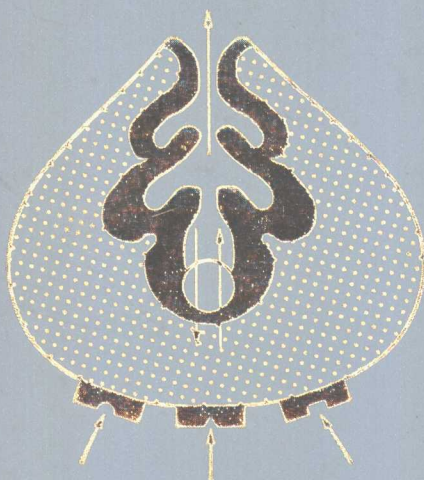


许国铭 钟捷 主编

Proton Pump Inhibitors

Basic Research and Clinic

质子泵抑制剂——基础与临床



上海科技教育出版社

许国铭 钟捷 主编

质子泵抑制剂

—基础与临床

Proton Pump
Inhibitors

Basic Research and Clinic



上海科技教育出版社

图书在版编目(CIP)数据

质子泵抑制剂—基础与临床/许国铭, 钟捷主编.
上海: 上海科技教育出版社, 2004.4
ISBN 7-5428-2799-5

I. 质... II. ①许... ②钟... III. 消化系统疾病—
药物—研究 IV. R975

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 121242 号

质子泵抑制剂——基础与临床

主 编: 许国铭 钟捷

责任编辑: 蔡平

封面设计: 汤世梁

出版发行: 上海科技教育出版社

(上海市冠生园路393号 邮政编码200235)

网 址: www.sste.com

经 销: 各地新华书店

印 刷: 上海中华印刷有限公司

开 本: 787 × 1092 1/16

字 数: 30 000

印 张: 13.5

版 次: 2004 年 4 月第 1 版

印 次: 2004 年 4 月第 1 次印刷

印 数: 1 - 4650

书 号: ISBN 7-5428-2799-5/R · 187

定 价: 100.00 元 (精)

主 编 许国铭 钟 捷

编写者 (按章节先后排序)

钟 捷	上海瑞金医院	副教授
许建明	安徽医学院附属医院	教授
程能能	复旦大学药学院	教授
韩跃华	上海仁济医院	博士
刘文忠	上海仁济医院	教授
许国铭	上海长海医院	教授
徐晓蓉	上海长海医院	博士
湛先保	上海长海医院	博士
厉有名	浙江大学医学院附属一院	教授
章 宏	浙江大学医学院附属一院	主任医师
王继恒	上海仁济医院	博士
梁 晓	上海仁济医院	博士
张 丽	上海仁济医院	博士

6/10/15/10/

前言

自1988年,第一个质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)奥美拉唑(omeprazole, 商品名:洛赛克, Losec)问世以来,使酸相关性疾病的治疗发生了巨大的变革。数十年的经验证明,仅用抗酸药并不能使溃疡病得到完全的愈合,20世纪90年代起开创的抗幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*, *Hp*)治疗已成为消化性溃疡的首选治疗,抗 Hp 治疗中最主要药物是质子泵抑制剂。其在治疗消化性溃疡后的愈合率明显提高,复发率与并发症显著减少。其他酸相关性疾病如反流性食管炎(GERD)、Barret食管等,质子泵抑制剂则被列为第一线药。PPIs的出现,使一些原先需手术治疗的疾病,服药后得以痊愈,改变了以往疾病治疗的模式。可以这么说,PPIs的问世对消化疾病治疗带来了革命性的变化。

一个疾病一本书是司空见惯的,但一种药品写本书并不多见,可见此类药品的重要性。对临床医师来说,PPIs的药物作用机制、它对多种疾病的疗效众说纷纭,仅有关PPIs的文献有数万余篇。况且近10年来新的PPIs不断问世,因而有必要对PPIs作一专著,从分子水平来阐明PPIs的药理学、它的临床疗效、不同类型的PPIs作一全面评价,以提高临床医师用药的水准,这是编写本书的主要目的。

参加编写的作者除了我已年过六旬外,均是国内一些年轻有为的专家,其中有国内著名的药理学家,有些是在 Hp 研究、GERD的研究、应激性溃疡方面有专长的学者。他们既有丰富的临床经验,又有坚实的基础理论,这些无疑为本书的质量提供了保证,但PPIs毕竟是一类新兴的药品,我们的认识需不断完善。

在编写过程中,来自国内各单位的作者们,花了不少心血,才得以使本书顺利完稿;阿斯利康公司匡彦先生对本书的支持均使我们难以忘怀。在此,一并表示感谢。

许国铭 钟捷

2004年新春

目 录

第一章 质子泵抑制剂的发展史\1

第一节 世界上第一个质子泵抑制剂——奥美拉唑\1

第二节 发展中的质子泵抑制剂\7

第三节 酸相关性疾病治疗的进展\8

第二章 质子泵抑制剂的基础\14

第一节 胃酸分泌与调节\14

第二节 质子泵抑制剂的药代动力学\24

第三节 质子泵抑制剂的药效学\31

第四节 不同质子泵抑制剂的药理学特性及其临床含义\40

第五节 质子泵抑制剂的临床安全性评价\47

第三章 质子泵抑制剂的临床应用\54

第一节 幽门螺杆菌的酸耐受及与质子泵抑制剂在体内的相互作用\54

第二节 质子泵抑制剂与幽门螺杆菌的根除\62

第三节 质子泵抑制剂与消化性溃疡\74

第四节 质子泵抑制剂与胃食管反流病\86

第五节 质子泵抑制剂与非甾体类抗炎药物相关性溃疡\103

第六节 质子泵抑制剂与应激性溃疡\114

第七节 质子泵抑制剂与胃泌素瘤\128

第八节 质子泵抑制剂与功能性消化不良\135

第四章 质子泵抑制剂的未来\141

第一节 单一异构体质子泵抑制剂\141

第二节 埃索美拉唑的药理学特征与疗效\142

第三节 质子泵抑制剂的展望\145

第五章 酸相关性疾病的共识与指南\149

第一节 胃食管反流病处理的改进——循证治疗策略\149

第二节 幽门螺杆菌感染处理的新观念\167

第三节 胃食管反流病处理的循证评估——Genval工作组报告\176

第六章 质子泵抑制剂的药物经济学\191

第一节 药物经济学的基本概念\191

第二节 药物经济学的评价方法\193

第三节 药物经济学的评价步骤\197

第四节 质子泵抑制剂疗法的药物经济学分析\200

附录：缩略语\208

第一章

质子泵抑制剂的发展史

酸相关性疾病是全球范围内的常见病,如同其他内科疾病,及时而准确的诊断以及合理的治疗方法是取得良好疗效的基础。在一系列治疗方案中,药物治疗仍占据着主导地位。纵观酸相关性疾病的治疗史不难发现,酸分泌生理过程以及对其调节机制的认识与新型治疗药物的开发密切相关。20 世纪 70 年代细胞受体的发现,导致了众多以受体为药理作用基础的药物问世。在消化系统的药物中其代表者为西咪替丁。 H_2 受体拮抗剂(H_2RA)的应用,使原来以抗酸剂为主要治疗药物的酸相关性疾病的临床疗效向前迈进了一步,但远未达到满意的程度。质子泵抑制剂的研究最早始于 20 世纪 70 年代中期,从最初的研发到临床应用经历了众多学者近 10 年的不懈努力。期间壁细胞质子泵(H^+-K^+-ATP 酶)的发现对胃壁细胞泌酸机制的最终认识和质子泵抑制剂的问世起了极大的促进作用^[1];质子泵抑制剂的研发过程也印证了质子泵是任何刺激因素引起胃酸分泌的最后的共同途径这一基本事实。质子泵抑制剂的应用是酸相关性疾病诊断和治疗中的一个里程碑,它在多方面改变了酸相关疾病的治疗结果,其中包括:极大地提高了疾病(如消化性溃疡)的愈合率,减少了疾病并发症的发生率、手术率及病死率,更新了疾病的诊断标准以及拓展了药物的使用范围等^[2]。

第一节 世界上第一个质子泵抑制剂——奥美拉唑

瑞典 ASTRA 公司(1976 年)在其研发部所在地 Astra Hässle 启动了一项开发消化性溃疡治疗新药的科研计划。其时最初的设想是:能研制出一种能阻断胃泌素刺激胃酸分泌且在胃窦部具有活性的能口服的局部麻醉药物。动物实验发现胃窦部被麻醉后胃泌素的释放即被阻断,而当时所有的局麻药物在酸性环境下质子化后即丧失活性。因此科研人员将 ASTRA 公司原已成熟的局麻药利多卡因的化学结构进行改造使之成为非碱性化合物。在对当时合成的大量化合物的安全性进行筛选后发现,具有麻醉特性的药物均有较强的毒性;相反许多有抗酸分泌作用的化合物因无局麻作用而被废弃。氨基甲酸盐在实验鼠模型中是一种很强的抑酸剂,但在犬身上几无任何类似活性。唯一在动物中有效、无毒的氨基甲酸盐化合物 H81/75(H 为 Hässle 的首个英文字母,81 为实验手册本编码,75 为化合物所在手册中的页码)同样也无局麻特性,1971 年在健康志愿者中进行了有关的试验,结果未见任何抑酸作用^[3,4]。

氨基甲酸盐类阴性的试验结果表明了寻找新化合物的迫切性,但这类化合物首先必须通过动物的急性毒理试验,只有被证明是无毒的化合物方能在清醒的动物(鼠、兔、犬等)模型中行有关的胃酸分泌抑制试验。由于相关的工作进度缓慢,且未有突破性进展,研究部门不得不裁减了相当部分的科研经费和研发人员。

法国 Servier 药品公司在匈牙利药理学会中一篇关于 CMN131 化合物具有强烈抑酸作用的报道引起了研究人员的关注^[5]。该报道称 CMN131 在鼠和麻醉犬中能抑制因各种刺激而引起的胃酸分泌,但因存在严重的毒性反应,后续的研究工作被迫终止。研究人员通过比较分析后最终发现,化合物中的双硫键是造成毒性反应的主要基团。据文献报道和自身的研究经验,研究人员发现硫键类化合物(如 CMN131)和硫脲类化合物(如第二代 H_2RA)均属于抑酸类物质,但均有一定的致癌性。受此启发,化学家合成了吡啶与硫胺、吡啶与硫脲结合的两大类结构相近的化合物:一类的代表性物质为含硫的杂环化合物如 H116/05 和 H116/18;另一类为含咪唑环的硫醚类化合物如 H77/67 以及被改造的含咪唑环类化合物苯并咪唑(图 1-1)。

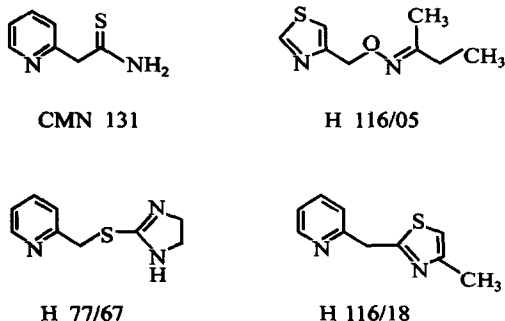


图 1-1 CMN131, H116/05, H77/67, H116/18 分子结构

[引自: L. Olbe 主编《Proton Pump Inhibitors》]

对硫胺和硫脲类化合物的小规模测试结果表明,唯含吡啶环或相似结构的物质方具有抑酸特征,因此此类化合物必然是弱碱性物质。化学家们试图以环结构物质与硫胺中的硫结合,将硫原子“封闭”住,并于 1972 年合成了 H116/05 和 H116/18 化合物。对合成化合物的检测结果显示,化合物对鼠胃酸分泌有很强的抑制作用,但在犬体内这种作用极其微弱。

与此同时,另一试验小组在 1973 年 6 月成功合成了另两类苯并咪唑类化合物 H77/67、H124/26,同年 10 月两者在试验犬中均显示了良好的抑酸效果,且后者的作用更强。但在 1974 年研究人员意外地发现, H124/26 类化合物已在匈牙利被作为

抗结核药物进行了专利注册,研究工作再次处于停滞的边缘。药理学的筛选试验同时发现,H124/26 有两种代谢产物,即 H83/70 和 H83/69(图 1-2)。与母体化合物相比 H83/69 的抑酸活性更强^[6],其化学名为替莫拉唑(timoprazole),而 H83/70 则无任何抑酸能力,所幸的是 H83/69 未被专利注册,这给整个研究工作带来了新的希望。

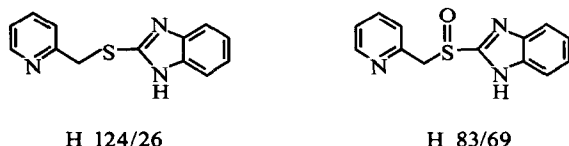


图 1-2 H124/26、H83/69 分子结构

[引自: L. Olbe 主编《Proton Pump Inhibitors》]

20 世纪 70 年代,人们已经对 H_2RA 的化学结构和特性有了非常清楚的了解,各种药理学试验结果显示,H83/69 在结构和作用机制上完全不同于 H_2RA 和抗胆碱能类药物。因此有必要设计并采用新的试验手段,并在细胞水平上阐明 H83/69 的抑酸机制。研究人员将数种哺乳动物的胃黏膜片状分离出体外,并置于特殊的器官保存液中,然后向其中加入胃酸分泌刺激剂或抑制剂,观察胃酸受刺激后的分泌及受抑制的情况。实验发现,H83/69 能抑制组胺受体激动剂所引起的胃酸分泌,但这个过程呈非受体竞争性,研究便很自然地移向了细胞内部。当时人们已经了解到受体受兴奋性刺激后,细胞内 cAMP 的含量会升高,在胃黏膜培养基中加入外源性二丁酸 cAMP,研究人员记录到了呈剂量相关性的胃酸分泌曲线, H_2RA 加入后对此过程无任何影响,相反 H83/69 则能剂量相关地抑制上述酸分泌^[7]。这是当时阐明的除了刺激性受体抑制外、细胞内尚存在对胃酸分泌有抑制作用结构的第一个实验。

H83/69 的两项毒理试验结果引起了学者们的极大关注。病理学检测发现服用 H83/69 的动物会出现胸腺萎缩,这意味着化合物可能对动物体内的免疫机制有干扰作用;另一项病理学观察结果提示动物的整个甲状腺明显肿大,相关的研究证实:药物对甲状腺的摄碘有抑制作用。

硫脲类化合物因对甲状腺摄碘的抑制作用而被用于某些甲状腺疾病的治疗。关于

硫脲类化合物具有优化摄碘作用的报道曾提及:含取代基的巯基苯并咪唑类化合物对碘的摄取不会产生任何作用,研究人员就此将这一取代基引入到 H83/69 的环化结构中,实验结果证实了被改造的 H83/69 保留了对酸的抑制作用,而对胸腺和甲状腺的影响被降低到了最低限度。更深入的研究发现,改变含取代基苯并咪唑的亲脂性可使化合物分别具有抑酸或抑碘活性。

虽然苯并咪唑化合物的毒性作用被消除了,但研究人员对药物的抑酸机制仍一无所知。1975~1976 年间,有关胃酸分泌机制的研究出现了重大进展,科学家在动物的胃壁细胞分泌膜中发现并分离出了 H^+ 离子转运蛋白,即 H^+-K^+-ATP 酶^[8,9]。在离体的胃腺体中,通过测定氧和 ^{14}C 氨基嘌呤($^{14}C-AP$)摄取的方法,对腺体的泌酸反应作半定量测定。结果发现离体的腺体能对各种酸分泌刺激剂和抑制剂有良好的反应,其中酸分泌刺激剂包括二丁酸-cAMP 和 K^+ 可刺激细胞内酸分泌,分泌部位紧邻酸分泌膜。与之不同的是,组胺和乙酰胆碱的作用部位则位于基底膜上相应的特殊受体。受体的刺激会引发生理性酸分泌过程。含取代基的苯并咪唑对二丁酸-cAMP 和 K^+ 引发的 $^{14}C-AP$ 积聚有明显的抑制作用,这一现象强烈提示抑酸化合物的作用部位是位于或接近酸分泌的最终环节^[10,11]。而 H_2RA 和阿托品对二丁酸-cAMP 和 K^+ 引发的酸分泌无任何抑制效应。这些实验结果使人们对化合物的作用部位及机制有了更深入的认识。

在 1971 年的胃内离子转运学术会议上,George Sachs 和 John Forte 首次报道了酸泵(即 H^+-K^+-ATP 酶)的基本特征,并一致认为这是壁细胞分泌胃酸过程的最终环节^[10,11];从结构上看,壁细胞中分离出来的酸分泌膜呈圆环形致密囊泡样,内含 H^+-K^+-ATP 酶。Sachs 同时还展示了酸分泌膜粗制品抗体与全身多个脏器进行免疫组化反应结果的照片,并判定 H^+-K^+-ATP 酶是一种局限化的酶蛋白。但同时也承认在动物的甲状腺和胸腺存在免疫反应现象。这与 ASTRA 科研人员以往发现的 H83/69 在抑酸同时会对动物甲状腺和胸腺有不良影响的结果相吻合。当 Sachs 被问及 H83/69 是否有可能作为 H^+-K^+-ATP 酶抑制剂用于临床抑酸治疗时,他当时似乎并不乐观。

在 Sachs 的实验室中,实验人员用含取代基的苯并咪唑对分离出体外的含 H^+-K^+-ATP 酶的囊泡进行了测试,未发现任何期望出现的结果。研究人员决定对 H^+-K^+-ATP 酶作更深入详尽的基础研究,以全面了解酶的基本特性,包括酶的磷酸化复合物特性等。在对 H^+-K^+-ATP 酶有相似化学特性的 Na^+-K^+-ATP 酶的试验中发现,含取代基苯并咪唑经预处理后能显著减少酶的中间代谢产物。受此结果启发,研究人员对不同保温条件下 H^+-K^+-ATP 酶的磷酸释放过程进行测试,结果显示苯并咪唑经过预热处理后对 H^+-K^+-ATP 酶有非常明显的抑制作用,同时获得的意外发现还有,只有在酸性条件下,含取代基苯并咪唑对经过预温育的分离囊泡才会有理想的抑制作用。这个发现在当时被认为是质子泵研发过程中的一个重要的突破点。从这些实验数据中学者们推测,含取代基苯并咪唑在成为有活性的抑酸剂之前,可能会经历某些结构上的变换,变换的第一步即是化合物的质子化。相关的实验结果发现并证实了含取代基苯并咪唑与 H^+-K^+-ATP 酶的结合位点、以及结合后酸泵结构的失

效性变化^[12,13]。至此,含取代基苯并咪唑作为酸泵抑制剂的地位才得以真正确立。

早期的试验表明,不同的生物种类对化学物质的反应可以截然不同,要将原先用于离体动物组织的研究方法移植到人体组织中显然不太适宜。最初人体胃黏膜组织来源于因消化性溃疡而行胃部分切除的手术标本,其优点是可供使用的组织很充足,但不足之处在于手术途径获得的组织会受到术前用药、麻醉因素或局部组织的病理状态等众多因素的影响。通过胃镜下活检获得组织的微量测定可以弥补上述不足,这是研究方法上的一大进步,它不但可加快筛选过程并可通过获得健康者的胃黏膜组织,以进行有关胃酸分泌与药物作用机制的研究。随着人体 H^+-K^+-ATP 酶的分离成功,含取代基苯并咪唑化合物对人 H^+-K^+-ATP 酶抑制作用最终获得确立。离体人胃腺体药物动力学研究证实化合物对胃酸分泌的抑制是采取非竞争方式的^[14]。

使用含苯并咪唑类化合物后壁细胞形态学变化成了下一步的研究重点。在试验鼠的模型中,用电镜观察壁细胞在刺激后酸分泌的同时使用抑制剂情况下形态学的改变,结果发现,酸分泌刺激药物可引起细胞内分泌膜表面积的增加,使用抗胆碱能药物或 H_2RA 则能阻止分泌膜面积的增加。含取代基苯并咪唑即能强烈抑制胃酸分泌又能使分泌膜面积明显增加,这意味着在胃酸刺激性分泌后壁细胞形态学变化是由受体受到刺激后所引起的,与酸泵的抑制无关^[15]。

采用核素标记的含取代基苯并咪唑放射自显影研究发现,静脉内注射的药物很快进入胃壁组织,单次注射药物后壁细胞会选择性地对其进行摄取,并于胃内滞留达 16 小时,电镜放射自显影检查结果提示,放射性物质的特异性摄取过程仅见于壁细胞的分泌膜中^[16]。

H83/88 是第一个抑酸能力等同于 H83/69,而又无任何甲状腺和胸腺不良反应的化合物(图 1-3)。但是扩大的毒理学试验发现它可引起试验犬的部分器官坏死性血管炎。研究人员还发现在其他药物如 β -受体阻滞剂类化合物的毒性试验中同样存在这类现象。这使得人们怀疑坏死性血管炎可能是由体内某种免疫反应所引起的,而与测试药物无关。用作药物测试的部分试验犬事先常被喂饲了大量的抗肠道寄生虫的药物,这类药物本身以及死亡的虫体碎片在有超敏体质的犬中均有可能成为致敏原。为了排除这一干扰因素,研究人员设想了两种解决方法:其一,选用无任何寄生虫感染的试验犬;其二,筛选新的化合物。H149/94(picoprazole)是新合成的具有最强抑酸能力、而又无毒副作用的含取代基苯并咪唑类化合物(图 1-3)。1978 年扩大毒理学研究在部分试验犬中也发现了小肠坏死性血管炎。毒理学家的最终意见认为,应该放弃这一研究计划。研究人员在一条未用抗虫药物的对照试验犬体内同样发现了血管炎现象,这一意外的收获使他们再度确信坏死性血管炎可能是一种非药物相关性反应。免疫学家 Vera Stejskal 为这一推测提供了可靠的实验依据,他发现发生血管炎的实验犬体内并未出现针对测试化合物的抗体,相反抗体主要是针对虫体的抗原决定簇;另外,出现血管炎的实验犬是由同一条雄性犬所生。这些结果清楚地表明,坏死性血管炎是在某些有遗传潜质的犬体内出现的、针对裂解虫体片段的变态反应。在美国无寄生虫的犬体内进行的试验未发现任何血管炎迹象。

研究人员在消除了遗传因素影响的犬体内再次进行了 H149/94 的毒理试验,结

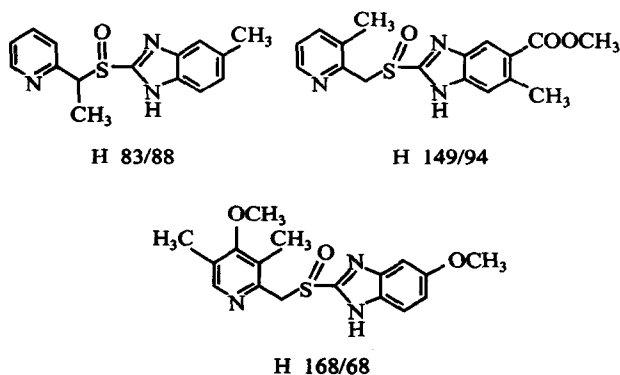


图 1-3 H83/88, H149/94 (picoprazole) 和 H168/68 (omeprazole) 的分子结构

[引自: L. Olbe 主编《Proton Pump Inhibitors》]

果未见任何免疫反应现象。此后 H149/94 被允许在健康志愿者中进行抑酸效果试验^[17]。测试的结果令人振奋, 此化合物能长时间、高强度地对胃酸分泌有抑制作用。1 例胃泌素瘤患者的试用结果也肯定了该物质的抑酸能力, 该病例在使用大剂量西咪替丁的同时仍有严重的溃疡症状和消化道出血, 经 H149/94 治疗后基础胃酸分泌很快降至正常水平, 消化道出血在 16 小时内停止, 且在短时间内原先的顽固性溃疡也获得愈合。

由于放射自显影的试验结果发现, 弱碱性化合物能在壁细胞的酸性环境中大量聚集, 化学家对化合物的杂环中的部分化学基团进行了针对性的改造, 使药物在作用部位有最大程度的聚集。1979 年末, 化学家们在历经了无数次的失败和再尝试后终于合成了化合物 H168/68, 化学名为奥美拉唑 (omeprazole)^[18,19] (图 1-3)。这是当时在试验动物体内及人体外组织测试中抑酸能力最强的化合物, 对试验动物和人体的任何脏器无不良反应。经过前期的必要准备和动物测试合格后即被批准用于人体试验。初步研究结果于 1982 年在斯德哥尔摩召开的世界胃肠病学大会上正式报道。在首批 26 例消化性溃疡研究对象中, 每天 1 次服用 40mg 奥美拉唑, 4 周的溃疡愈合率为 96%^[20]。虽然当时的报道病例数和试验设计在今天看来尚不十分完善, 但这毕竟是一个令人鼓舞的开端, 酸相关性疾病的治疗从此揭开了一个全新的篇章。

第二节 发展中的质子泵抑制剂

自 1989 年第一个质子泵抑制剂奥美拉唑问世与临床使用以来, 在不太长的时间内数家药厂分别推出了不同的质子泵抑制剂, 如 1992 ~ 1994 年间, 兰索拉唑和泮托拉唑相继面世, 1998 年雷贝拉唑在日本研制成功并推向市场。此外, 世界各地同时有不少上述质子泵抑制剂的仿制品出现。据悉, 另一种新的产品替那多拉唑 (tenatoprazole) 也已完成临床前期的研究, 正投入临床验证。

目前临床常用的上述 4 种质子泵抑制剂核心部分的化学结构均为苯并咪唑环, 仅是环所连接的取代基的种类和部位不尽一致 (图 1-4)。替那多拉唑的基本结构是咪唑吡啶, 与现有的质子泵抑制剂有所不同。不同药厂研制不同药物的原因是希望通过药

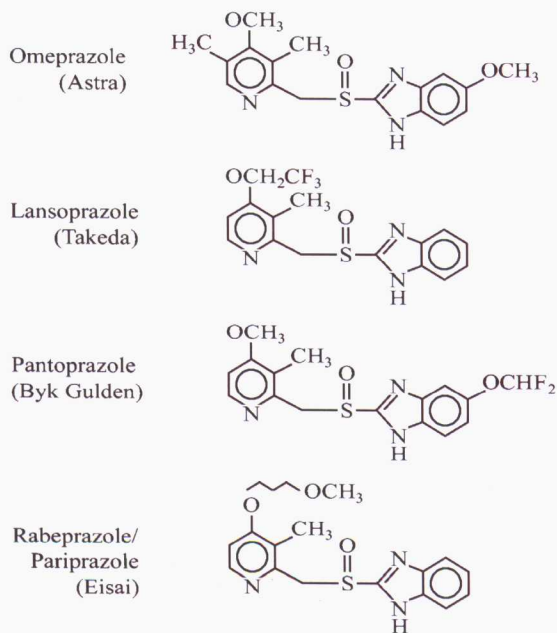


图 1-4 四种质子泵抑制剂的分子结构

[引自: L. Olbe 主编《Proton Pump Inhibitors》]

物结构的改变达到更好的药代动力学结果,即药物能尽可能多而有效地被机体吸收和利用、减少和延缓代谢、保持更高的生物利用度以及减少不良反应的种类和程度。迄今,从文献报道和临床应用的实际情况看,现今最常用的4种质子泵抑制剂在药理学代谢特征上有所不同,例如兰索拉唑在结构上呈现较强的亲脂性,能迅速透过壁细胞膜而转化为次磺酸与次磺酰胺而发挥作用;泮托拉唑和雷贝拉唑很少与细胞色素P450代谢相作用,与其他药物在肝内代谢的干扰较小等,但在具体疾病治疗的总体疗效上未有明显的差异。

目前含苯丙咪唑的质子泵抑制剂呈弱碱性,与水相接触后很不稳定,药物降解速率因pH降低而加速,因此,质子泵抑制剂可在酸性环境中降解。制造工艺改进后的奥美拉唑多单位微粒系统(Mups)是一种肠溶微粒,内含近千微粒的肠溶颗粒,能确保药物在小肠内溶解释放、吸收,此片剂还可溶解后口服或从胃管内注入。另外,奥美拉唑在特定的溶解剂中可保持稳定和不被降解,相应制成的静脉内推注剂与滴注剂可作为静脉内强烈的抑酸药物,用于消化性溃疡并发出血和应激性溃疡出血的制酸止血治疗。

近年,同种光学异构体质子泵抑制剂的出现被认为是质子泵抑制剂历史上的一个新的飞跃。原先使用的质子泵抑制剂是含左旋和右旋两种光学异构体的消旋体化合物,随着化学合成技术的进步,Barry Sharpless等采用了不对称氧化合成技术在实验室中即可合成大量的单一异构体化合物,这些新技术的出现正是单纯左旋奥美拉唑,即埃索美拉唑(esomeprazole)问世的基础。药理学研究证明,单纯左旋奥美拉唑比原来消旋体奥美拉唑有更好的生物利用度及其他代谢动力学特征,临床疗效也更为优越、确切,不同患者间的个体变异性更小。

科技的进步推动着药物制造业的前进,不同药物制造商之间的竞争也带来新的抑酸药物开发上的发展。围绕质子泵的酸分泌过程,作用于不同环节和以不同机制抑制酸分泌的多种药物尚在研制和开发中,相信在今后的数年中会有更多的相关产品问世,这将为酸相关性疾病的治疗提供更多的选择空间。

第三节 酸相关性疾病治疗的进展

酸相关性疾病的治疗简史

质子泵抑制剂在酸相关性疾病治疗中的疗效

一、酸相关性疾病的治疗简史

20世纪是医学领域中众多学科发展取得重大进展的时代,酸相关性疾病是为数不多的在发病机制与临床治疗方面均有飞速发展的内科疾病。

最初人们对酸相关性疾病的认识是非常直观的、经验性的和肤浅的,随着对疾病病因、发病机制的深入认识,人类已能开发出针对性的治疗药物,并取得了良好的治疗效



果,使原本仅能控制症状到治愈或根除疾病。

酸相关性疾病在全球范围而言,已不再是一类有很高病死率和高并发症的疾病,伴随着新治疗方法的问世,原来的治疗模式和疾病的预后均发生了革命性的变化,患者的生活质量也有了极大的改善。

人类对胃溃疡的认识始于 19 世纪后半叶,但真正了解胃酸在发病中的作用还是在 20 世纪初,当时克罗地亚内科医师 Karl Schwarz 的名言“没有胃酸就没有消化性溃疡”就是对胃酸重要性的深刻总结。整个 20 世纪的上中叶,对消化性溃疡的治疗仍是经验性地采用休息、牛奶等清淡饮食和服用抗酸剂等药物或手术切除治疗,不但临床疗效不佳,且疾病并发症的发生率始终居高不下,溃疡病的复发也是困扰临床医师的难题。当时对疾病病因的认识也仅限于流行病学调查结果的分析、归纳和总结。

1972 年 Ash 和 Black 等先后发现并阐明了组胺受体(H_1 和 H_2)的结构与功能。1976 年第一个 H_2 受体拮抗剂西咪替丁在 Smith Kline & French 实验室问世,并很快应用于临床。随着受体分析技术的发展和成熟,胃壁细胞膜上各类受体的结构和功能相继得以明了,作用于不同受体的受体激动剂和拮抗剂也随之成了开发的热点^[21]。 H_2RA 的应用使酸相关性疾病的疗效有了可喜的提高,但是随着应用范围的扩大和时间延长,临床医师也发现了相应的问题:难治性溃疡的治疗效果依然不佳;停药后溃疡的复发率仍然很高;部分患者对长时间使用后的不良反应无法接受等。其他受体拮抗剂和激动剂,均存在疗效、不良反应及价格等诸多问题,且临床效果并不优于 H_2RA ^[21,22]。

20 世纪 80 年代的两大重要发现彻底改变了当时对酸相关性疾病治疗状况:质子泵抑制剂的问世(1979 年)和幽门螺杆菌(Hp)的发现(1983 年)^[23,24]。 Hp 的发现在很大程度上改变了人们以往对酸相关性疾病本质的认识。 Hp 是寄生于人体(及部分动物)胃内的细菌,它在人体中的致病性符合 Koch 关于病原菌致病的基本规律,但是它在人体内造成的结果和表现却与一般的感染性疾病的致病方式和过程完全不同,它最终引起的是非感染性疾病的表现,如慢性活动性胃炎、消化性溃疡和胃黏膜组织相关性淋巴瘤。而非感染性疾病的缓解、愈合乃至治愈,最后依赖于抗生素的治疗,即幽门螺杆菌的根除治疗。 Hp 在上消化道多种疾病发生中的作用已经及正在被逐渐认识,根除 Hp 能改变部分酸相关性疾病的临床预后和结局^[25]。

质子泵抑制剂的出现彻底改变了酸相关性疾病的治疗结果,它能阻断胃酸分泌的最终共同途径,抑制了因各种刺激因素而引起的胃酸分泌;药物与质子泵牢固的、长时间的不可逆结合,确保了整体的抑酸效果。药物的实际应用结果表明,质子泵抑制剂能极大提高酸相关性疾病的治愈率、降低疾病的相关并发症、病死率和转手术率,并能有效地改善患者的各项症状、使生活质量有很大程度的提高,这是首个质子泵抑制剂使用 14 年来,临床医师和患者均有目共睹的事实^[26]。

二、质子泵抑制剂在酸相关性疾病治疗中的疗效

十二指肠球部溃疡(球溃疡)

Hp 是球溃疡的发生或复发的最主要病因,球溃疡的治疗应同时考虑 Hp 感染的

根除问题。但目前仍有不少球溃疡疗效的临床研究并未论及 *Hp* 的根除情况。通过对多项临床研究结果荟萃分析,日前认为,每天胃内 pH 在 3 的时间超过 18 小时,是球溃疡愈合的最佳环境,根除 *Hp* 胃内最佳 pH 需在 5 以上。

对于球溃疡,每天一次常规剂量的质子泵抑制剂治疗 2~4 周的疗效相当于 H_2RA 4~8 周的疗效,且患者的临床症状缓解更快。雷贝拉唑每天 20mg 比雷尼替丁 150mg 每天 2 次更有效^[27]。大多原先 H_2RA 治疗无效的顽固性球溃疡,质子泵抑制剂治疗 8 周是一个非常有效的方案。

在一次随机、双盲的多中心研究中,Dekkers 等比较了雷贝拉唑每天 20mg 与奥美拉唑每天 20mg 在 205 例球溃疡治疗中的效果,其中 *Hp* 阳性率为 82%,结果发现,雷贝拉唑和奥美拉唑的 2 周、4 周愈合率分别为 69%、61% 和 90%、91%^[28]。另有比较研究认为,泮托拉唑每天 40mg 与奥美拉唑每天 20mg 的溃疡愈合率和症状缓解率基本相同^[29]。

胃溃疡

在比较不同抑酸药物治疗胃溃疡的荟萃分析中,Howden 和 Hunt 等认为,24 小时胃内酸分泌的抑制程度和胃溃疡的愈合率之间有明显的相关性,同时作者比较了奥美拉唑、雷尼替丁、米索前列醇治疗胃溃疡的疗效,最终发现三者在 4 周和 8 周的愈合率各为 80%、53%、61% 和 96%、84%、87%,同时也证实了在同种药物相同剂量条件下治疗时间越长,溃疡的愈合率就越高^[22]。

常规剂量的质子泵抑制剂每天 1 次的疗效优于相同时间内 H_2RA 的效果,在不同的比较研究中,质子泵抑制剂对胃溃疡的愈合率高于 H_2RA 14%~18%。Dekkers 等在对活动性胃溃疡的不同药物治疗比较研究中发现,奥美拉唑每天 20mg 或雷贝拉唑每天 20mg 治疗 3 周和 6 周的内镜下溃疡愈合率分别为 61%、58% 和 91%、91%,雷贝拉唑在不同时间点中对症状的改善率略优于奥美拉唑^[28]。

胃食管反流病(GERD)

在对多项临床研究结果综合分析的基础上,Bell 等发现,GERD 时食管糜烂、溃疡的愈合以及症状的缓解与 24 小时内抑酸时间长短存在明显相关^[30]。Robinson 等的研究发现,雷贝拉唑每天 20mg 或 40mg 连用 7 天后,GERD 患者 24 小时胃内 pH 可平均升至 4.2 和 4.7,同时反流症状发作次数减少^[31]。

对于大多数 GERD 患者而言,一种质子泵抑制剂每天 1 次连用 4 周的治疗效果相当于 H_2RA 8 周的疗效。在一项有 202 例糜烂性食管炎 GERD 患者参与的多中心研究中,Dekkers 等得出结论,雷贝拉唑每天 20mg 和奥美拉唑每天 20mg 在 GERD 患者中的 4 周疗效相仿(81% 比 82%),8 周的疗效均在 90% 以上;另外,在对症状发作频率和严重度的缓解能力也基本一致^[32]。在另一项研究中,Mossner 等发现泮托拉唑每天 40mg 和奥美拉唑每天 20mg 在缓解症状所需时间上相同,两种治疗的 4 周、8 周对糜烂性食管炎的愈合率分别为 70%、78% 和 90%、94%^[33]。

GERD 患者长期质子泵抑制剂维持治疗,对保证症状缓解和维持糜烂愈合有主要作用。研究发现,兰索拉唑或奥美拉唑、雷贝拉唑一年维持治疗期间,内镜下糜烂的愈合率、症状缓解率明显高于雷尼替丁和安慰剂治疗者^[34]。在不同的比较试验中,兰索拉