h”的观点,从PPI的作用机制,尤其是PPI在肠道内而不是胃内崩解吸收的观点予以反驳,文章具有一定的创新性。

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

