

抑酸药选评

王汝龙 (北京友谊医院 北京 100050)

中图分类号:R975.2 文献标识码:B 文章编号:1672-3384(2003)-04-0001-03

抑酸药包括质子泵抑制剂、H₂ 受体拮抗剂以及 M₁ 受体拮抗剂 3 类。

1 质子泵抑制剂

质子泵是 H⁺ - K⁺ - ATP 酶,它是控制胃壁细胞的分泌小管释放质子的重要酶系。由胆碱系统、组胺 H₂ 受体的激动或其他因素所引起胃壁细胞分泌的胃酸,都要经过 H⁺ - K⁺ - ATP 酶这一总枢纽。由于质子泵抑制剂是抑制胃酸分泌的最后步骤,是最强的抑酸药,所以是酸相关性疾病的首选药。它们在治疗酸相关疾病中(如上消化道出血、根治幽门螺杆菌、胃食管反流、溃疡病和功能性消化不良等)都占有重要地位。与 H₂ 受体阻滞剂、选择性抗胆碱剂相比,具有见效快、治愈率高和不良反应发生率低等优点,质子泵抑制剂的临床应用是酸相关性疾病治疗学上的新里程碑。

质子泵抑制剂按作用机理可分为 ATP 拮抗型和 K⁺ 拮抗型两类。目前临床上广泛应用的主要是不可逆的 ATP 拮抗型质子泵抑制剂,它们是一类苯丙咪唑亚砜类或亚砜苯丙咪唑化合物(见表 1)。

表 1 质子泵抑制剂的分类				
作用分类	化学分类		代表性品种	
			中文名	英文名
ATP 拮抗型 (不可逆)	亚砜苯并咪唑类	吡啶类	奥美拉唑	Omeprazole
			埃索美拉唑	Esomeprazole
			兰索拉唑	Lansoprazole
			泮托拉唑	Pantoprazole
			雷贝拉唑	Rabeprazole
			苯胺类	来米拉唑
K ⁺ 拮抗型 (可逆)	咪唑类	苯胺类	SK&F96067	

亚砜苯丙咪唑类质子泵抑制剂具有弱碱性,聚集于作用部位(胃壁细胞分泌小管)的酸性区域。亚砜基本身无内在活性,但却是必需基团,亚砜基发生酸催化的 Smiles 转位,生成螺环化合物,再转化成次磺酸和次磺酰胺,后两者是亲疏基化合物,与 H⁺ - K⁺

- ATP 酶中的半胱氨酸残基结合,使质子泵失活,从而抑制胃酸的分泌。

亚砜苯丙咪唑类质子泵抑制剂的化学结构特点是以苯丙咪唑为母核,以亚磺酰甲基为桥链,与碱性的吡啶环侧链相连接。在吡啶环 4 位都具有强的给电子基团,使吡啶环上的 N 更富电子,从而提高质子泵活性。如奥美拉唑、泮托拉唑等具有甲氧基,而兰索拉唑的烷氧基为三氟乙氧基,雷贝拉唑为甲氧丙氧基。有的品种在苯丙咪唑的 5 位上具有烷氧基,但对活性的影响不及吡啶环上对位烷氧基明显,但可增加脂溶性,提高生物利用度。

质子泵抑制剂经过 10 年的临床应用,奥美拉唑和兰索拉唑具有良好的疗效和安全性,但也有些不足之处,如起效慢,疗效存在个体差异以及明显的相互作用等,而埃索美拉唑、泮托拉唑以及雷贝拉唑都有一定的改善。

1.1 奥美拉唑

奥美拉唑是第一个质子泵抑制剂,它确定了本类药物的基本结构,即苯丙咪唑母核通过甲基亚磺酰桥链与侧链吡啶环相连接。奥美拉唑吡啶环上 4 位(对位)和苯丙咪唑的 5 位烷氧基都为甲氧基,吡啶环 4 位烷氧基为给电子基团,使吡啶环上 N 更富电子,从而提高活性。奥美拉唑依赖细胞色素 P450 酶 CYP2C19 和 CYP3A4 进行代谢和清除,因而可与经上述两种酶代谢的药物产生相互作用。同时由于 CYP2C19 酶具有基因多态性,大体上可分为强代谢型和弱代谢型两种,因此产生药效学上的个体差异。

1.2 埃索美拉唑

埃索美拉唑为奥美拉唑的对映 S - 异构体,是拆分出的手性药物,其药效学与奥美拉唑相似,但在代谢过程中与其他药物的相互作用少,个体差异较小。所有的亚砜苯并咪唑类质子泵抑制药,因化学结构砜基中的 S 为手性原子,以 S 原子为手性中心的硫原子周围有与吡啶环相连接的桥链上的次甲基、氧,与咪唑相连接的 2 位碳原子以及 S 原子旁的电子等,在空间排列连接方式有两种对映构型,即 S 和 R 两种对映

异构体。

研究表明,埃索美拉唑 S 和 R 两种对映异构体在药效学、AUC、 $T_{1/2}$ 和生物利用度等方面均无差异,只是代谢方式有所差别,如在 CYP2C19 遗传差异所致快代谢和慢代谢型差异很小,同时在维持抑酸时间方面较长。故埃索美拉唑是从消旋体奥美拉唑中拆分出的手性药物的 S 一对映异构体。

1.3 兰索拉唑

兰索拉唑由于在吡啶环上 4 位引入三氟乙氧基,因此具有更高的亲脂性,生物利用度有所提高,并增加了对酸的稳定性,但仍需制成肠溶剂型以避免胃酸的破坏。同时兰索拉唑抗幽门螺杆菌的作用有所提高。

兰索拉唑在药物代谢方面也存在着个体差异和药物相互作用,但药物相互作用强度有所减弱。

1.4 泮托拉唑

泮托拉唑在吡啶环 3、4 位上有双烷氧基,所以是双甲氧基吡啶化合物,同时在苯并咪唑的 5 位引入了二氟甲氧基,提高了生物利用度,且生物利用度不受食物影响;也提高了酸性条件下的稳定性,但仍需制成肠溶剂型。

泮托拉唑起效慢,药物代谢、药物相互作用和药效学上的个体差异比奥美拉唑和兰索拉唑低。

1.5 雷贝拉唑

雷贝拉唑由于在吡啶环 4 位上引入长链甲氧丙氧基,所以提高了生物利用度,其抗幽门螺杆菌作用与上述 3 种苯并咪唑化合物相比具有更强的抗菌活性。其抗幽门螺杆菌作用的 MIC 与兰索拉唑和奥美拉唑分别是 $1.2 \mu\text{g/mL}$ 、 $6.25 \mu\text{g/mL}$ 和 $25 \mu\text{g/mL}$ 。雷贝拉唑制成钠盐可以增加其在体外的稳定性。

雷贝拉唑抑酸作用更强、更快,在 5~10min 时对质子泵的抑制作用即可接近 100%。与奥美拉唑相比,雷贝拉唑第一天即可达到最大胃酸抑制率的 88%,后者为 42%。

雷贝拉唑由于在体内主要经非酶代谢途径,经 CYP2C19 和 CYP3A4 代谢较少,所以疗效的个体差异和药物相互作用最少,特别是与华法林、地西洋、苯妥英、茶碱等无相互作用。但与酮康唑、地高辛等仍然有相互作用。

1.6 来米拉唑

来米拉唑属苯胺类衍生物,苯胺类和吡啶类具有相似的作用机理,这是由于苯胺的叔氮与吡啶环内氮原子具有类似的结合环境和电荷分布,而且苯胺的异丁基侧链提高了对酸的稳定性,可以制成胃溶剂型,

从而有利于发挥来米拉唑特殊的对胃粘膜的保护作用。

1.7 SK&F96067

此药属于 K^+ 拮抗型质子泵抑制剂,作用强度较上述苯丙咪唑类弱,但半衰期长,约 16~20h。

2 H_2 受体拮抗剂

H_2 受体拮抗剂是一类高度选择性、竞争性拮抗 H_2 受体达到抑制胃酸分泌目的的药物。其作用机理是:组胺与 H_2 受体拮抗剂结合后,首先激活作为受体一部分的腺苷酸环化酶,催化胃壁细胞的 ATP 生成 cAMP,最后在 $\text{H}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶和蛋白激酶参与下分泌胃酸, H_2 受体拮抗剂能选择性地与组胺 H_2 受体结合,竞争性地拮抗组胺对 H_2 受体的作用,从而抑制胃酸分泌。

H_2 受体拮抗剂是通过拮抗 H_2 受体间接影响质子泵分泌胃酸,其作用强度仅次于质子泵抑制剂,所以 H_2 受体拮抗剂在酸相关性疾病的治疗地位仅次于质子泵抑制剂。

H_2 受体拮抗剂一般分为 4 代,按碱性芳香基团中芳香环,可分为咪唑类、呋喃类、噻唑类和苯甲哌啶类四类(见表 2)。

表 2 H_2 受体拮抗剂的分代

分代	分类	中文名	英文名	其他名称
第一代	咪唑类	西咪替丁	Cimetidine	泰胃美
第二代	呋喃类	雷尼替丁	Ranitidine	善得胃
第三代	噻唑类	尼扎替丁	Nizatidine	爱希
		法莫替丁	Famotidine	
		溴乙替丁	Ebrotidine	保胃健
第四代	苯甲哌啶类	罗沙替丁醋酸酯	Roxatidine	

H_2 受体拮抗剂是一类弱碱性药物,它们化学结构的基本特点是以碱性芳香基团通过可以曲绕的四原子桥链与极性平面的侧链相连接。其药理学比较见表 3。

2.1 咪唑类

咪唑类以西咪替丁为代表,是以 5-甲基咪唑为碱性芳环基团,以次甲硫醚乙基为桥链,去连接甲胍极性平面基团。

西咪替丁具有抗雄性激素作用,用药期间精子浓度可能降低,长期用药可出现男性乳房肿胀,性欲减退,但停药后可恢复。

西咪替丁干扰其他药物的代谢,如苯二氮草类的地西洋,抗凝药的华法林, β -受体拮抗剂的普萘洛尔、美托洛尔,黄嘌呤类的茶碱等,可使其血浓度升

高,药理作用增强,甚至可能发生中毒反应。

2.2 咪喃类

咪喃类以雷尼替丁为代表,是以二甲胺基甲基咪喃作为碱性芳香基团,以次甲硫醚乙基为桥链,以西咪替丁的甲氰胍的生物电子等排体硝基亚甲基脒取代了甲氰胍,增强了抑酸强度,并减低了药物相互作用发生率。

2.3 噻唑类

噻唑类包括 3 个品种即尼扎替丁、法莫替丁和溴乙替丁。

2.3.1 尼扎替丁以二甲胺基甲基噻唑作为碱性芳香基团,以次甲硫醚乙基为桥链,以硝基亚甲基脒作为极性平面。尼扎替丁加强了脂溶性,提高了生物利用度。

2.3.2 法莫替丁以胍基噻唑作为碱性芳香基团,以甲硫醚乙基为桥链,以 N 氨磺酰脒作为极性平面,提高了对 H₂ 受体的亲和力和抗 H₂ 受体的活性,也延长了半衰期,因此法莫替丁是目前抗 H₂ 受体作用最强、半衰期较长的品种,由于极性平面侧链引入了 N - 氨磺酰脒基团,整体分子增加极性,提高了水溶性。

2.3.3 溴乙替丁以胍基噻唑作为碱性芳香基团,以次甲硫醚乙基为桥链,并以 N - 对溴苯磺酰甲脒作为极性平面,作用弱,但半衰期最长。

2.4 苯甲哌啶类

罗沙替丁以苯甲哌啶为碱性芳香基团,以丙醚四原子桥链与极性平面酰胺侧链相连接,并制成醋酸酯来提高脂溶性,从而提高生物利用度。

表 3 H₂ 受体拮抗剂的比较

比较项目	第一代	第二代	第三代			第四代
	西咪替丁	雷尼替丁	尼扎替丁	法莫替丁	溴乙替丁	罗沙替丁醋酸酯
作用强度	弱	中	中	最强	中	较强
生物利用度(%)	60 ~ 80	50 ~ 60	90 ~ 95	40 ~ 50	90	90 ~ 100
半衰期(h)	2	2 ~ 2.5	1.6	3 ~ 3.5	20	1.5 ~ 2.5
抗雄激素作用	有	较弱	无	无	无	无
抑制药酶作用	有	无	无	无	无	无
每天剂量(或分 2 次)(mg)	800	300	300	40	800	150

3 M₁ 受体拮抗剂

M₁ 受体拮抗剂竞争性拮抗 M₁ 受体,是一种外周选择性抗胆碱药,对胃粘膜的 M₁ 受体亲和力强,对平滑肌、唾液腺等的 M₁ 受体亲和力弱,所以一般治疗量能选择性地抑制胃酸分泌,与一般的 M 受体拮抗剂相比其副作用较少。

M₁ 受体拮抗剂具有明显的抑制胃酸分泌作用、细胞保护作用 and 增加胃粘膜保护作用,后两项增强防御机能的作用,可能是通过改善胃粘膜微循环完成的。

的。

目前临床上应用的选择性 M₁ 受体拮抗剂有哌仑西平(Prenzepine)、替仑西平(Telenzepine)、佐仑西平(Zolenzepine)等。与哌仑西平相比,替仑西平具有作用强,佐仑西平具有生物利用度高的优点。

用 M₁ 受体拮抗剂治疗消化性溃疡,少数病人可有口干、视力模糊等不良反应,但因严重口干、视力模糊而中断治疗的病人则为少数。哌仑西平每次剂量为 50 ~ 75mg,每日 2 次,疗程为 4 ~ 8 周。

幽门螺杆菌感染治疗方案的评价

胡伏莲 (北京大学第一医院 北京 100034)

中图分类号:R915 文献标识码:B 文章编号:1672 - 3384(2003) - 04 - 0003 - 05

幽门螺杆菌(helicobacter pylori, Hp)从发现到现在已有超过 20 年的历史。20 年来,胃病病工作者对 Hp 与上胃肠道疾病的关系进行了大量而逐渐深入的

研究。Hp 被认为是慢性胃炎的重要病因,并且与消化性溃疡的发病有着十分密切的关系,根除 Hp 之后,不仅能加速溃疡愈合,而且能显著降低溃疡复发率,