

氫離子幫浦抑制劑長期治療之不良反應及其臨床重要性

鄭維鈞^{1,2} 陳炯瑜¹ 林錫璋¹

¹ 國立成功大學醫學院附設醫院 內科部胃腸肝膽科

² 行政院衛生署台南醫院 內科部

摘要

氫離子幫浦抑制劑一直被認為是治療胃酸相關疾患，安全而有效的首選藥物。但隨著使用經驗的增加及病人治療期間的延長，這類藥物可能會造成的不良反應及長期生理病理變化也逐漸明瞭。本文就過去文獻中氫離子幫浦抑制劑長期使用所造成的不良反應及相關病理機轉，包含高胃泌素血症相關之病理變化、骨折之風險、感染之風險，及與 clopidogrel 交互作用之臨床證據，作一重點性的文獻回顧。

關鍵辭： 氫離子幫浦抑制劑 (Proton pump inhibitors)

安全性 (Safety)

高胃泌素血症 (Hypergastrinemia)

骨折 (Bone fracture)

感染 (Infection)

前言

自從1980年代問世以來，氫離子幫浦抑制劑 (proton-pump inhibitors) 一直是治療胃酸相關疾患的首選。由於其高安全性及顯著的治療成效，這類藥物的開立也是日益增加，如台灣消化系醫學會的胃食道逆流疾病治療共識，便建議使用氫離子幫浦抑制劑作為診斷及治療的重要工具¹。在國外，長期甚或終生使用這類藥物的病人，更不少見。然而最近的研究卻指出，一些可能的不良反應，包括呼吸道感染及腸道感染症的風險，乃至於最近較熱門的骨折之風

險等，身為臨床醫師在照顧長期使用這類藥物的病人，更是不可不知。

氫離子幫浦抑制劑之使用

對於什麼是「長期」之氫離子幫浦抑制劑使用，現在仍然沒有統一之定義；在過去文獻中，從連續使用4個月到12個月都有作者提及²。當然根據不同的定義，長期使用氫離子幫浦抑制劑的病人比例便會有所不同。但臨床上使用這類藥物發生藥物不良反應的風險，和病人使用的劑量及時間的長短，常常呈現相關性。舉例來說，Yang等人使用英國的GPRD

(General Practice Research Database) 資料庫分析 13,556 位股骨骨折之病人，便發現和控制組相比，病人使用氫離子幫浦抑制劑的期間越長，病人股骨骨折的風險便越高³。以下我們探討使用氫離子幫浦抑制劑常見之藥物不良反應，及其發生之相關機轉。

維生素 B12 的影響

氫離子幫浦抑制劑會改變胃中的 pH 值，進而影響維生素 B12 的吸收。胃內的酸性環境及胃蛋白酶能夠使維生素 B12 從蛋白質結合的狀態被釋放，自由形態的維生素 B12 會和唾液腺細胞及胃壁細胞分泌的 R 蛋白 (R-protein) 結合，運送到十二指腸。在十二指腸，維生素 B12 和 R 蛋白的複合物會被胰臟酵素切割，釋放出自由形態的維生素 B12。維生素 B12 再和胃壁細胞分泌的內生性因子結合後，形成複合物，最後在末端迴腸吸收⁴。由於胃酸在維生素 B12 的吸收中，佔有重要角色，因此胃中的 pH 值改變，會影響維生素 B12 的吸收。但事實上，由於我們每天食物中含有的維生素 B12 遠超過每日所需，對於一般正常飲食的病人，維生素 B12 缺乏的情形並不明顯。然而，對老年人來說維生素 B12 缺乏，卻可能會是個重要的問題。有兩個回溯性研究指出，長期使用氫離子幫浦抑制劑，確實會增加病人維生素 B12 缺乏的風險^{5,6}，但也有一個研究不同意這個結論⁷。不過，如果用其他血中指標，將無症狀之維生素 B12 缺乏包含在內，則有使用氫離子幫浦抑制劑的病人，其維生素 B12 缺乏的比例，就會比沒有使用的病人多^{8,9}。

現有的證據並不支持在常規性使用氫離子幫浦抑制劑下，規則的檢測血中維生素 B12，但在老年人或慢性照顧機構的病人，如果長期使用氫離子幫浦抑制劑，補充維生素 B12 也許會有助益⁹。

高胃泌素血症 (Hypergastrinemia) 相關之病理變化

過去的研究已經證實，幾乎所有長期接受抑制胃酸分泌藥物的病人，血中的胃泌素濃度

都會上升，而且越強的胃酸抑制藥物，會造成的血中胃泌素上升越高，這也被認為是長期使用組織胺第二型受體拮抗劑 (histamine-2 blocker) 的病人，藥效會降低的最主要原因¹⁰。這個現象的臨床意義往昔並未被重視。

長期使用氫離子幫浦抑制劑及同類藥物所造成的高胃泌素血症，會使胃本身分泌胃酸的能力增加。當病人接受氫離子幫浦抑制劑治療時，胃酸分泌受到抑制，臨床上的反應較不明顯。然而，一旦病人停用氫離子幫浦抑制劑，高胃泌素血症卻不會立即恢復正常，進而引起胃酸上升所造成的消化不良症狀，即形成所謂的反彈性胃酸過度分泌 (rebound acid hypersecretion, RAHS)。Reimer 等人進行了一個雙盲性的安慰劑對照臨床試驗，其中 120 位健康的自願受試者，隨機分配接受 8 週 omeprazole 或安慰劑治療。結果發現，停藥四週後，omeprazole 組有 22% 的人出現消化不良、心口灼痛或胃酸逆流的症狀，而安慰劑組則只有 2%¹¹。這類的症狀可能需要 2 到 3 個月的時間，才會逐漸緩解^{12,13}。

根據 Jalving 等人的研究，使用氫離子幫浦抑制劑超過一年的病人，胃基底腺息肉 (fundal gland polyps) 發生的比例會增加，且使用時間越長，發生的比例越高¹⁴。胃基底腺息肉是胃息肉中，最常見的一種。在一般族群中，1.9% 的人可能有此類息肉，而在家族性腺性息肉症 (familial adenomatous polyposis) 的病人，此類息肉比例則更高¹⁵⁻¹⁸。目前認為氫離子幫浦抑制劑，造成胃基底腺息肉發生比例增加的原因，是由於長期使用氫離子幫浦抑制劑會造成胃壁細胞增生和突出 (parietal cell protrusion)。胃壁細胞突出的發生，會因為氫離子幫浦抑制劑使用而增加，這是因為藥物會抑制胃酸從分泌小管釋出，而胃酸在細胞內的製造，又因高胃泌素血症而增加^{19,20}。當胃壁細胞突出阻塞住腺體的頸部出口，便會形成胃基底腺囊腫 (fundal gland cysts)，進一步變大成為胃基底腺息肉。雖然胃基底腺息肉絕大多數是良性，文獻中報告只有極低比例出現低度分化不良的變化^{14,18}，仍有學者建議在長期使用氫離子幫浦抑制劑的病人，

應規則接受胃鏡追蹤²¹。

胃泌素在動物實驗中已經被證實，會促使胃的黏膜及一些胃腸道相關的腫瘤細胞株增生²²。雖然有的報告指出，接受胃竇切除的病人，其胃腺癌的比例增加^{23,24}，然而並不是所有的研究，都贊同高胃泌素血症，如胃泌素瘤，Zollinger-Ellison Syndrome或接受氫離子幫浦抑制劑，會使胃腺癌的發生增加^{25,26}。然而，針對特殊族群，如幽門螺旋桿菌(*Helicobacter pylori*)感染的病人，氫離子幫浦抑制劑所造成的胃酸分泌變化，卻可能會影響胃癌的發生情形。在胃酸分泌正常的病人，幽門螺旋桿菌所造成的胃炎主要發生在胃竇²⁷。在氫離子幫浦抑制劑抑制胃酸分泌的病人，幽門螺旋桿菌卻主要分佈在胃體部，形成胃體部為主的胃炎(corpus-predominant gastritis)^{28,29}。除此之外，有幽門螺旋桿菌感染的病人，長期接受胃酸抑制治療，較之沒有幽門螺旋桿菌的病人，萎縮性胃炎(atrophic gastritis)發生的比例有顯著的增加^{30,31}。而從間接證據來看，萎縮性胃炎或是胃體部為主的胃炎是病人發生胃癌的主要危險因子³²。歐洲幽門螺旋桿菌研究團隊(European Helicobacter Study Group, EHSg)的馬斯垂克共識，也建議接受長期氫離子幫浦抑制劑治療的病人，應接受檢測並根除幽門螺旋桿菌³³。

胃泌素在胃中會與類嗜鉻細胞(enterochromaffin-like cell)結合，並促使其增生。在動物實驗中，胃酸抑制所造成的高胃泌素，會使類嗜鉻細胞過度增生，進而形成胃的類癌瘤(carcinoid tumor)^{34,35}。而在其他特定高胃泌素血症的族群，如胃泌素瘤，第一型多發性內分泌腫瘤(multiple endocrine neoplasia type 1)或惡性貧血的病人，類癌瘤的發生比例都有所增加³⁶⁻³⁸。在長期接受氫離子幫浦抑制劑治療的病人，約有10到30%有類嗜鉻細胞增生的情形^{39,40}。雖然缺乏直接證據，但長期追蹤類癌瘤發生率的學者，則發現從未有胃酸抑制藥物的年代，到組織胺第二型受體拮抗劑，乃至氫離子幫浦抑制劑的時代，類癌瘤的發生率也跟著緩步提升^{41,42}。雖然我們仍需要大規模的前瞻性研究作佐證，但此一議題仍然值得臨床注意。

過去的細胞體外實驗也發現，胃泌素會促進大腸癌細胞的增生⁴³。Thorburn等人的病例對照研究也發現高胃泌素血症是大腸直腸癌發生的危險因子⁴⁴。然而大型的臨床研究，卻發現氫離子幫浦抑制劑的使用，既不會增加大腸腺瘤的發生，也不會影響大腸直腸癌發生的風險⁴⁵⁻⁴⁸。也許胃泌素並非大腸直腸癌發生的原因而是結果。換言之，有可能是大腸直腸癌引起胃泌素上升，以造成自體內分泌(autocrine)和旁體內分泌(paracrine)的效應。而這也能說明何以高胃泌素血症是大腸直腸癌的危險因子，但氫離子幫浦抑制劑卻不會增加大腸直腸癌風險。

簡要來說，使用氫離子幫浦抑制劑，會造成血中胃泌素上升，且停藥後會造成胃酸反彈的消化不良症狀。除此之外，胃基底腺息肉的發生率也可能會增加。至於對胃癌及胃類癌瘤，雖然氫離子幫浦抑制劑可能會造成相關的癌前病變，但並沒有證據顯示因此須立即停用這類藥物。在大腸直腸癌方面雖然體外實驗支持高胃泌素血症會促進癌細胞生長，臨床研究卻沒有發現氫離子幫浦抑制劑的使用會影響大腸直腸癌的發生。

骨折之風險

長期使用氫離子幫浦抑制劑可能會造成骨折的風險增加，是一個近來相當熱門的議題。但臨床研究的結果卻並不一致。

支持的證據部份，至今至少有兩個大規模的病例對照研究^{3,49}及兩個大型的世代研究^{50,51}，支持於氫離子幫浦抑制劑長期抑制胃酸下，骨折(包含股骨，手腕及脊椎骨)之發生風險，相對較對照組或一般族群提高。傳統上認為，這是由於鈣的吸收會受胃中pH值的影響。在動物實驗中也已證實，使用氫離子幫浦抑制劑的大鼠，鈣的吸收會減少，而只要使用乳酸使胃中的酸性回復，則鈣的吸收便恢復正常⁵²。然而在人類的研究中，結果卻有所分歧^{53,54}。在僅有的兩個臨床試驗中，O'Connell等人發現病人在接受14天omeprazole治療後，碳酸鈣的吸收會下降41%⁵³。而Serfaty-Lacrosniere等人在正常的健康成人中，卻發現鈣的吸收不會受omeprazole

使用影響⁵⁴。不過，這兩個臨床試驗用以測試腸道鈣吸收的方法並不一樣，也可能因此影響最後的結果。

如果氫離子幫浦抑制劑主要作用是減少鈣的吸收，那麼病人的骨質密度應該會改變。但事實上，由Yu等人所作的大規模前瞻性世代研究卻發現，在糾正過其他干擾因素後，在男性族群中，氫離子幫浦抑制劑的使用，會使股骨的骨質密度有些微的下降(0.946 vs. 0.959 g/cm², P=0.05)。然而在女性則沒有辦法觀察到統計上顯著的差異⁵¹。因此，鈣的吸收或許並非氫離子幫浦抑制劑造成骨折風險增加的主要原因。

另一方面，之前的研究便顯示出，骨頭中的破骨細胞(osteoclast)含有H⁺/K⁺ ATP-ases，其功用是在再吸收的過程中，酸化骨基質中的液泡。有兩個研究分別在人體內和人體外顯示omeprazole會抑制這個酵素，抑制骨質破壞更迭^{55,56}。如此病變，有可能使骨頭對微細骨折的修復能力變差，進而增加骨折的風險。一如罕見疾病骨質石化症(osteopetrosis)的病人，即是先天性缺乏破骨細胞液泡中的氫離子幫浦，進而使骨再生能力變差，骨密度增加但病人卻會反覆骨折⁵⁷。

如前所述，長期使用氫離子幫浦抑制劑可能會造成維生素B12缺乏。而維生素B12在骨頭生長，特別是成骨細胞(osteoblast)的功能上，有重大的影響。在惡性貧血(pernicious anemia)的病人，其發生骨折的機會會增加⁵⁸。氫離子幫浦抑制劑亦可能影響腸道對鎂的吸收，造成低血鎂。低血鎂則會進一步抑制副甲狀腺的功能。然而氫離子幫浦抑制劑造成的高胃泌素血症，卻會造成副甲狀腺機能亢進。至於最終副甲狀腺功能是上升還是下降仍有待研究，但這些機轉造成不同的副甲狀腺機能變化，可能進一步影響到骨頭的新陳代謝，而造成骨折⁵⁹。

目前合理的生物機轉能夠說明氫離子幫浦抑制劑造成骨折風險增加的機轉，但對於氫離子幫浦抑制劑的使用，是否會造成病人骨折風險增加，並沒有一致性的結論。至少有兩個病例對照研究發現，除非有其他骨折的危險因

子，如類固醇使用或是使用抑酸治療前即存在的骨質疏鬆，否則病人股骨骨折的風險並不會因此增加^{60,61}。換言之，在特定的病人，氫離子幫浦抑制劑造成骨折的風險可能比一般人高。骨折的發生是否尚有其他因素影響，仍有待進一步研究。

在台灣，Chiu等人曾進行過病例對照研究，發現只要病人接受處方超過28個每日劑量(Definite Daily Dose, DDD)的氫離子幫浦抑制劑，骨折的風險便會增加，且病人接受累積越多個每日標準劑量，骨折的風險便會更形上升⁶²。這個結果和其他族群相比，差異不大。

雖然各個研究的變異性非常大，學者如Ngamruengphong等人，試著將已發表的觀察性研究作統合分析，結果發現相對於非使用者，使用氫離子幫浦抑制劑的病人，其股骨骨折的相對風險為1.25 (95% 信賴區間為1.14–1.37)，而脊椎骨骨折的相對風險則為1.50 (95% CI = 1.32–1.72)⁶³。因此，就現階段的證據而言，並不需要因骨折風險而立即停止使用氫離子幫浦抑制劑。

感染之風險

長久以來，氫離子幫浦抑制劑和肺炎的相關性一直被不斷的討論與驗證。相關的理論機制包括，氫離子幫浦抑制劑改變上消化道的pH值及菌落，造成非幽門螺旋桿菌的細菌增生^{64,65}。而由於肺炎致病菌常與上消化道的顯微性吸入(microaspiration)有關，因此無論是顯微性吸入致病菌，或是肺部菌落因此改變，終致造成感染。除此之外，胃酸抑制也可能改變免疫機制。包括氫離子幫浦抑制劑會抑制嗜中性球及自然殺手細胞活性，且劑量越高，效果越明顯⁶⁶；氫離子幫浦抑制劑也會影響黏著分子的表現，進一步影響內皮細胞和白血球的交互作用⁶⁷，影響白血球的保衛功能。

但事實上，氫離子幫浦抑制劑的使用和肺炎發生的關係並沒有一個很明確的結論，包括臨床試驗和觀察性研究呈現出來的結果都十分兩極。其中兩個較大的研究，包括Laheij使用荷蘭一般執業資料庫⁶⁴及Gulmez等人使用丹麥

的資料⁶⁸，都發現使用氫離子幫浦抑制劑的病人，社區性肺炎的風險會增加。而在Eom等人的分析中，整合了5個病例對照研究和3個世代分析的結果⁶⁹，也發現使用氫離子幫浦抑制劑的病人，發生社區性肺炎的Odds ratio約為1.34，95%信賴區間為1.14到1.57；然而在Sultan等人的研究中，從7個嚴格挑選的隨機臨床試驗中，卻只看到在使用氫離子幫浦抑制劑病人中，肺炎比例增加的趨勢，無法達到統計學上意義⁷⁰。Sarkar等人使用英國一般執業資料庫的分析則發現，雖然整體而言，病人使用氫離子幫浦抑制劑並未增加肺炎的風險，但病人若為過去兩天開始使用氫離子幫浦抑制劑治療，則肺炎的風險為6.53倍(95%信賴區間為3.95到10.80)，而若為過去七天則為3.79倍(95%信賴區間2.66到5.42)，過去十四天則為3.21(95%信賴區間2.46到4.18)，但若為長期氫離子幫浦抑制劑的使用者，則肺炎風險並未增加⁷¹。此結果並不符合一般的預期，亦即藥物用的越久則越沒有風險，因此我們仍需要大型的前瞻性研究，才能夠進一步瞭解相關的致病機轉及臨床意義。目前，只要有臨床上的適應症，肺疾患的病人仍應該接受氫離子幫浦抑制劑治療。

此外，腸道感染部份也會受到氫離子幫浦抑制劑的影響。腸道的防衛機轉，包含黏膜完整性、腸道的正常菌叢等，而胃酸是其中十分重要的一項^{72,73}。抑制胃酸的分泌不但會造成腸道的菌叢改變，更會使腸內的細菌異常增生⁷⁴。

困難梭狀芽孢桿菌(*Clostridium difficile*)，則是腸道新興感染症中，最具威脅者。美國的報告指出，15到25%抗生素相關的腹瀉與它有關；而它也是偽膜性腸炎(pseudomembranous colitis)的致病菌。約有18-56%社區的困難梭狀芽孢桿菌相關腹瀉(*C. difficile*-associated diarrhea, CDAD)病人需要住院治療。Leonard等人所作的統合分析中，分析12個研究總計2,948個困難梭狀芽孢桿菌感染的病人，發現接受胃酸抑制治療的病人，發生困難梭狀芽孢桿菌相關腹瀉的風險顯著上升(Odds ratio為1.94，95%信賴區間則為1.37到2.75)。而在一個大型的世代研究發現，在5年的研究期間中，院內困難梭狀芽孢

桿菌相關腹瀉發生率，在沒有用胃酸抑制藥物的病人是0.3%，在使用組織胺第二型受體拮抗劑的病人是0.6%，每天一次氫離子幫浦抑制劑為0.9%，而超過每天一次劑量氫離子幫浦抑制劑的病人則為1.4%。換言之，使用組織胺第二型受體拮抗劑的病人，發生困難梭狀芽孢桿菌相關腹瀉的Odds ratio是1.53；使用一天一次氫離子幫浦抑制劑為1.74，超過一天一次劑量為2.36，此一研究顯示抑酸效果越強，困難梭狀芽孢桿菌相關腹瀉發生率就越高⁷⁵。且使用氫離子幫浦抑制劑的困難梭狀芽孢桿菌感染病人，和未使用氫離子幫浦抑制劑病人相比，其出院後90天內復發感染的風險為1.42倍⁷⁶。

除此之外，其他常見腸道感染的發生，也和胃酸抑制治療有關。例如同是對酸敏感的細菌*Campylobacter*和*Salmonella*，在胃酸抑制藥物的作用下，發生的風險便會顯著上升。在Leonard等人的統合分析中，總計6個研究，11,280個接受抑酸治療的病人中，發生*Campylobacter*、*Salmonella*或其他腸道感染的Odds ratio是未使用這類藥物病人的2.55倍(95%信賴區間為1.53-4.26)，且氫離子幫浦抑制劑為3.33(95%信賴區間為1.84到6.02)，較之組織胺第二型受體拮抗劑的2.03(95%信賴區間為1.05到3.92)為高⁷⁷。相對來說，對胃酸抵抗力較高的細菌，如*Shigella*和*Listeria*，則不會因為抑酸治療造成感染風險增加^{78,79}。

簡言之，腸道感染受胃酸抑制治療的影響甚大，病人失去胃酸的保護而使腸道感染的機會大增。因此在高風險的病人，如慢性疾病或免疫抑制的族群，長期使用氫離子幫浦抑制劑的得失需要審慎評估。尤其是疾病已至嚴重致命程度，或反覆感染的病人，甚至需要考慮停用氫離子幫浦抑制劑。

與Clopidogrel之交互作用

在心血管疾病的病人，臨床上常使用氫離子幫浦抑制劑作為消化道出血的預防治療。但氫離子幫浦抑制劑在體內不但會經由細胞色素氧化酶P450(Cytochrome p450)系統代謝，更會影響部份酵素對其他物質的代謝。尤其

是CYP2C19，CYP 3A4和CYP 11A2酵素。換言之，經由這些酵素代謝的其他藥物，其效用便會因合併使用氫離子幫浦抑制劑而受影響。近來引起廣泛討論的，則是氫離子幫浦抑制劑與clopidogrel的交互作用。clopidogrel需要在體內經由CYP2C19酵素轉化成活性代謝物，方有作用。由於氫離子幫浦抑制劑，同樣會經由CYP2C19酵素的代謝成非活性代謝物，因而對clopidogrel的代謝造成競爭性抑制，影響clopidogrel抑制血小板凝集的效用。

雖然在機轉上十分明確，但過去的觀察性研究，卻沒有得到一致性的結果。即使是認為clopidogrel抑制血小板凝集功能下降的研究，其odds ratio也都小於2，且無法排除其他干擾因子，如既有疾患、既有治療、族群基因變異等因素。尤其是CYP 2C19的基因多型性，更使病人分為快速代謝型 (extensive metabolizer) 和緩慢代謝型 (poor metabolizer)^{80,81}。而這些基因多型性的分佈，因為地域和種族的不同而有所不同，這些干擾因子均使得臨床判斷更加困難。

COGENT臨床試驗是到目前為止唯一的隨機臨床試驗，比較clopidogrel單獨使用或與氫離子幫浦抑制劑共同使用的效果及安全性。這個臨床試驗預計要收集5,000名病人的資料，卻在完成前提早終止。最後發表的資料則有3,627名病人，平均追蹤133天。最後發現，氫離子幫浦抑制劑(omeprazole)和clopidogrel併用，確實能減少胃腸道事件發生(omeprazole組38位病人，安慰劑組則為67位病人； $P=0.007$)，而心血管事件則沒有增加(omeprazole組69位病人，安慰劑組則為67位病人； $P>0.05$)。然而這個試驗對於心血管事件的評估是否時間夠長，仍為未知。而且嚴格來說，這個試驗所使用的clopidogrel和氫離子幫浦抑制劑劑型，和市面上的產品，亦不盡相同⁸²。

雖然現有的觀察性研究和臨床試驗並沒有辦法達成最終結論，但許多專家認為低劑量的氫離子幫浦抑制劑(如omeprazole 20mg QD)和clopidogrel並用，尤其是在高胃腸道出血風險的病人，應該是安全的選擇⁵⁹。而美國心臟醫學會/美國胃腸醫學會/美國心臟學會在2010年所

發表的共同專家意見，也認為氫離子幫浦抑制劑，在消化道出血風險高，卻需要抗血小板治療的病人，應該被視為合適的治療⁸³。除此之外，因為氫離子幫浦抑制劑和clopidogrel血中的半衰期都十分短(1到2小時)，以藥物動力學而言，兩種藥物間隔12小時使用，或可使氫離子幫浦抑制劑對細胞色素氧化酶P450的抑制作用降至最低。不過這個策略的效果在臨床研究中尚未有一致的結論^{84,85}。相信在不久的將來，隨著較不受CYP2C19酵素代謝能力影響的新抗血小板藥物(如prasugrel)普遍化，這個臨床上兩難的問題也許會有新的解答。

結語

綜上所述，氫離子幫浦抑制劑仍然應視為十分安全，且臨床上十分有效的藥物。但隨著多年來使用經驗及相關研究的增加，漸漸發現長期使用仍有可能會造成副作用。絕大多數的不良反應都發生在使用一年以上的患者，因此臨床醫師必須注意這類藥物使用上的適應症，避免不必要的藥物使用。本文提醒臨床醫師注意這些副作用，但不需因此而停止開立此類藥物給有適應症的病患。

參考文獻

1. 台灣消化系醫學會胃食道逆流疾病治療共識. (Accessed at <http://www.gest.org.tw/DB/people/1/1.pdf>.)
2. Raghunath AS, O'Morain C, McLoughlin RC. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 55-63.
3. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296: 2947-53.
4. Festen HP. Intrinsic factor secretion and cobalamin absorption. *Physiology and pathophysiology in the gastrointestinal tract. Scand J Gastroenterol* 1991; 188 (Suppl): 1-7.
5. Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P, Lebelt AS, Norkus EP. Do acid-lowering agents affect vitamin B12 status in older adults? *J Am Med Dir Assoc* 2008; 9: 162-7.
6. Valuck RJ, Ruscini JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults. *J Clin Epidemiol* 2004; 57: 422-8.
7. den Elzen WP, Groeneveld Y, de Ruijter W, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:

- 491-7.
8. Hirschowitz BI, Worthington J, Mohnen J. Vitamin B12 deficiency in hypersecretors during long-term acid suppression with proton pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1110-21.
 9. Rozgony NR, Fang C, Kuczumski MF, Bob H. Vitamin B(12) deficiency is linked with long-term use of proton pump inhibitors in institutionalized older adults: could a cyanocobalamin nasal spray be beneficial? *J Nutr Elder* 2010; 29: 87-99.
 10. Pounder R, Smith J. Drug-induced changes of plasma gastrin concentration. *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19: 141-53.
 11. Reimer C, Sondergaard B, Hilsted L, Bytzer P. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. *Gastroenterology* 2009; 137: 80-7, 7e1.
 12. Fossmark R, Johnsen G, Johanessen E, Waldum HL. Rebound acid hypersecretion after long-term inhibition of gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 149-54.
 13. Gillen D, Wirz AA, McColl KE. Helicobacter pylori eradication releases prolonged increased acid secretion following omeprazole treatment. *Gastroenterology* 2004; 126: 980-8.
 14. Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J, Boezen HM, S DEJ, Kleibeuker JH. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 1341-8.
 15. Abraham SC, Nobukawa B, Giardiello FM, Hamilton SR, Wu TT. Fundic gland polyps in familial adenomatous polyposis: neoplasms with frequent somatic adenomatous polyposis coli gene alterations. *Am J Pathol* 2000; 157: 747-54.
 16. Kinoshita Y, Tojo M, Yano T, et al. Incidence of fundic gland polyps in patients without familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 1993; 39: 161-3.
 17. Oberhuber G, Stolte M. Gastric polyps: an update of their pathology and biological significance. *Virchows Arch* 2000; 437: 581-90.
 18. Stolte M, Sticht T, Eidt S, Ebert D, Finkenzeller G. Frequency, location, and age and sex distribution of various types of gastric polyp. *Endoscopy* 1994; 26: 659-65.
 19. Cats A, Schenk BE, Bloemena E, et al. Parietal cell protrusions and fundic gland cysts during omeprazole maintenance treatment. *Hum Pathol* 2000; 31: 684-90.
 20. Driman DK, Wright C, Tougas G, Riddell RH. Omeprazole produces parietal cell hypertrophy and hyperplasia in humans. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 2039-47.
 21. el-Zimaity HM, Jackson FW, Graham DY. Fundic gland polyps developing during omeprazole therapy. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1858-60.
 22. Wang TC, Koh TJ, Varro A, et al. Processing and proliferative effects of human progastrin in transgenic mice. *J Clin Invest* 1996; 98: 1918-29.
 23. Svendsen JH, Dahl C, Svendsen LB, Christiansen PM. Gastric-cancer risk in achlorhydric patients - a long-term follow-up-study. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 16-20.
 24. Caygill CP, Hill MJ, Kirkham JS, Northfield TC. Mortality from gastric cancer following gastric surgery for peptic ulcer. *Lancet* 1986; 1: 929-31.
 25. Freston JW. Clinical-significance of hypergastrinemia - relevance to gastrin monitoring during omeprazole therapy. *Digestion* 1992; 51: 102-14.
 26. Carter DC. Cancer after peptic ulcer surgery. *Gut* 1987; 28: 921-3.
 27. Fiocca R, Villani L, Luinetti O, et al. Helicobacter colonization and histopathological profile of chronic gastritis in patients with or without dyspepsia, mucosal erosion and peptic ulcer: a morphological approach to the study of ulcerogenesis in man. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1992; 420: 489-98.
 28. Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Pena AS, et al. Increase of Helicobacter pylori-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1401-6.
 29. Logan RP, Walker MM, Misiewicz JJ, Gummett PA, Karim QN, Baron JH. Changes in the intragastric distribution of Helicobacter pylori during treatment with omeprazole. *Gut* 1995; 36: 12-6.
 30. Lundell L, Havu N, Miettinen P, et al. Changes of gastric mucosal architecture during long-term omeprazole therapy: results of a randomized clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 639-47.
 31. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, et al. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996; 334: 1018-22.
 32. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 784-9.
 33. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-81.
 34. Poynter D, Pick CR, Harcourt RA, et al. Association of long lasting unsurmountable histamine H2 blockade and gastric carcinoid tumours in the rat. *Gut* 1985; 26: 1284-95.
 35. Carlsson E, Larsson H, Mattsson H, Ryberg B, Sundell G. Pharmacology and toxicology of omeprazole-with special reference to the effects on the gastric mucosa. *Scand J Gastroenterol* 1986; 118 (Suppl): 31-8.
 36. Bardram L, Thomsen P, Stadil F. Gastric endocrine cells in omeprazole-treated and untreated patients with the Zollinger-Ellison syndrome. *Digestion* 1986; 35 (Suppl 1): 116-22.
 37. Borch K, Renvall H, Liedberg G. Gastric endocrine cell hyperplasia and carcinoid tumors in pernicious anemia. *Gastroenterology* 1985; 88: 638-48.
 38. Rindi G, Luinetti O, Cornaggia M, Capella C, Solcia E. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology* 1993; 104: 994-1006.
 39. Solcia E, Fiocca R, Havu N, Dalvag A, Carlsson R. Gastric endocrine cells and gastritis in patients receiving long-term omeprazole treatment. *Digestion* 1992; 51 (Suppl 1): 82-92.

40. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology* 2000; 118: 661-9.
41. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 50-year analysis of 562 gastric carcinoids: small tumor or larger problem? *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 23-32.
42. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003; 97: 934-59.
43. Watson SA, Durrant LG, Crosbie JD, Morris DL. The in vitro growth response of primary human colorectal and gastric cancer cells to gastrin. *Int J Cancer* 1989; 43: 692-6.
44. Thorburn CM, Friedman GD, Dickinson CJ, Vogelmann JH, Orentreich N, Parsonnet J. Gastrin and colorectal cancer: a prospective study. *Gastroenterology* 1998; 115: 275-80.
45. Robertson DJ, Larsson H, Friis S, Pedersen L, Baron JA, Sorensen HT. Proton pump inhibitor use and risk of colorectal cancer: a population-based, case-control study. *Gastroenterology* 2007; 133: 755-60.
46. Singh M, Dhindsa G, Friedland S, Triadafilopoulos G. Long-term use of proton pump inhibitors does not affect the frequency, growth, or histologic characteristics of colon adenomas. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1051-61.
47. Yang YX, Hennessy S, Propert K, Hwang WT, Sedarat A, Lewis JD. Chronic proton pump inhibitor therapy and the risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2007; 133: 748-54.
48. van Soest EM, van Rossum LG, Dieleman JP, et al. Proton pump inhibitors and the risk of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 966-73.
49. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006; 79: 76-83.
50. de Vries F, Cooper AL, Cockle SM, van Staa TP, Cooper C. Fracture risk in patients receiving acid-suppressant medication alone and in combination with bisphosphonates. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1989-98.
51. Yu EW, Blackwell T, Ensrud KE, et al. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. *Calcif Tissue Int* 2008; 83: 251-9.
52. Chonan O, Takahashi R, Yasui H, Watanuki M. Effect of L-lactic acid on calcium absorption in rats fed omeprazole. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1998; 44: 473-81.
53. O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner LJ. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med* 2005; 118: 778-81.
54. Serfaty-Lacrosniere C, Wood RJ, Voytko D, et al. Hypochlorhydria from short-term omeprazole treatment does not inhibit intestinal absorption of calcium, phosphorus, magnesium or zinc from food in humans. *J Am Coll Nutr* 1995; 14: 364-8.
55. Mizunashi K, Furukawa Y, Katano K, Abe K. Effect of omeprazole, an inhibitor of H⁺,K⁽⁺⁾-ATPase, on bone resorption in humans. *Calcif Tissue Int* 1993; 53: 21-5.
56. Tuukkanen J, Vaananen HK. Omeprazole, a specific inhibitor of H⁺-K⁺-ATPase, inhibits bone resorption in vitro. *Calcif Tissue Int* 1986; 38: 123-5.
57. Targownik LE, Lix LM, Leung S, Leslie WD. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology* 2010; 138: 896-904.
58. Merriman NA, Putt ME, Metz DC, Yang YX. Hip fracture risk in patients with a diagnosis of pernicious anemia. *Gastroenterology* 2010; 138: 1330-7.
59. McCarthy DM. Adverse effects of proton pump inhibitor drugs: clues and conclusions. *Curr Opin Gastroenterol* 2010; 26: 624-31.
60. Corley DA, Kubo A, Zhao W, Quesenberry C. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology* 2010; 139: 93-101.
61. Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 951-9.
62. Chiu HF, Huang YW, Chang CC, Yang CY. Use of proton pump inhibitors increased the risk of hip fracture: a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 1131-6.
63. Ngamruengphong S, Leontiadis GI, Radhi S, Dentino A, Nugent K. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1209-18; quiz 19.
64. Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA* 2004; 292: 1955-60.
65. Thorens J, Froehlich F, Schwizer W, et al. Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine: a prospective randomised double blind study. *Gut* 1996; 39: 54-9.
66. Aybay C, Imir T, Okur H. The effect of omeprazole on human natural killer cell activity. *Gen Pharmacol* 1995; 26: 1413-8.
67. Yoshida N, Yoshikawa T, Tanaka Y, et al. A new mechanism for anti-inflammatory actions of proton pump inhibitors-inhibitory effects on neutrophil-endothelial cell interactions. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14 Suppl 1: 74-81.
68. Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. Use of proton pump inhibitors and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 950-5.
69. Eom CS, Jeon CY, Lim JW, Cho EG, Park SM, Lee KS. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011; 183: 310-9.
70. Sultan N, Nazareno J, Gregor J. Association between proton pump inhibitors and respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Can J Gastroenterol* 2008; 22: 761-6.
71. Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med* 2008; 149: 391-8.

72. Howden CW, Hunt RH. Relationship between gastric secretion and infection. *Gut* 1987; 28: 96-107.
73. McNabb PC, Tomasi TB. Host defense mechanisms at mucosal surfaces. *Annu Rev Microbiol* 1981; 35: 477-96.
74. Lewis SJ, Franco S, Young G, O'Keefe SJ. Altered bowel function and duodenal bacterial overgrowth in patients treated with omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 557-61.
75. Howell MD, Novack V, Grgurich P, et al. Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010; 170: 784-90.
76. Linsky A, Gupta K, Lawler EV, Fonda JR, Hermos JA. Proton pump inhibitors and risk for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010; 170: 772-8.
77. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2047-56; quiz 57.
78. Evans CA, Gilman RH, Rabbani GH, Salazar G, Ali A. Gastric acid secretion and enteric infection in Bangladesh. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1997; 91: 681-5.
79. Ho JL, Shands KN, Friedland G, Eckind P, Fraser DW. An outbreak of type 4b *Listeria monocytogenes* infection involving patients from eight Boston hospitals. *Arch Intern Med* 1986; 146: 520-4.
80. Klotz U. Impact of CYP2C19 polymorphisms on the clinical action of proton pump inhibitors (PPIs). *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 1-2.
81. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360: 354-62.
82. Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *New Engl J Med* 2010; 363: 1909-17.
83. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 2051-66.
84. Angiolillo DJ, Gibson CM, Cheng S, et al. Differential effects of omeprazole and pantoprazole on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of clopidogrel in healthy subjects: randomized, placebo-controlled, crossover comparison studies. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 65-74.
85. Ferreira JL, Ueno M, Capodanno D, et al. Pharmacodynamic effects of concomitant versus staggered clopidogrel and omeprazole intake: results of a prospective randomized crossover study. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3: 436-41.

Clinical Importance of Adverse Effect in Long Term Use of Proton-Pump Inhibitors

Wei-chun Cheng^{1,2}, Chiung-Yu Chen¹, and Xi-Zhang Lin¹

*¹Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine,
National Cheng Kung University Hospital;*

*²Department of Internal Medicine, Tainan Hospital,
Department of Health, Executive Yuan*

Proton pump inhibitors are recognized as safe and effective in acid related disorders, and are first choices in these diseases. However, with increased clinical experiences and extended treatment duration in recent years, potential adverse effects and pathophysiological change are reported. We reviewed recent advance in knowledge and mechanism of the adverse events related to proton pump inhibitor use, including hypergastrinemia, bone fracture, infection and drug interaction with Clopidogrel. We aim to provide updated information on clinical concerns and evidences in using proton pump inhibitors. (J Intern Med Taiwan 2011; 22: 304-313)