

雷贝拉唑致急性肾损伤的文献分析[△]

韩强^{1*}, 张新然², 杭永付¹, 谢诚¹, 徐德宇³, 沈蕾³, 吴登科^{1#} (1. 苏州大学附属第一医院药学部, 江苏苏州 215006; 2. 天津市第一中心医院药学部, 天津 300192; 3. 苏州大学附属第一医院肾内科, 江苏苏州 215006)

中图分类号 R975⁺.2 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)04-0487-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.04.023

摘要 目的: 总结雷贝拉唑致急性肾损伤(AKI)的临床特点, 为临床安全使用雷贝拉唑提供参考。方法: 检索 MEDLINE、中国知网、万方数据库和维普数据库中建库至 2021 年 7 月 6 日发表的关于雷贝拉唑致 AKI 的病例报告, 对相关数据进行统计和描述性分析。结果: 最终纳入 7 篇文献, 病例共 7 例, 其中 5 例为急性间质性肾炎, 1 例为急性肾小管坏死, 1 例为横纹肌溶解引起 AKI。患者年龄分布于 57~84 岁[平均(66.6±10.1)岁]; 男性患者 4 例(占 57.1%), 女性患者 3 例(占 42.9%); 雷贝拉唑日剂量主要为 10~20 mg, 仅 1 例患者日剂量为 40 mg; 用药疗程为 2 d 至 6 个月; 雷贝拉唑致 AKI 的临床特点通常为疲劳、恶心、尿隐血、蛋白尿、贫血、血肌酐水平升高及血尿素氮水平升高等; 发生 AKI 患者的血肌酐水平为 113~469 μmol/L [平均(267.7±107.7) μmol/L]; 其中 5 例患者使用糖皮质激素治疗, 随访 10 d 至 18 个月, 血肌酐水平恢复至 97~150 μmol/L [平均(118.5±21.5) μmol/L]。结论: 雷贝拉唑所致 AKI 主要为急性间质性肾炎, 临床使用时应严格把握其适应症, 监测患者血肌酐水平。

关键词 雷贝拉唑; 急性肾损伤; 急性间质性肾炎; 糖皮质激素; 文献分析

Literature Review on Acute Interstitial Nephritis Induced by Rabeprazole[△]

HAN Qiang¹, ZHANG Xinran², HANG Yongfu¹, XIE Cheng¹, XU Deyu³, SHEN Lei³, WU Dengke¹ (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China; 2. Dept. of Pharmacy, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China; 3. Dept. of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Suzhou University, Jiangsu Suzhou 215006, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To summarize the clinical characteristics of acute kidney injury (AKI) induced by rabeprazole, so as to provide reference for the safe use of rabeprazole in clinic. **METHODS:** MEDLINE, CNKI, Wanfang Data and VIP database were retrieved to collect the case reports of AKI induced by rabeprazole, the retrieval time was from the establishment of the database to Jul. 6th, 2021. Statistical and descriptive analysis was performed on relevant data. **RESULTS:** Seven literatures were included, with a total of 7 cases, including 5 cases of acute interstitial nephritis, 1 case of acute tubular necrosis, and 1 case of AKI was induced by rhabdomyolysis. The patients ranged in age from 57 to 84 years old [mean (66.6±10.1) years old], with 4 males (57.1%) and 3 females (42.9%). The daily dose of rabeprazole was from 10 mg to 20 mg, only one case was 40 mg, and the treatment course ranged from 2 d to 6 months. Clinical characteristics of AKI induced by rabeprazole were mainly fatigue, nausea, hematuria, proteinuria, anemia, elevated blood creatinine levels and elevated blood urea nitrogen levels. Serum creatinine levels in patients with AKI ranged from 113 μmol/L to 469 μmol/L [mean (267.7±107.7) μmol/L]. Five patients were treated with glucocorticoid and followed up for 10 d to 18 months, the serum creatinine levels recovered to 97 μmol/L to 150 μmol/L [mean (118.5±21.5) μmol/L]. **CONCLUSIONS:** AKI induced by rabeprazole is mainly acute interstitial nephritis, and its indications should be strictly controlled in clinical use, and the serum creatinine level of patients should be monitored.

KEYWORDS Rabeprazole; Acute kidney injury; Acute interstitial nephritis; Glucocorticoid; Literature review

质子泵抑制剂(PPI)因疗效肯定而被广泛用于治疗酸相关性胃肠道疾病, 以及预防糖皮质激素或非甾体抗炎药所致

消化道出血的不良反应, 但值得关注的是, 临床中超过 50% 的 PPI (包括奥美拉唑、雷贝拉唑、泮托拉唑和兰索拉唑等) 存在不合理使用情况^[1]。近年来, PPI 相关肾损伤的报道逐渐增多, 已成为药物性急性间质性肾炎 (acute interstitial nephritis, AIN) 的第二大病因, 以奥美拉唑最为多见, 并且部分患者会进展为一定程度的慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 或终末期肾病 (end-stage renal disease, ESRD)^[2-3]。因此, 加强对 PPI 致急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 的认识, 有助于临

△ 基金项目: 国家临床重点专科 (临床药学) 建设项目 (国卫办医函 [2018] 292 号); 江苏省药学会-恒瑞医院药学基金科研项目 (No. H202032)

* 主管药师。研究方向: 医院药学。E-mail: hanqiang8899@126.com
通信作者: 主管药师。研究方向: 医院药学。E-mail: 156736321@qq.com

床尽早诊治和延缓肾损伤进展。雷贝拉唑因其部分经非酶途径代谢,是存在较少药物相互作用的PPI口服剂型,目前尚未见对雷贝拉唑引起AKI的病例分析报道。本研究拟对雷贝拉唑导致AKI的病例报道文献进行回顾性分析,总结病例特点,为临床安全使用雷贝拉唑提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

(1)国内外公开发表的病例报道;(2)雷贝拉唑导致AIN,符合药品不良反应的判断标准^[4];(3)病例概述相对完整,至少包括雷贝拉唑的用法与用量、发病时间、临床特点、血肌酐水平变化和临床治疗转归;(4)排除综述性文献、临床研究文献和重复文献。

1.2 文献检索策略

以“Rabepazole”“Proton pump inhibitor”“Acute interstitial nephritis”“Acute kidney injury”“AIN”“AKI”和“PPI”为检索词,检索MEDLINE数据库;以“雷贝拉唑”“质子泵抑制剂”“急性间质性肾炎”和“急性肾损伤”为检索词,检索中国知网、万方数据库和维普数据库。检索时间为建库至2021年7月6日。

1.3 资料提取与分析

筛选纳入的病例报道,提取作者、发表年限,患者性别、年

龄、雷贝拉唑的用法与用量、疗程、联合用药情况、发病时间、肾活检结果、临床特点、临床处理和转归等信息,并进行统计和描述性分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果

共获得194篇文献,去除无关文献和重复文献,并阅读全文,最终纳入7篇文献^[5-11];共7例患者,其中国内报道3例,国外报道4例。

2.2 患者的基本特征和临床特点

7例患者年龄分布于57~84岁,平均(66.6±10.1)岁;男性患者4例(占57.1%),女性患者3例(占42.9%)。雷贝拉唑日剂量主要为10~20 mg,仅1例患者为40 mg,用药疗程为2 d至6个月。6例患者临床表现无发热、皮疹等系统性过敏表现,通常为疲劳、恶心^[5,7-11],仅1例患者服用雷贝拉唑后出现发热、寒战、尿频和头痛症状^[6];1例患者有口干、大便干燥和体重下降症状^[9];1例患者因横纹肌溶解出现肌肉酸痛^[10]。实验室检查结果均提示尿隐血、蛋白尿、贫血、血肌酐水平升高及血尿素氮水平升高等。6例患者进行了肾活检,其中5例肾活检结果为AIN,1例肾活检结果为急性肾小管损伤;另1例患者为横纹肌溶解引起的AKI,见表1。

表1 雷贝拉唑致AKI的病例情况

Tab 1 Reports of AKI induced by rabepazole

文献	性别	年龄/岁	剂量/疗程	联合用药	不良反应发生时间	肾活检结果	临床特点	治疗前血肌酐(基线值)/(μmol/L)	激素治疗	随访情况
Geevasinga等(2005年) ^[5]	女性	62	12周	普萘洛尔、辛伐他汀、甲状腺素和激素,服用1年	用药9周	AIN	恶心、尿频、夜尿增多、尿糖、贫血、红细胞沉降率升高和血肌酐水平升高	210(90)	泼尼松 50 mg, 6周	随访6个月,血肌酐 110 μmol/L
Härmark等(2007年) ^[6]	男性	57	20 mg, 1日1次	无	未提及	AIN	发热、寒战、尿频、头痛、红细胞沉降率升高和血肌酐水平升高	307(112)	否	随访18个月,血肌酐 150 μmol/L
Baudeau等(2008年) ^[7]	女性	84	20 mg, 1日1次/6个月	缬沙坦、氟卡尼和泼尼松	用药6个月	AIN	疲劳、恶心、血尿、蛋白尿和血肌酐水平升高	254(80)	甲泼尼龙 500 mg, 持续3 d;泼尼松 1 mg/kg, 持续5 d	肾功能迅速恢复正常,血尿转阴
Iwamoto等(2011年) ^[8]	男性	70	10 mg, 1日1次	兰索拉唑、克拉霉素和阿莫西林复方制剂,服用1周	用药6个月	AIN	疲劳、贫血、血肌酐水平升高和β ₂ 微球蛋白水平升高	256	泼尼松 20 mg	随访5个月,血肌酐 97 μmol/L
庞尚一等(2017年) ^[9]	女性	60	20 mg, 1日1次/2周	无	用药2周,停药5周	AIN	口干,大便干燥,体重下降,血肌酐及血尿素氮水平升高,出现尿隐血、尿蛋白、尿葡萄糖,贫血及低钾	265	泼尼松 25 mg	随访6个月,血肌酐 112 μmol/L
刘华强等(2017年) ^[10]	男性	75	10 mg, 1日1次/2 d	无	用药2 d	未做	肌肉疼痛,尿色深,出现尿隐血、尿蛋白,肌酸激酶水平升高及血肌酐水平升高	113	否	随访10 d,血肌酐 102 μmol/L
吴淑娟等(2021年) ^[11]	男性	58	20 mg, 1日2次/4周	阿莫西林(1 g, 1日2次)、呋喃唑酮(0.1 g, 1日2次)和枸橼酸铋钾(0.6 g, 1日2次)	用药4周,停药7 d	急性肾小管损伤	血肌酐及血尿素氮水平升高、管型尿、尿α ₁ 微球蛋白水平升高	469(78)	甲泼尼龙 32 mg, 减量至12 mg,持续3个月	随访3个月,血肌酐 140 μmol/L

2.3 患者的治疗及转归

7例患者出现AKI时血肌酐水平为113~469 μmol/L[平均(267.7±107.7) μmol/L];4例患者基线血肌酐水平为78~112 μmol/L[平均(90.0±15.6) μmol/L];5例患者使用糖皮质激素治疗,其中1例使用甲泼尼龙500 mg静脉冲击剂量治疗3 d后口服泼尼松1 mg/kg持续5 d,3例口服泼尼松20~50 mg,1例口服甲泼尼龙32 mg;随访10 d至18个月,患者血肌酐水平恢复至97~150 μmol/L[平均(118.5±21.5) μmol/L],所有

病例经停药、对症或糖皮质激素治疗后血肌酐水平均明显降低,降幅为9%~70%(平均49.7%±21.2%),见表1。

3 讨论

AKI表现为肾功能的急性减退,由多种不同病因引起,包括肾前性氮质血症、肾性(肾小管坏死、AIN、急性肾小球和血管性肾脏病)和肾后性梗阻性肾病^[12]。一项纳入4项队列研究和5项病例对照研究的系统评价/Meta分析结果表明,使用PPI的患者发生AKI、AIN、CKD和ESRD的风险显著增加^[13]。

Chen 等^[14]报道,雷贝拉唑导致 AKI 死亡率为 15.35%,高于其他 PPI。本研究对雷贝拉唑致 AKI 的病例进行分析,有利于促进雷贝拉唑的安全使用。

3.1 危险因素及临床特点

雷贝拉唑致 AKI 的临床特点方面,新西兰的一项大型病例对照研究结果发现,高龄(>60岁)为 PPI 致 AIN 的危险因素,且与过去使用 PPI 相比,近期使用 PPI 的 AIN 风险显著增加^[15]。本研究中,患者年龄为 57~84 岁,平均(66.6±10.1)岁,与上述研究结果相符。Chen 等^[14]发现,雷贝拉唑致 AKI 的平均发生时间为用药后 9 d(3~25 d);Praga 等^[16]报道,雷贝拉唑致 AKI 的发生时间为用药后 1 周至 9 个月,通常在 10~11 周,停药后再次接触致病药物发病较为迅速。本研究结果发现,雷贝拉唑致 AKI 发生在用药后 2 d 至 6 个月,停药 5 周后也可发生。AIN 的典型表现为发热、皮疹、血肌酐水平升高、嗜酸性粒细胞增多、白细胞管型、管状蛋白尿、血尿、贫血及电解质紊乱等,由此可见,雷贝拉唑引起 AKI 的发生时间段很宽,提示临床需要及时复查。肾活检是诊断 AKI 类型的“金标准”。本研究的 7 例患者中,5 例为 AIN,1 例急性肾小管损伤,1 例未进行肾活检,可见雷贝拉唑引起 AIN 更为常见。

3.2 治疗措施

雷贝拉唑相关性 AKI 的发病机制并不明确,可能与雷贝拉唑介导的免疫炎症造成的肾毒性有关^[17]。关于 PPI 致 AIN 的治疗仍存在争议。糖皮质激素有效性的证据来源于回顾性研究,研究结果支持糖皮质激素在肾功能恢复和预防长期透析中的潜在获益^[18]。一旦发生 AIN,应尽早停用可疑药物,对符合条件的患者尽早进行肾活检,以判断预后;间质纤维化/肾小管萎缩>75%和显著肾小球硬化的患者,尤其血糖控制不稳定的患者,避免使用糖皮质激素。文献报道,从 AIN 发生至开始糖皮质激素治疗的时间间隔越长,肾功能恢复率越低,因此,应明确诊断后在 1~2 周内尽早使用糖皮质激素^[18]。糖皮质激素使用剂量和疗程:甲泼尼龙 250~500 mg/d 静脉给药,序贯口服 1 mg/(kg·d);或直接口服泼尼松 1 mg/(kg·d),疗程 1~1.5 个月。本研究的 7 例患者中,5 例患者使用糖皮质激素治疗,随访 10 d 至 18 个月,血肌酐水平降幅为 9%~70%(平均 49.7%±21.2%);1 例发生 AIN 的患者未使用糖皮质激素治疗,18 个月后血肌酐水平降低约 50%,时间明显长于使用糖皮质激素的患者,本研究结果也支持 AIN 尽早使用糖皮质激素治疗。

3.3 本研究的局限性

本研究的局限性:(1)雷贝拉唑致 AIN 的报道较为少见,需要扩大样本量探讨发病时间、危险因素及临床特点等;(2)部分病例资料存在缺失,如缺少基线血肌酐水平,随访及转归时间由于各种原因中断,不能准确评估患者肾功能预后情况。

综上所述,本研究结果提示:(1)雷贝拉唑致 AKI 易感人群多为中老年人,男性占比略高于女性;(2)发病时间段长,停药后仍可发生;(3)临床表现多样,通常表现为疲劳、恶心、尿隐血、蛋白尿、贫血、血肌酐水平及血尿素氮水平升高等;(4)及时停药,尽早予以糖皮质激素治疗后,肾功能明显改善。对于 PPI 所致 AIN 的预防,临床医师及药师应严格把握适应证,

避免联合应用其他肾毒性药物,定期监测肾功能和观察临床症状。在临床实践工作中,一方面,药师应协助医师主动排查 PPI 引起的药源性疾病关联性,发挥早期发现和规范治疗的优势;另一方面,药师应对患者加强安全用药教育,提醒患者服用药物期间出现任何不适应及时就医。

参考文献

- [1] YING J, LI L C, WU C Y, et al. The status of proton pump inhibitor use: a prescription survey of 45 hospitals in China[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2019, 111(10): 738-743.
- [2] MORSCHER C F, MAFRA D, EDUARDO J C C. The relationship between proton pump inhibitors and renal disease[J]. J Bras Nefrol, 2018, 40(3): 301-306.
- [3] MOLEDINA D G, PERAZELLA M A. PPIs and kidney disease: from AIN to CKD[J]. J Nephrol, 2016, 29(5): 611-616.
- [4] NARANJO C A, BUSTO U, SELLERS E M, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions[J]. Clin Pharmacol Ther, 1981, 30(2): 239-245.
- [5] GEEVASINGA N, COLEMAN P L, ROGER S D. Rabeprazole-induced acute interstitial nephritis[J]. Nephrology (Carlton), 2005, 10(1): 7-9.
- [6] HÄRMARK L, VAN DER WIEL H E, DE GROOT M C H, et al. Proton pump inhibitor-induced acute interstitial nephritis[J]. Br J Clin Pharmacol, 2007, 64(6): 819-823.
- [7] BAUDEAU C, DARD S, ZYLBERBERG H, et al. Rabeprazole induced acute interstitial nephritis[J]. Rev Med Interne, 2008, 29(10): 834-836.
- [8] IWAMOTO T, YABUKI Y, HARA M, et al. A case of acute renal failure due to interstitial nephritis likely induced by rabeprazole[J]. Nihon Naika Gakkai Zasshi, 2011, 100(5): 1391-1393.
- [9] 庞尚一, 刘超. 雷贝拉唑钠肠溶片致急性间质性肾炎[J]. 药物不良反应杂志, 2017, 19(4): 312-313.
- [10] 刘华强, 苗莹, 初晓. 雷贝拉唑肠溶片致横纹肌溶解和急性肾功能损害 1 例[J]. 中国药物应用与监测, 2017, 14(3): 189-190.
- [11] 吴淑娟, 顾尔敏, 叶晓兰. 阿莫西林、呋喃唑酮、雷贝拉唑和铋剂联用治疗幽门螺杆菌感染致急性肾损伤[J]. 药物不良反应杂志, 2021, 23(1): 45-46.
- [12] 郭锦洲. 改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)临床实践指南:急性肾损伤[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2013, 22(1): 57-60.
- [13] NOCHAIWONG S, RUENGORN C, AWIPHAN R, et al. The association between proton pump inhibitor use and the risk of adverse kidney outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2018, 33(2): 331-342.
- [14] CHEN G, NING L J, QIN Y, et al. Acute kidney injury following the use of different proton pump inhibitor regimens: a real-world analysis of post-marketing surveillance data[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(1): 156-162.
- [15] BLANK M L, PARKIN L, PAUL C, et al. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use[J]. Kidney Int, 2014, 86(4): 837-844.

(下转第 493 页)