

药物.生命.社会

抗溃疡病疗法的演化

——交叉学科对药物治疗的贡献



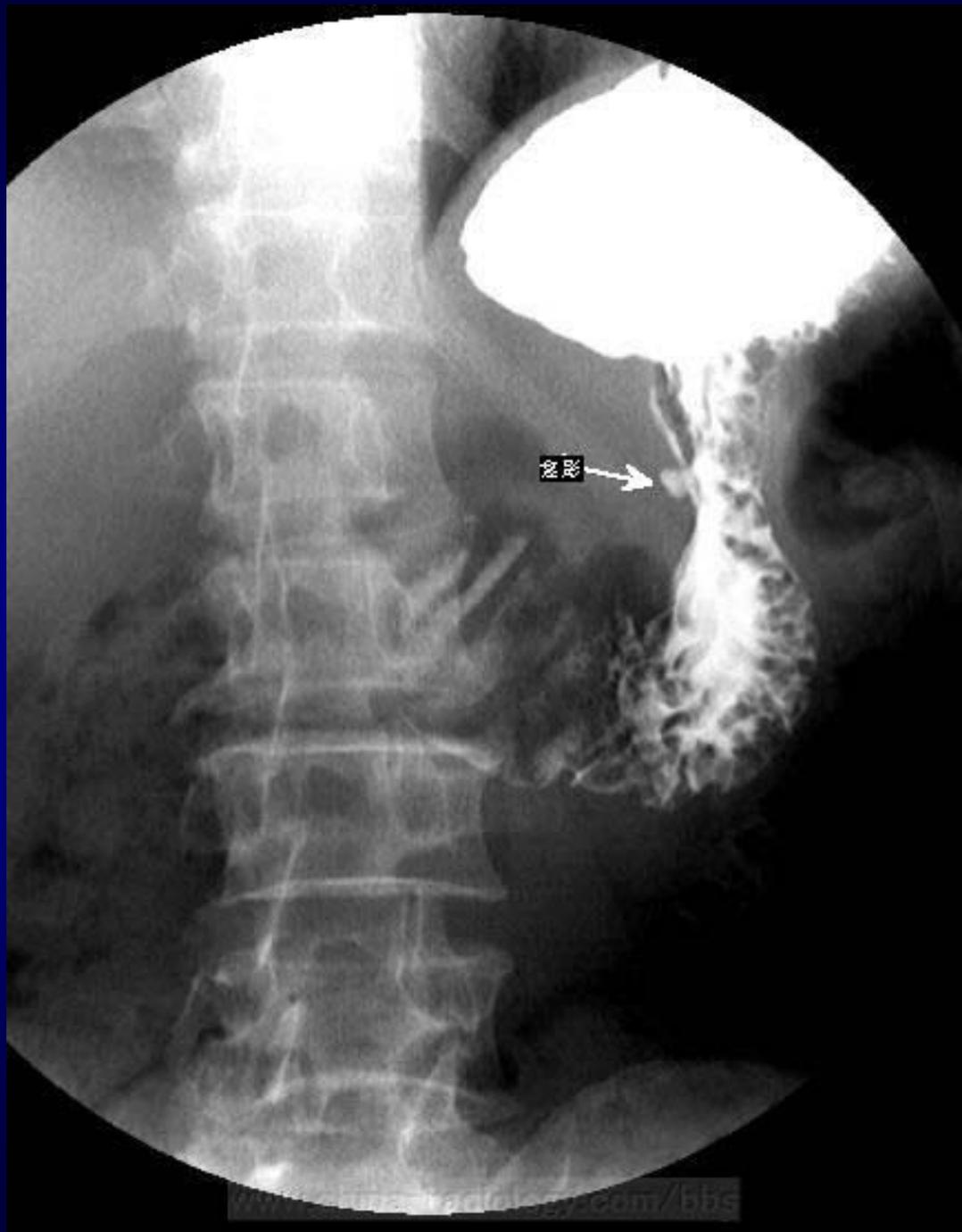
消化性溃疡 (peptic ulcer)

- 消化性溃疡：胃溃疡, 十二指肠溃疡
- 为多发病、常见病
- 临床特点为慢性过程，周期发作，中上腹节律性疼痛。
- O型血者多发

垃圾车不同，
装的东西也
不一样，
不要区别对待。



X线钡餐检查



消化性溃疡内镜图像



贲门溃疡



胃溃疡



十二指肠球对吻性溃疡



幽门前溃疡



十二指肠溃疡

消化性溃疡的发病

防御功能

粘膜屏障
粘膜供血
粘液HCO₃⁻
前列腺素
粘膜表面疏水性



侵袭因素

胃酸

胃蛋白酶

胆汁反流

NSAIDs

酒精

幽门螺杆菌

消化性溃疡治疗的演化

No acid no ulcer

- 第一阶段：中和胃酸——抗酸药



抗酸药

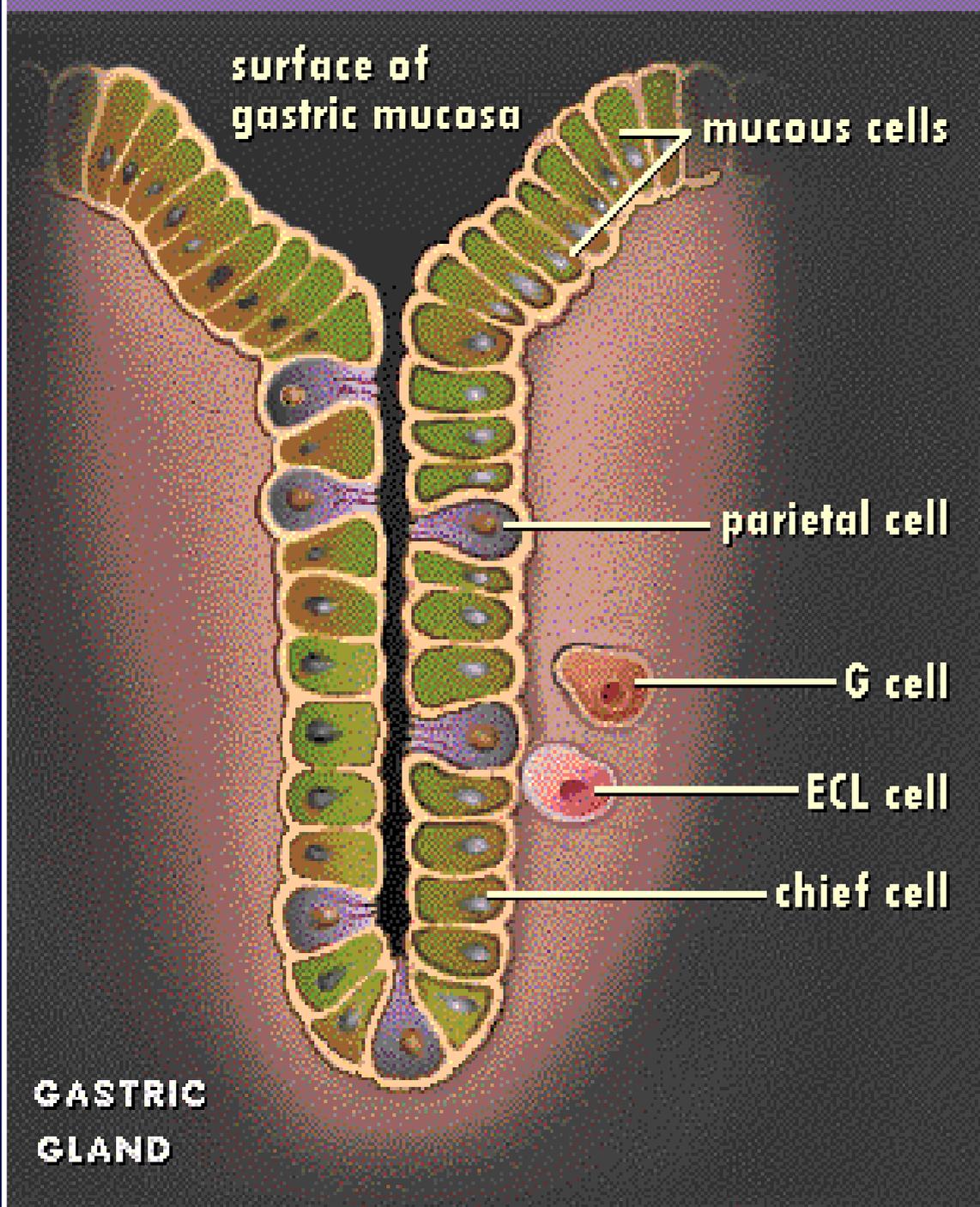
- 碳酸氢钠不再使用
- 常合用铝盐(氢氧化铝, 便秘)、镁盐(氢氧化镁, 轻泻)
- 液体剂>粉剂>片剂(嚼碎)
- 吗诺司(malox, 含氢氧化铝和氢氧化镁各400mg)
 - 共同缺点: 症状暂时缓解, 溃疡难以愈合

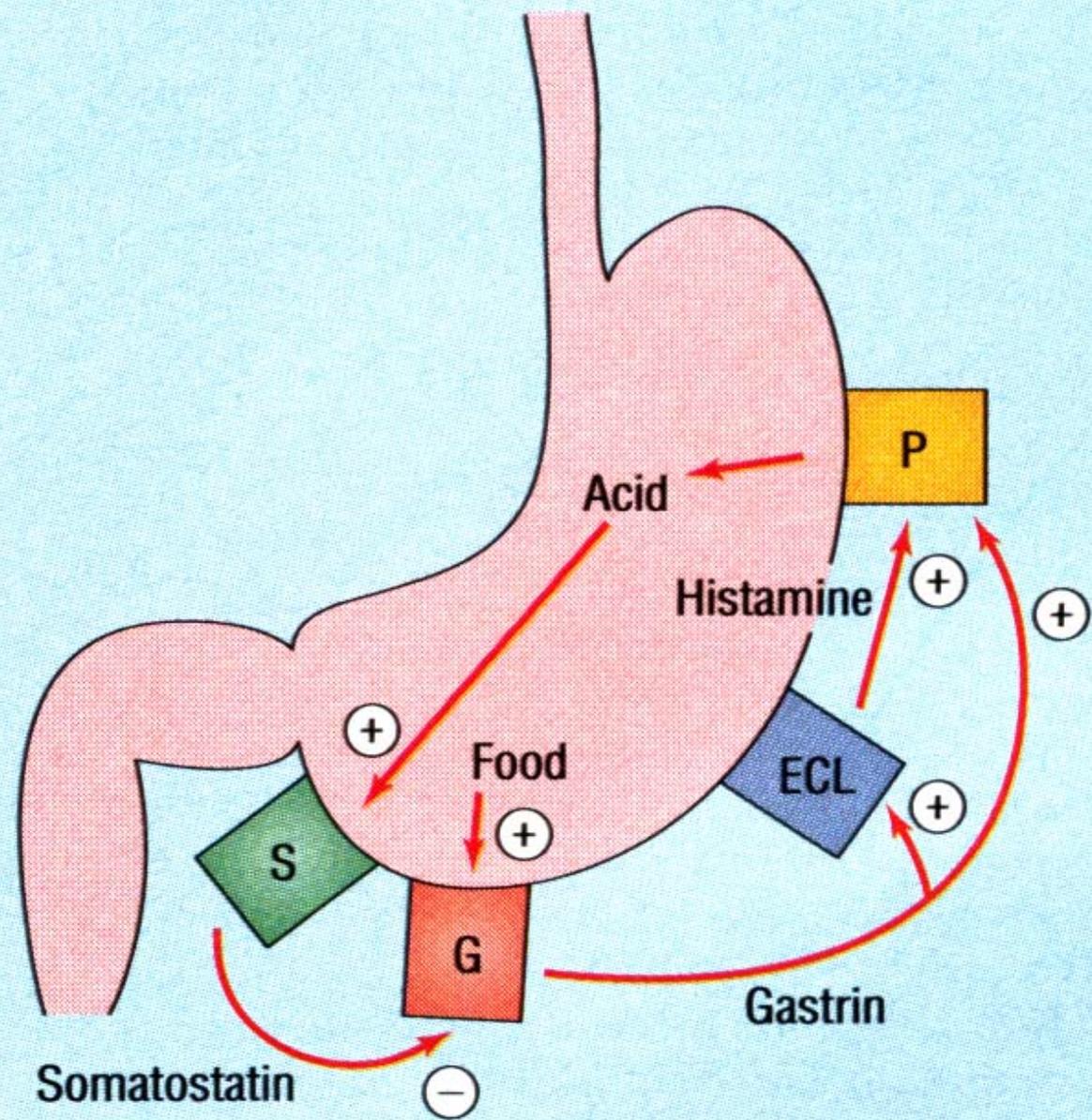
消化性溃疡治疗的演化

No acid no ulcer

- 第二阶段：抑制胃酸分泌
 - H_2 受体阻断剂（西米替丁）







James Whyte Black与西米替丁的发现



- Won 1988 Nobel Prize (Medicine) for Propranolol and cimetidine
- 肾上腺素 → 结构修饰 → 普奈洛尔
- 组织胺 → 结构修饰 → 西米替丁

(1924.6 – Scotland)

H2受体阻断剂

- 第一代：西咪替丁
- 第二代：雷尼替丁
- 第三代：法莫替丁

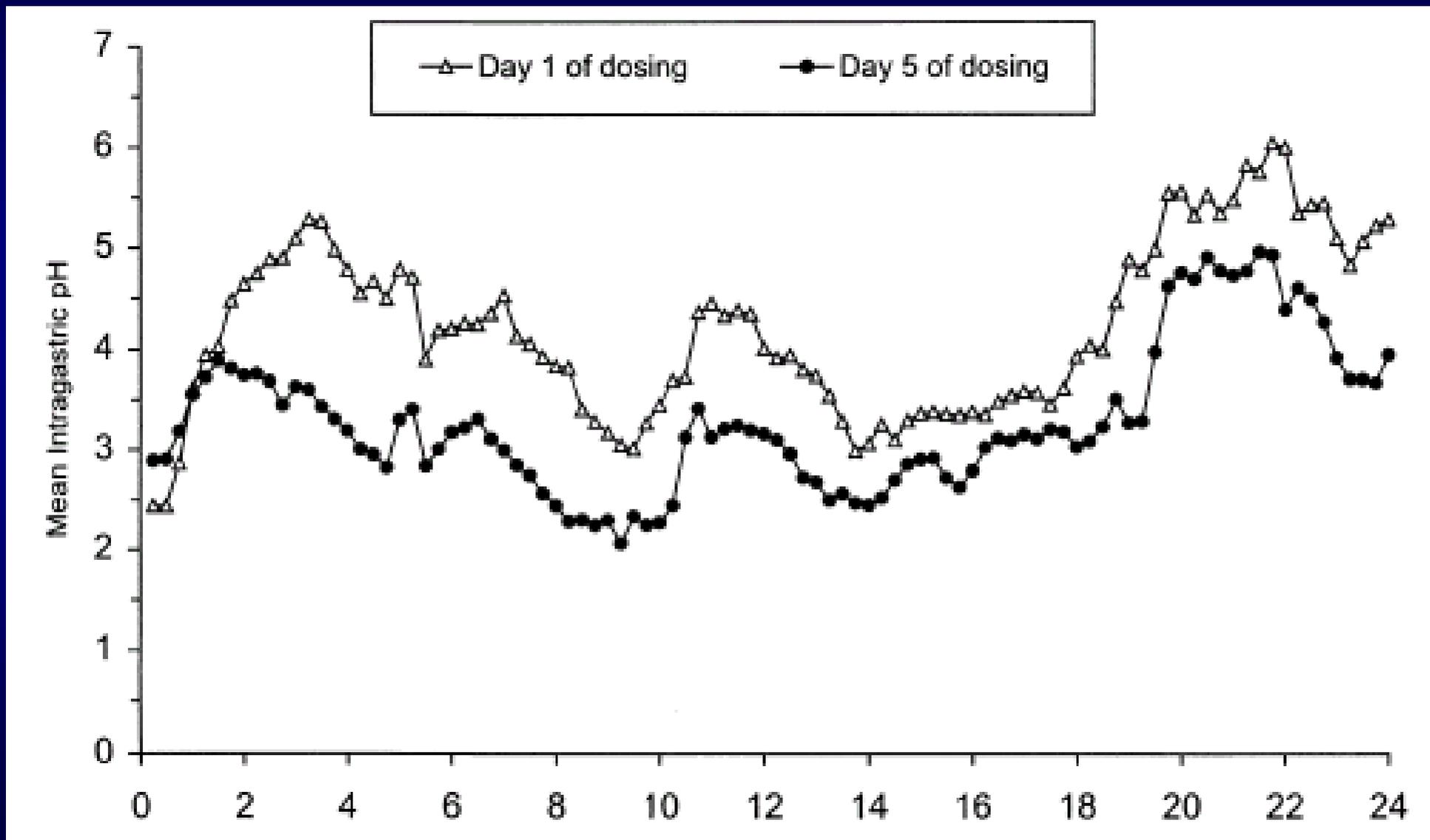


作用持久
抑酸活力增强
对肝药酶抑制减少
抗雄激素等ADR减少

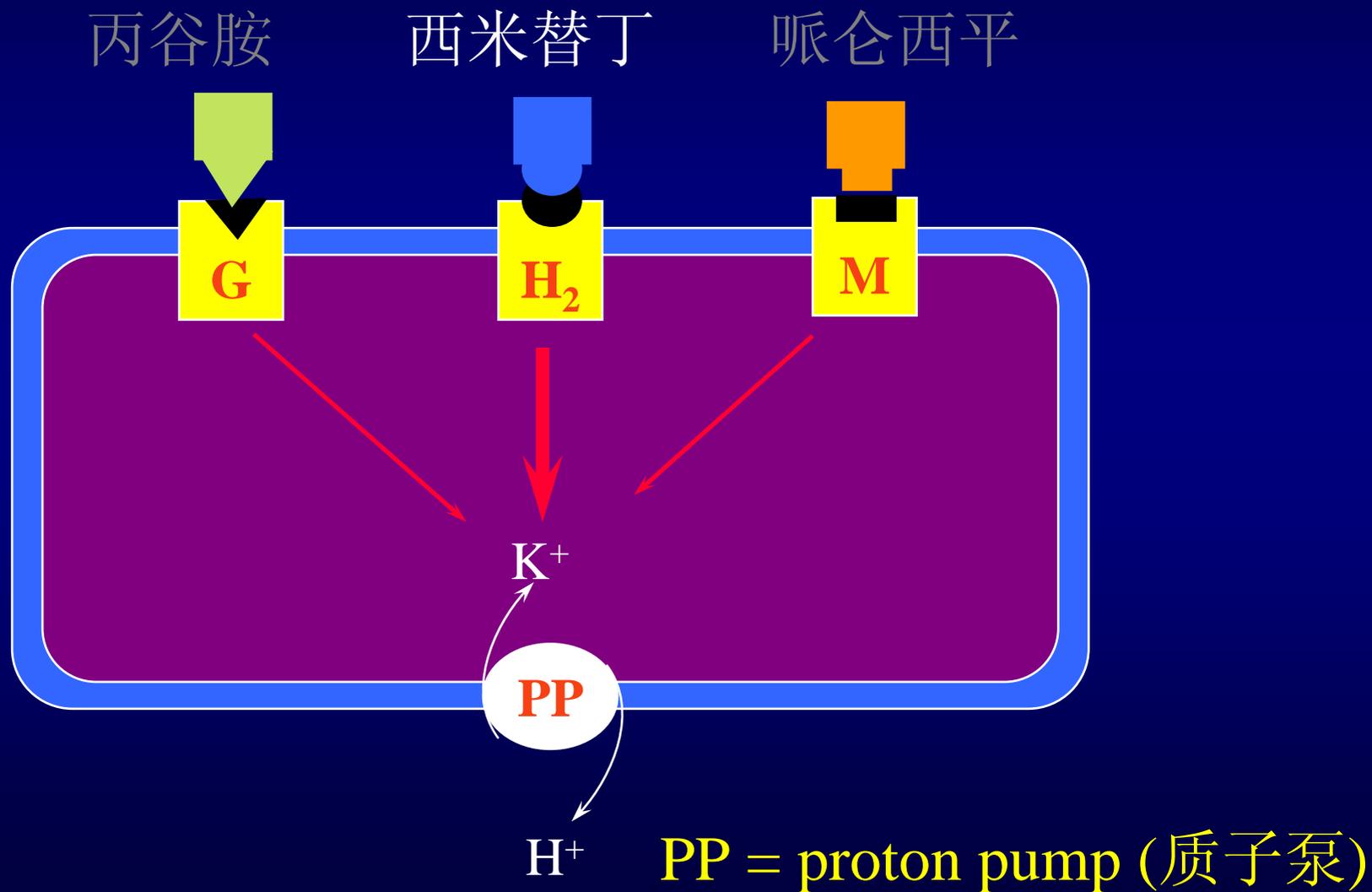
共同特点：

- 溃疡愈合率提高
- 久用有耐受性
- 抑制酸分泌作用有限

连续给予雷尼替丁(150 mg qid)的平均胃内pH值变化



抑制胃酸分泌药物的作用机理



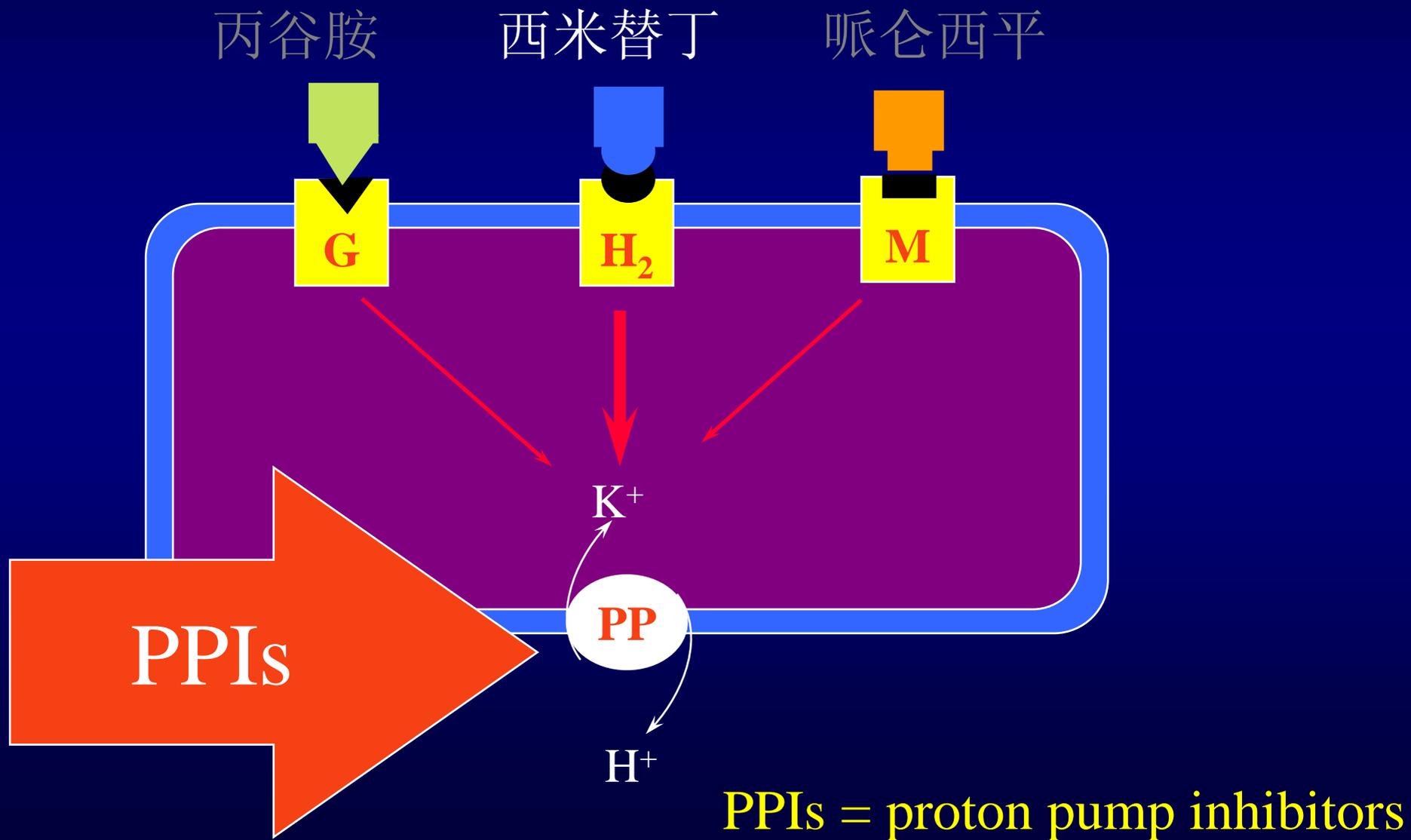
消化性溃疡治疗的演化

No acid no ulcer

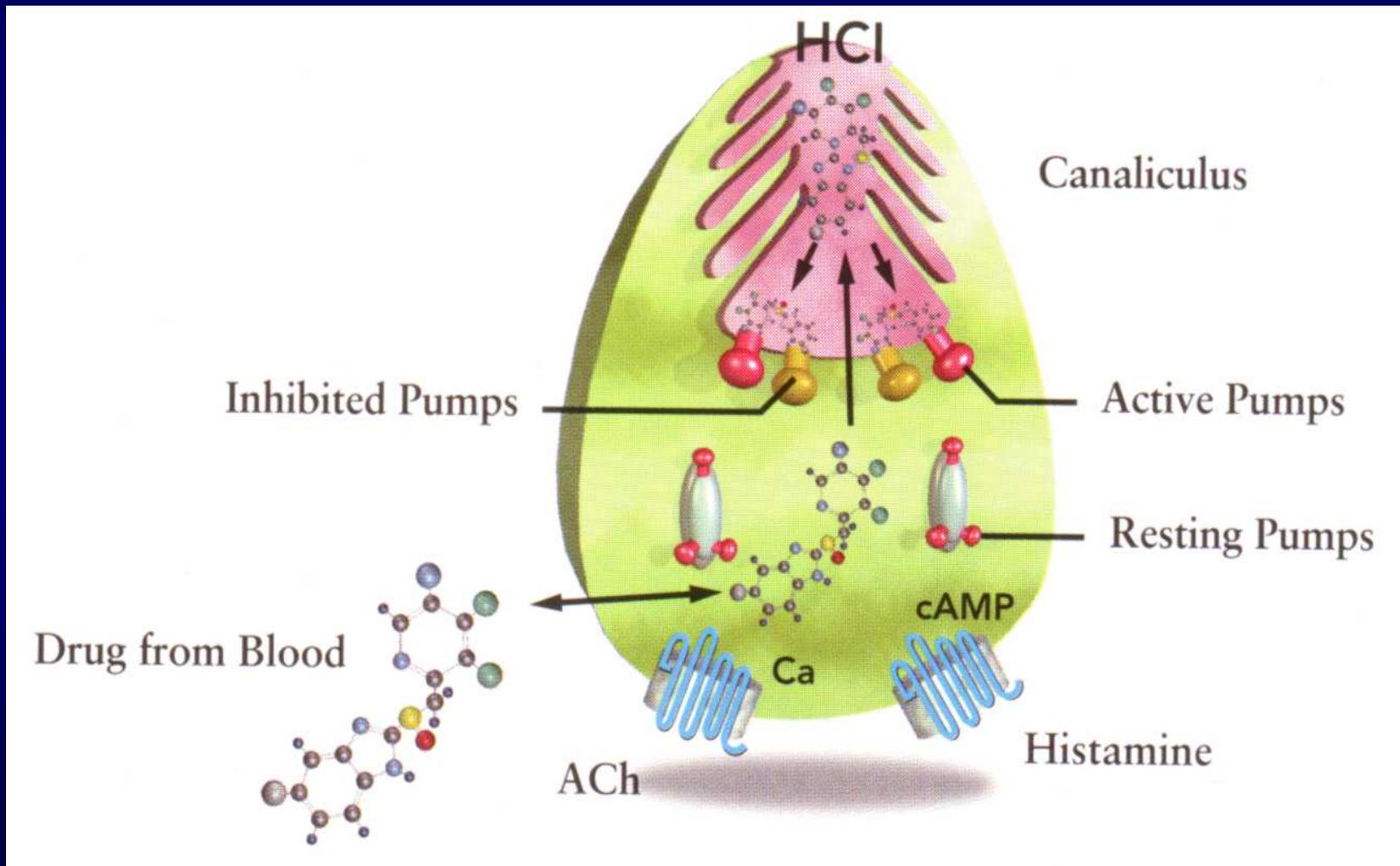
- 第三阶段：抑制胃酸分泌
 - 质子泵抑制剂 (奥美拉唑)



抑制胃酸分泌药物的作用机理



PPIs 的作用模式图



Is PPI a perfect solution for ulcer?

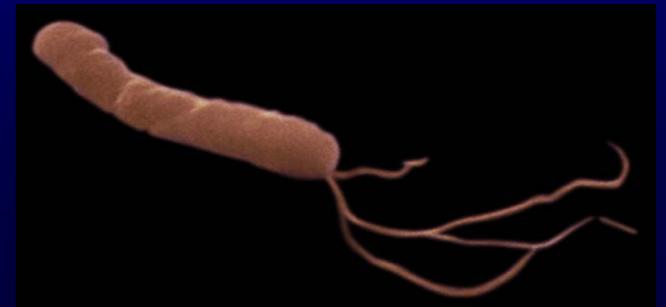
- No!
- 药效存在个体差异
- 停药复发
- 药价较贵

2005年诺贝尔医学奖获得者 巴里·马歇尔和罗宾·沃伦



诺贝尔奖委员会授奖词
由于巴里·马歇尔和罗宾·沃伦1982年的发现，使得原本慢性的、经常无药可救的胃溃疡变成了只需抗生素和一些其他药物短期就可治愈的疾病。

(病理学家+胃肠病学家：发现幽门螺杆菌)



消化性溃疡治疗的演化

From pH to Hp

第四阶段：根除幽门螺杆菌
抗生素联合治疗

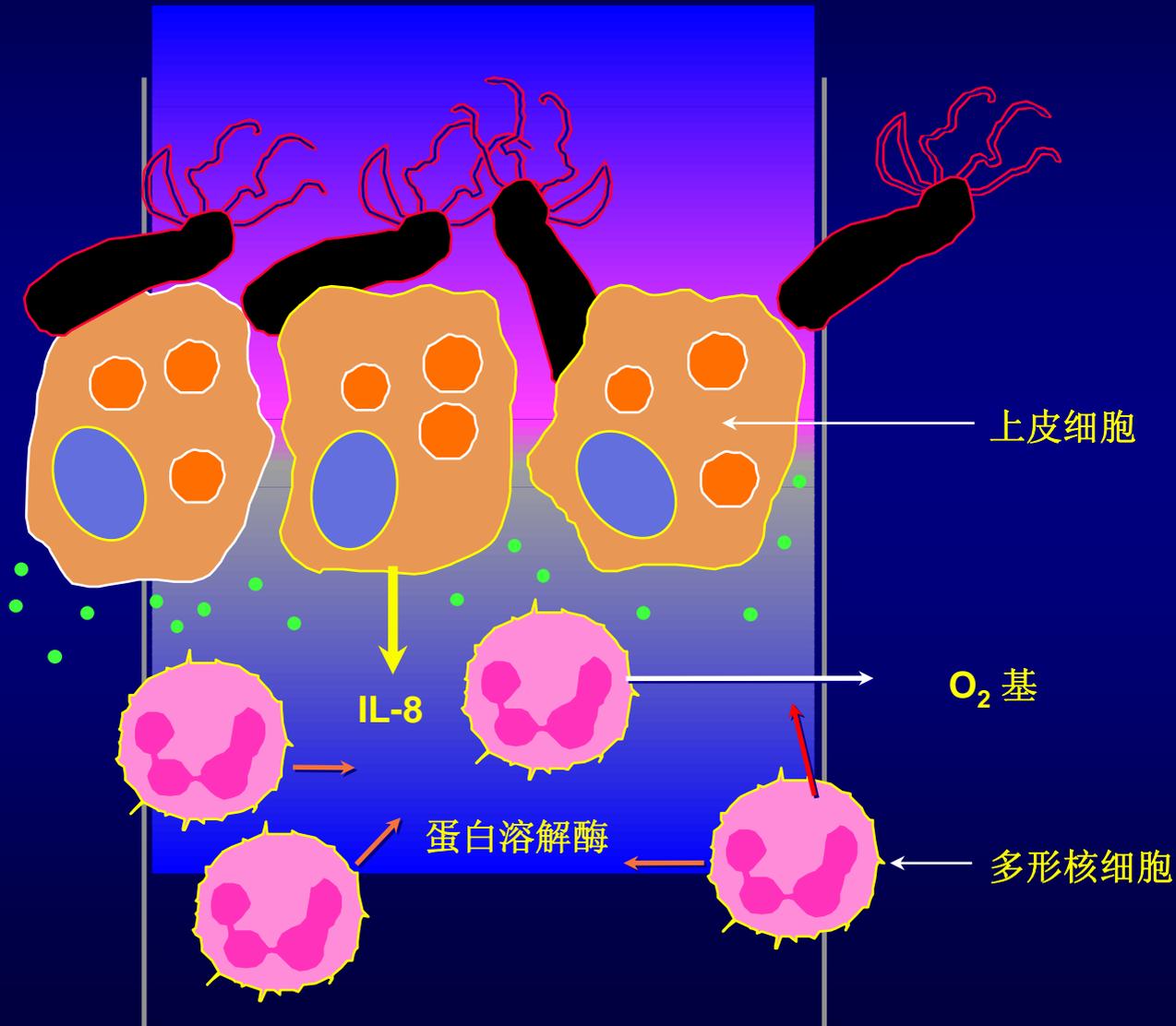


Eradication of *Helicobacter pylori*, Hp

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)

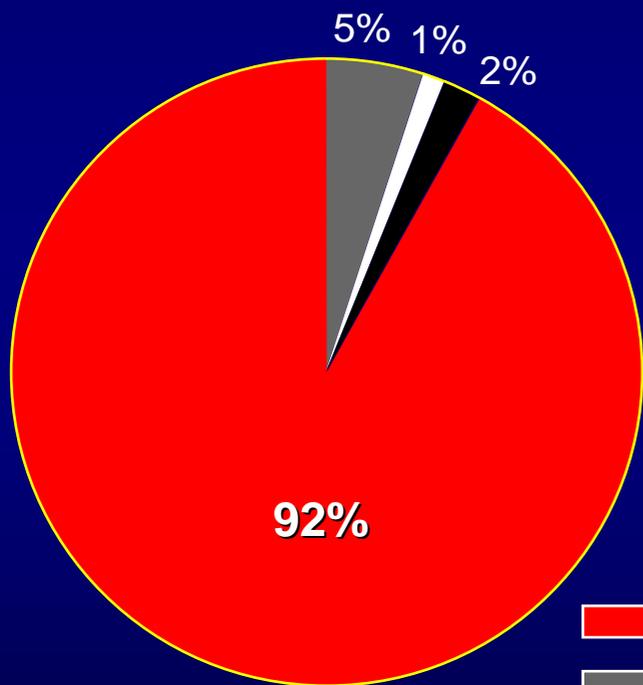


*Hp*感染导致急性炎症反应

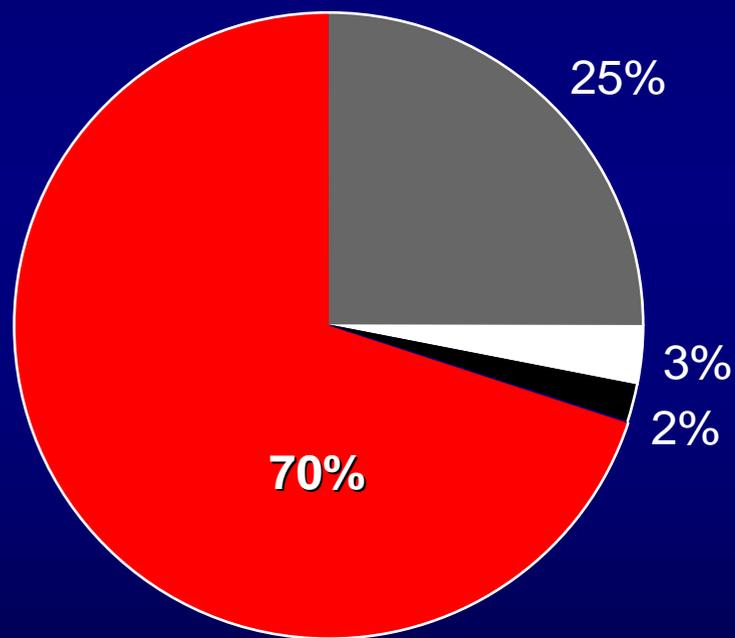


*Hp*是绝大多数消化性溃疡病人的致病因素

十二指肠溃疡



胃溃疡

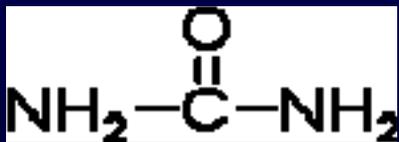


- *H. pylori*
- NSAID
- Cancer (Zollinger Ellison)
- Other

根除Hp药物 (1+2三联方案)

- Hp具固有耐药：万古霉素、磺胺类；
- Hp易于耐药：甲硝唑、克拉霉素、喹诺酮；
- Hp不易耐药：铋剂、四环素、阿莫西林；

- 常用根除方案：
OCA方案：奥美拉唑(20mg)+克拉霉素(0.5g)+阿莫西林(1g)
2次/日，7-10天，根除率90-95%



药物经济学 (Pharmacoeconomics)

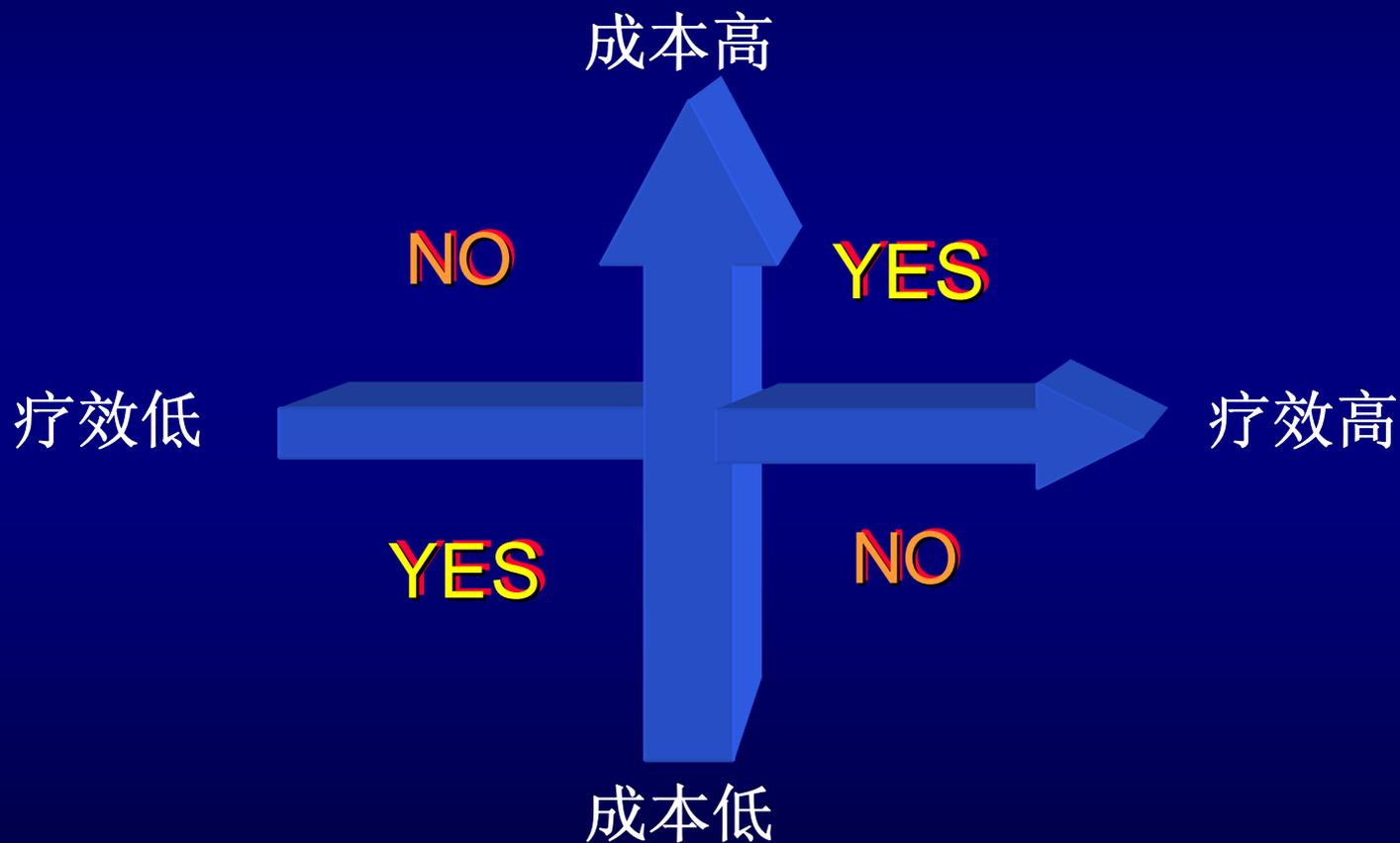
专门用于

- 确定
- 测量
- 比较

药物治疗的**成本**(Cost)

和**结果**(Outcome) 的关系.

何时适用药物经济学分析？



成本类型

- 直接医疗成本
 - ✘ 药费,住院费,检查费
- 直接非医疗成本
 - ✘ 就诊交通费,家属照看费用,特殊饮食费
- 间接成本
 - ✘ 工作日丧失, 家庭收入下降
- 无形成本
 - ✘ 病痛,精神折磨

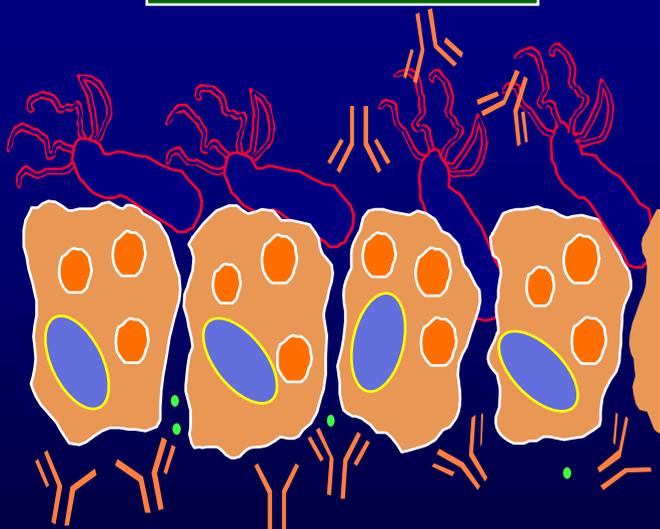
治疗的成本(费用)

- 强调治疗的**总成本**
- **购药成本**不能代表总成本
- 较高的药费可能可以通过缩短住院天数减少工资损失等而降低治疗总成本
- 一般不考虑无形成本

十二指肠溃疡病人根除Hp 与维持治疗和间歇治疗的费用—效果比较

C-E?

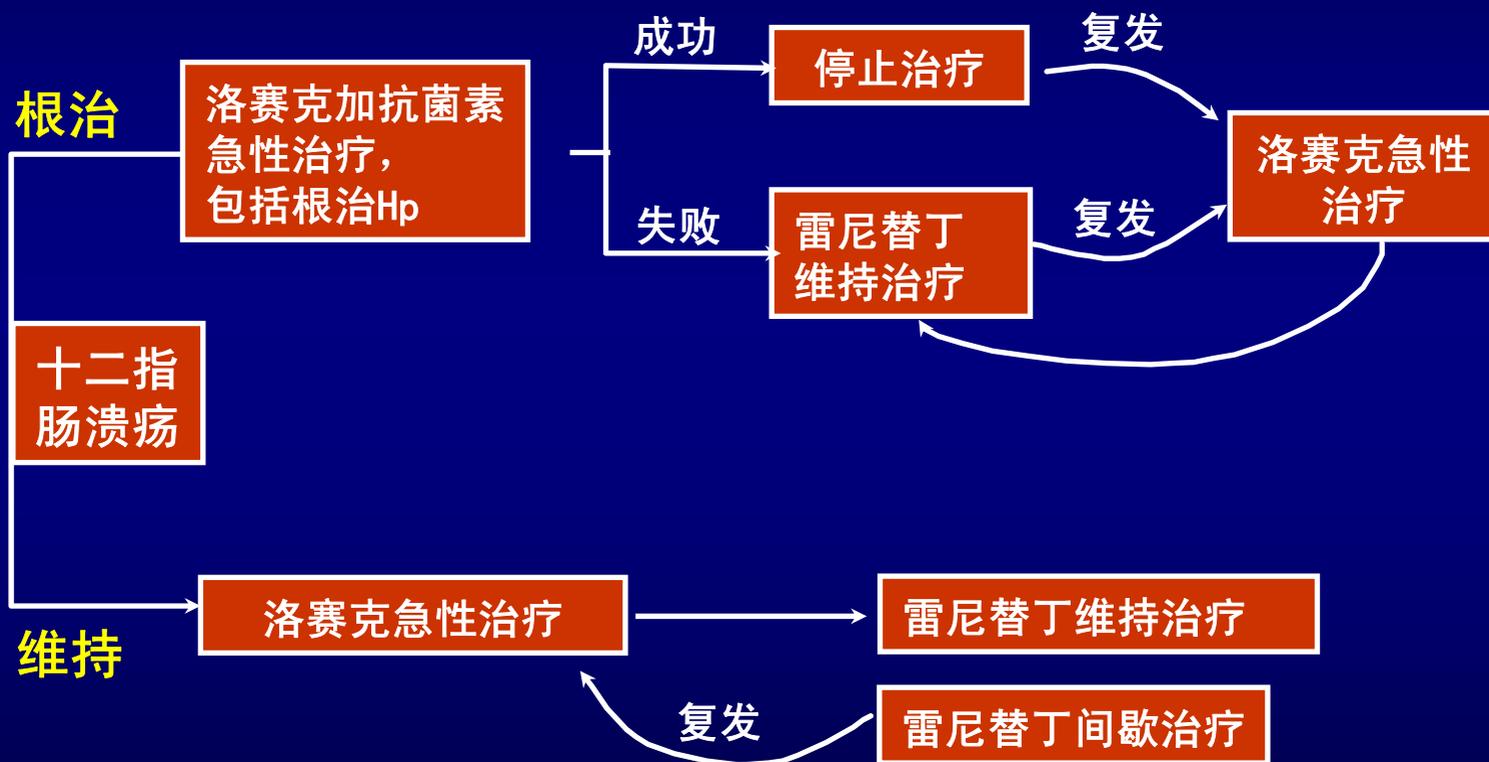
Hp根除



维持治疗

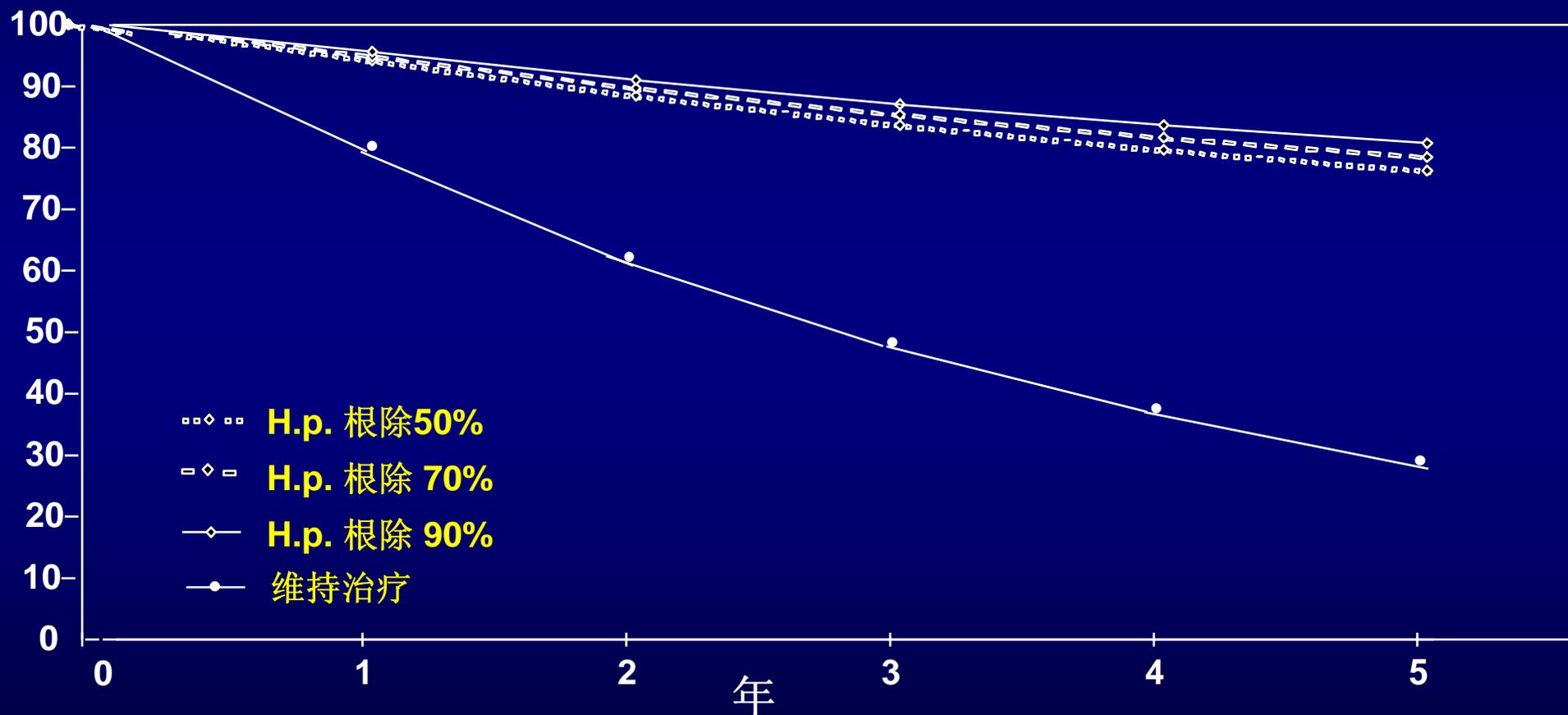
间歇治疗

根治和维持或间歇疗法的策略



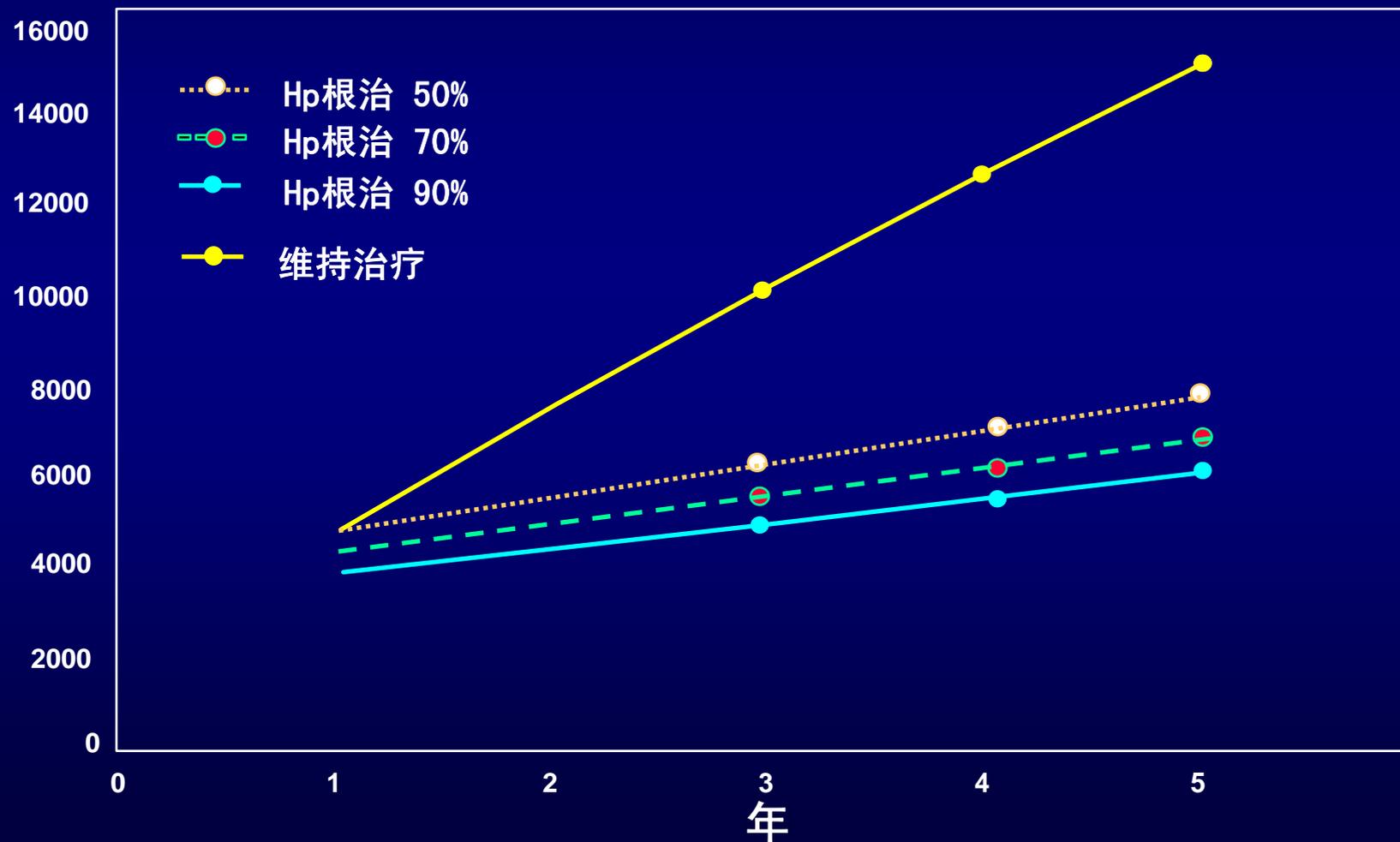
维持治疗和Hp根除治疗的病人中非复发病例的比例

非复发病人比例 %



维持疗法和Hp根治疗法的总费用

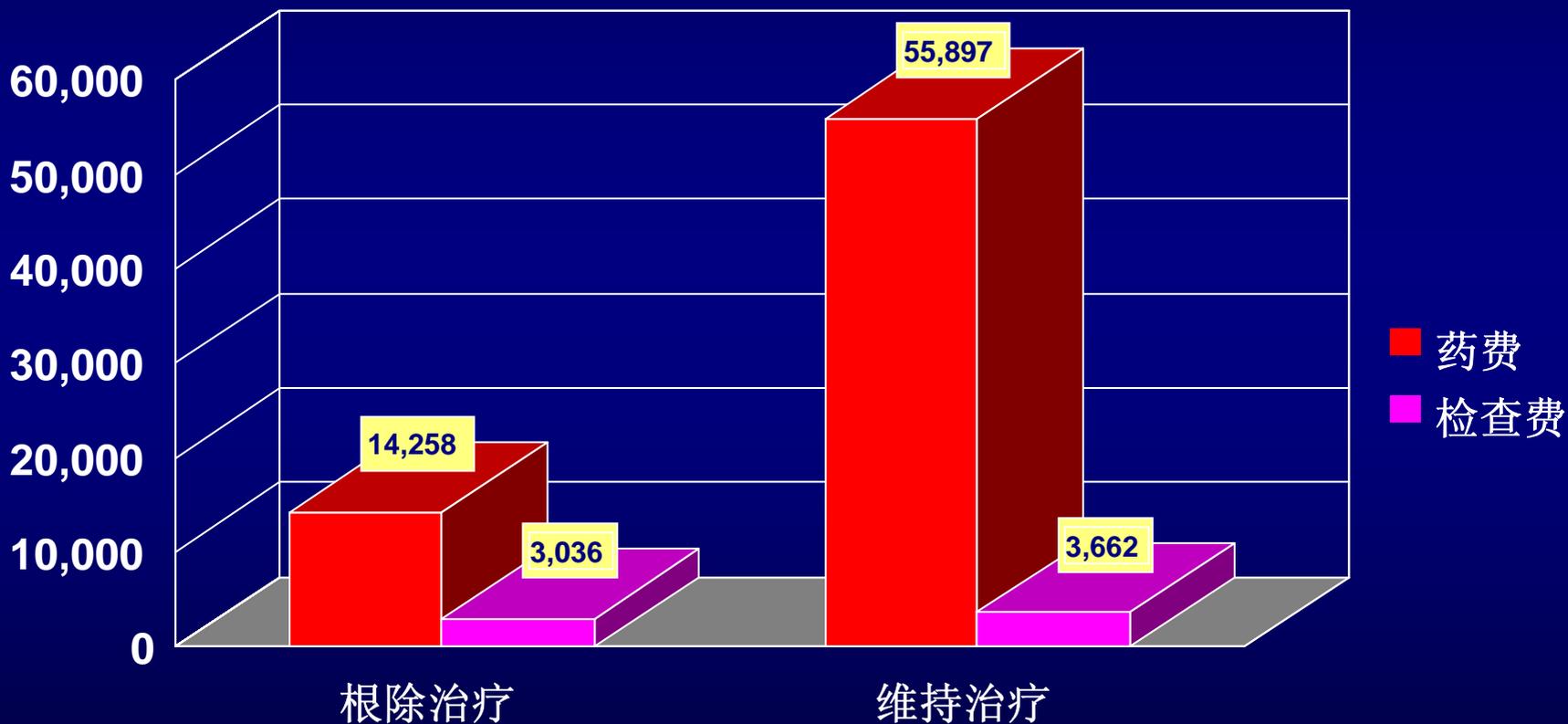
总费用 (人民币)



5年后的结果

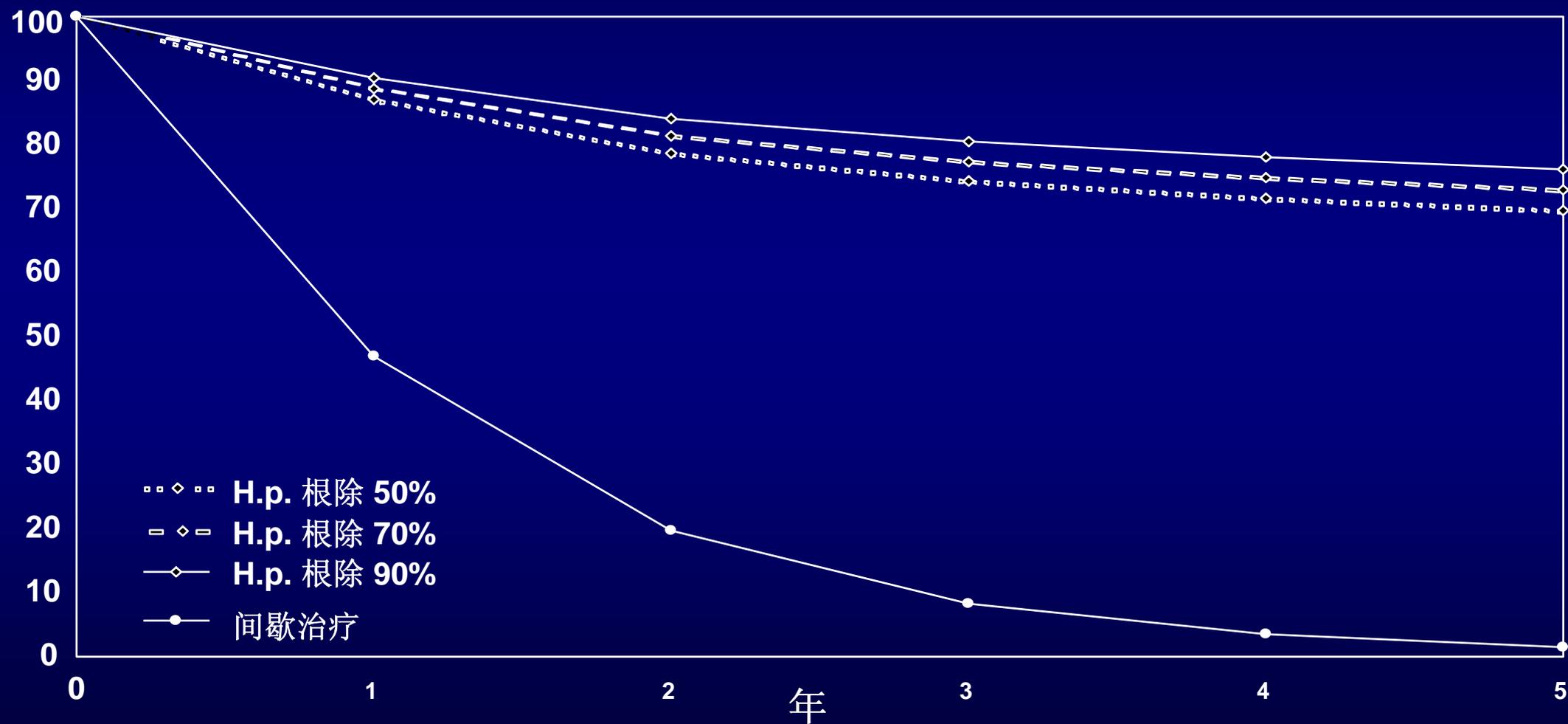
根除与维持治疗

Yuan/patient



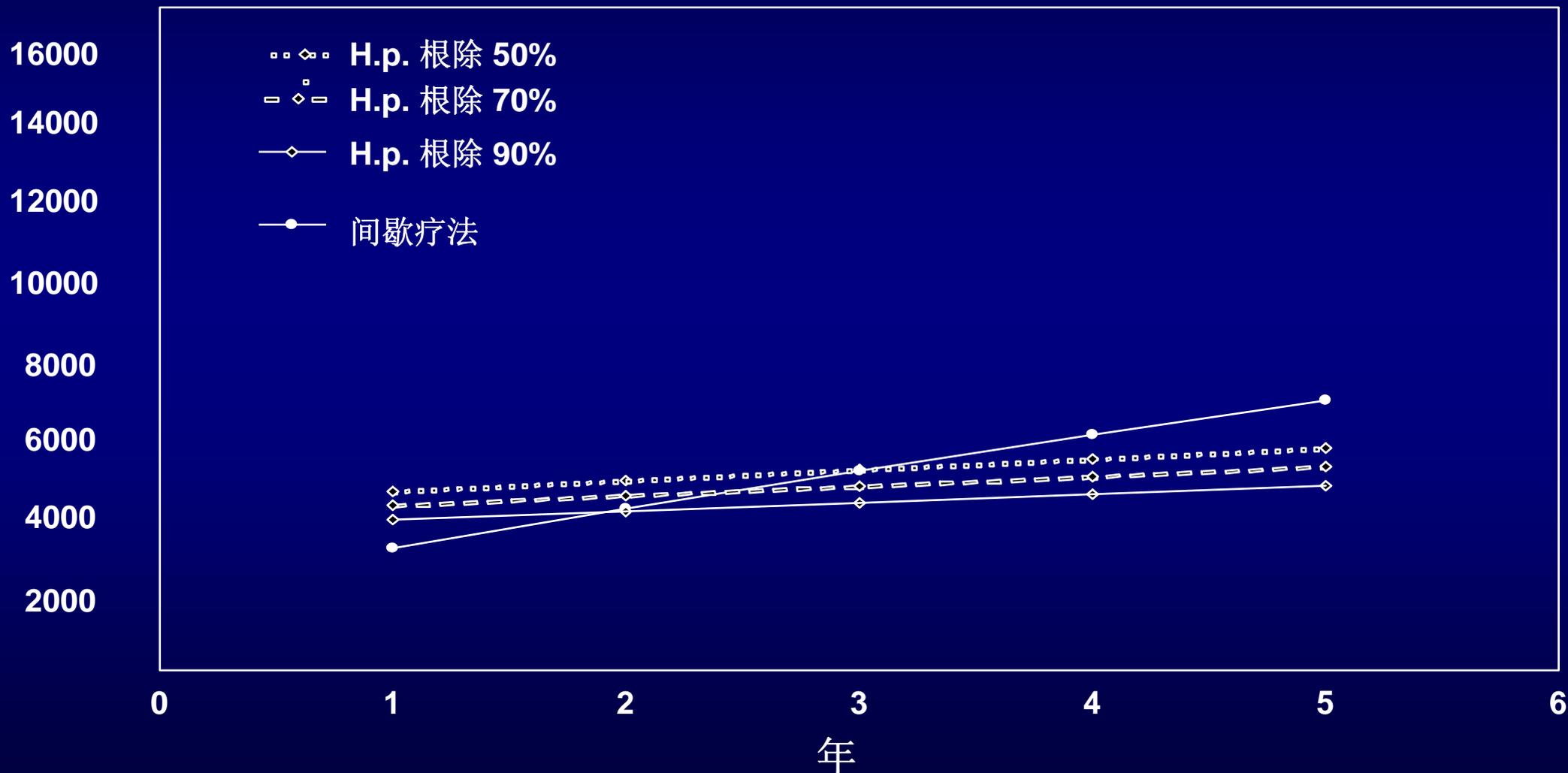
间歇治疗和Hp根除治疗的病人中非复发病例的比例

非复发病人的比例 %



间歇疗法和Hp 根治疗法的总费用

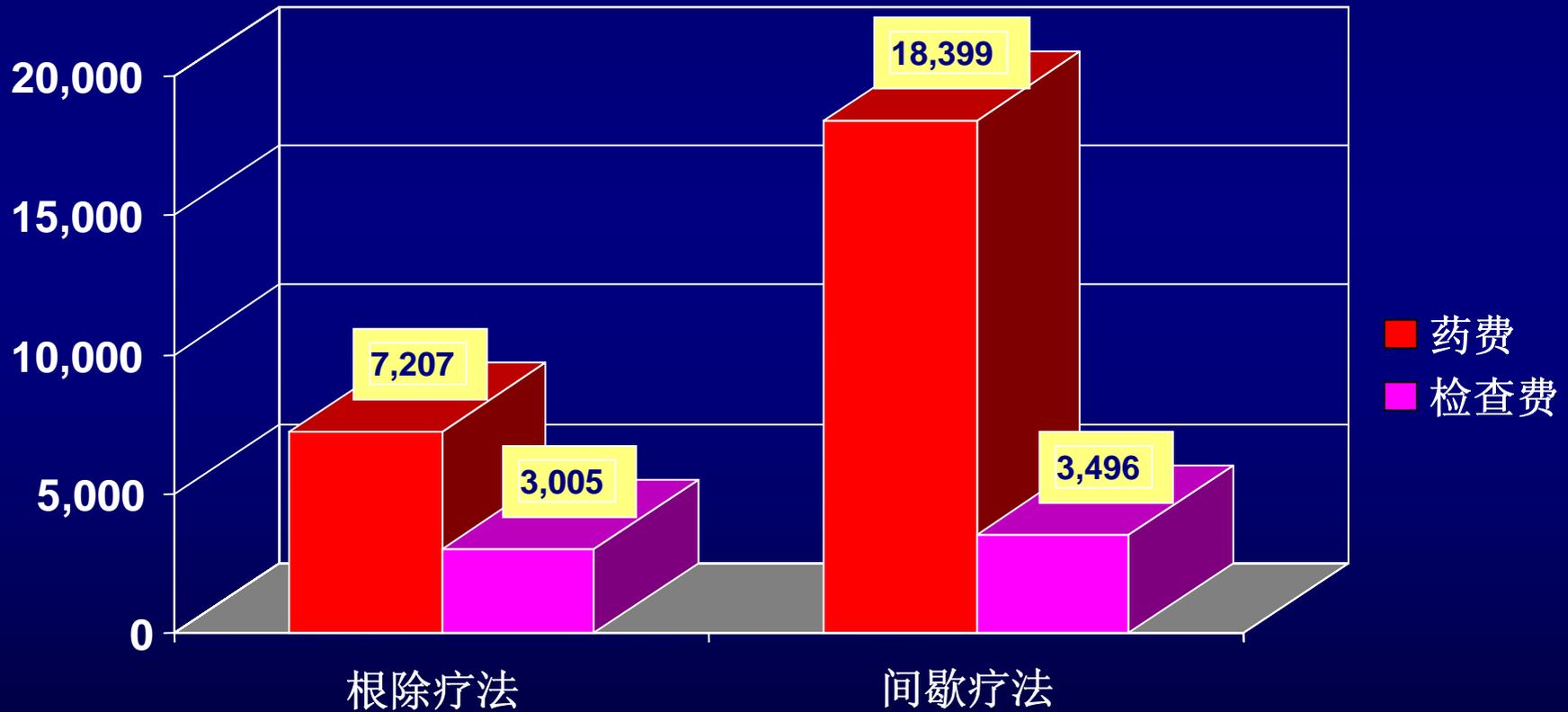
人民币



5年后结果

根除与间歇治疗

Yuan/patient



结 果

- 虽然根治疗法的早期费用较高，但与常规疗法相比，Hp根治疗法费用—效果好
- 与维持疗法相比，Hp根治费用可在**一年**内得以补偿
- 与间歇疗法相比，Hp根治费用可在**3年**内得以补偿
- Hp的根除从根本上降低了复发率

不同治疗目的所需控制的最适胃内pH

Acid-related diseases

- 消化性溃疡 —— pH>3 18h以上/天
- 反流性胃食管疾病 —— pH>4 18h以上/天

反流性胃食管病 (GERD)-酸相关性疾病的焦点

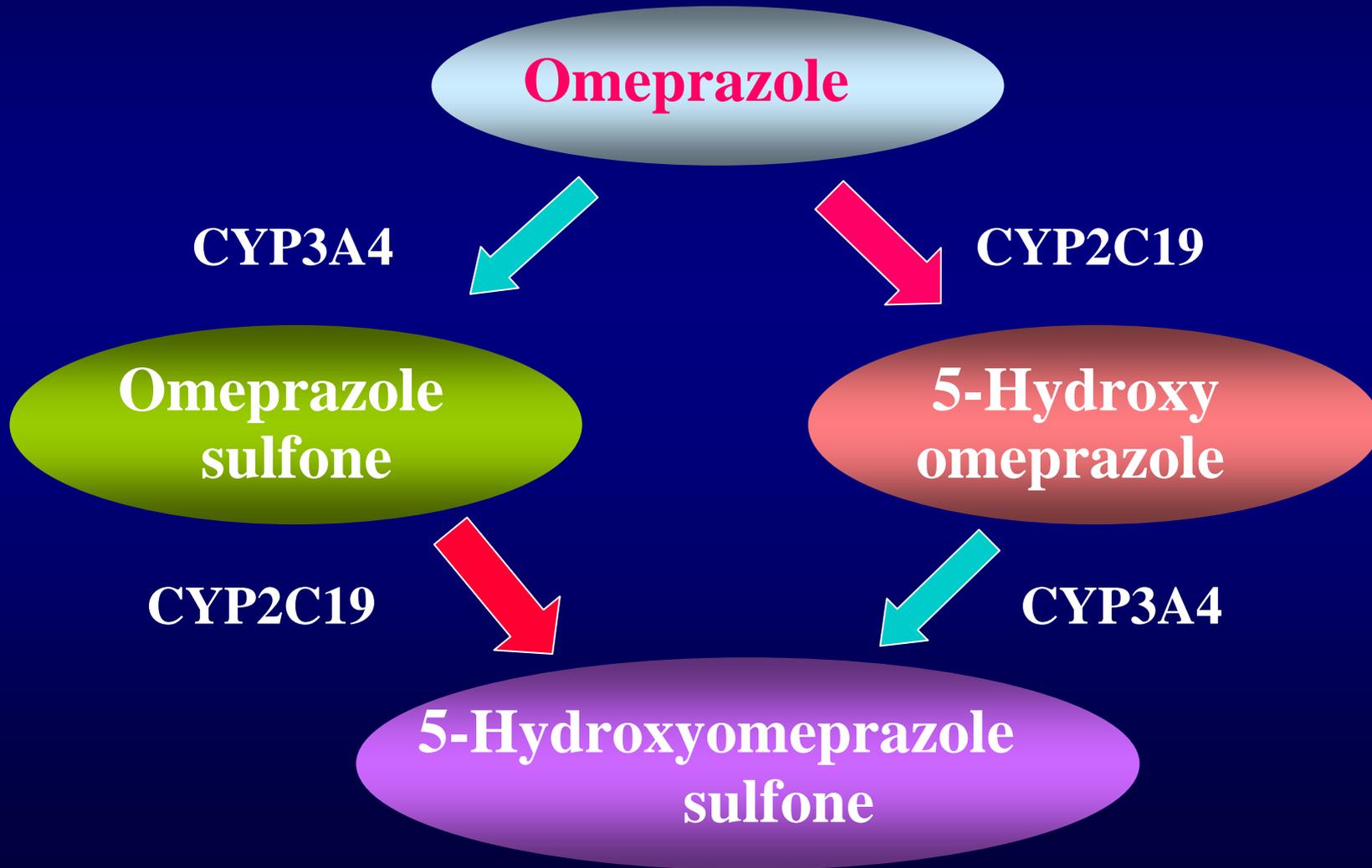
GERD = Gastro-esophageal reflux disease

- 消化性溃疡已能内科治愈
- GERD反复发作，并发症，需长期抑酸治疗
- 理想的胃酸控制目标：pH>4 18h以上/天

我国临床使用奥美拉唑的现状

- 基本沿用西方治疗方案
- 长期用药经济负担沉重
- 临床研究和治疗经验：剂量似乎偏大
- 盲目减量又存在病情失控的风险
- 缺少定量化研究：临床试验？

奥美拉唑的主要代谢途径



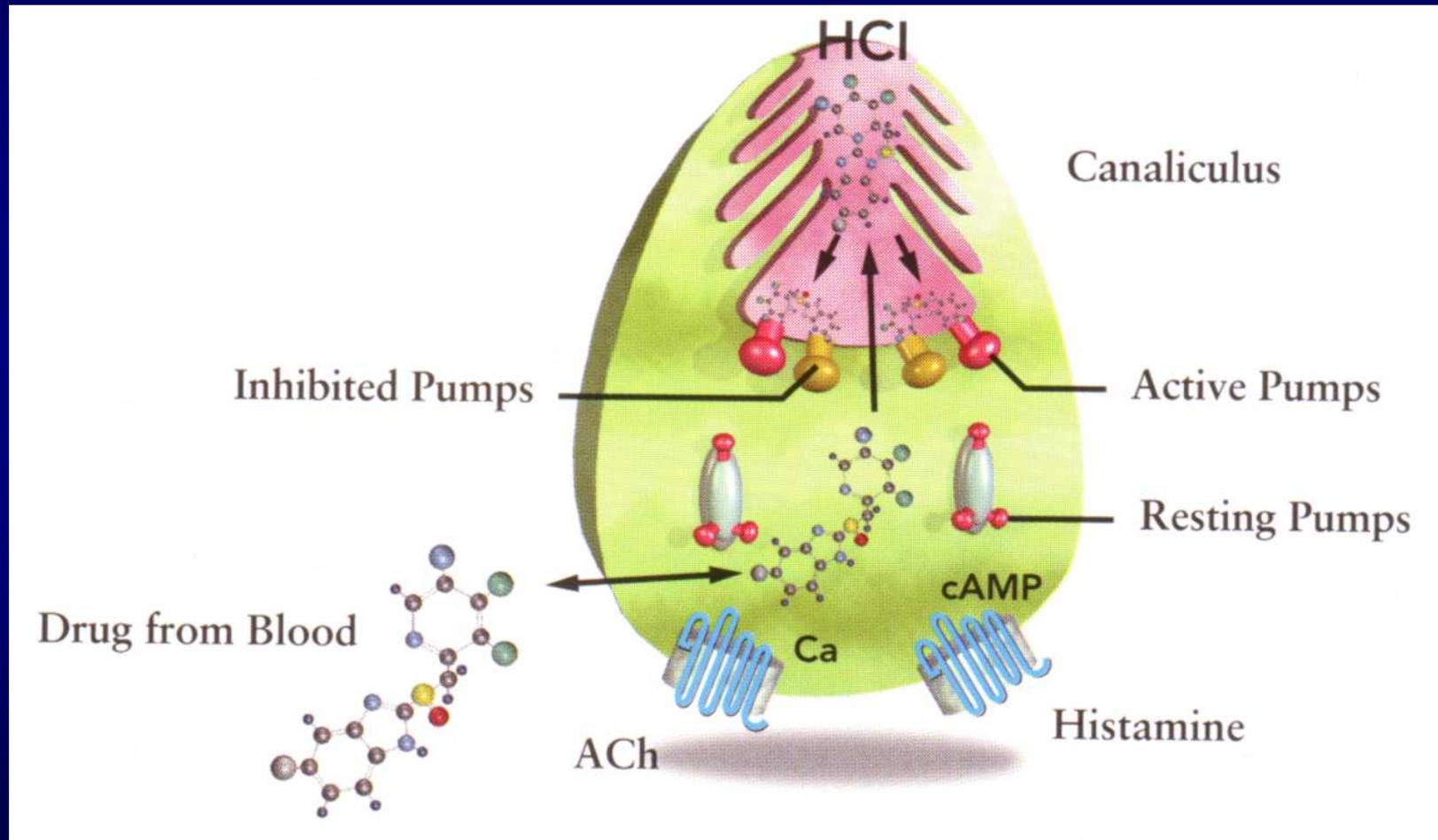
CYP2C19活性的基因剂量—效应关系

CYP2C19活性受一对等位基因调控

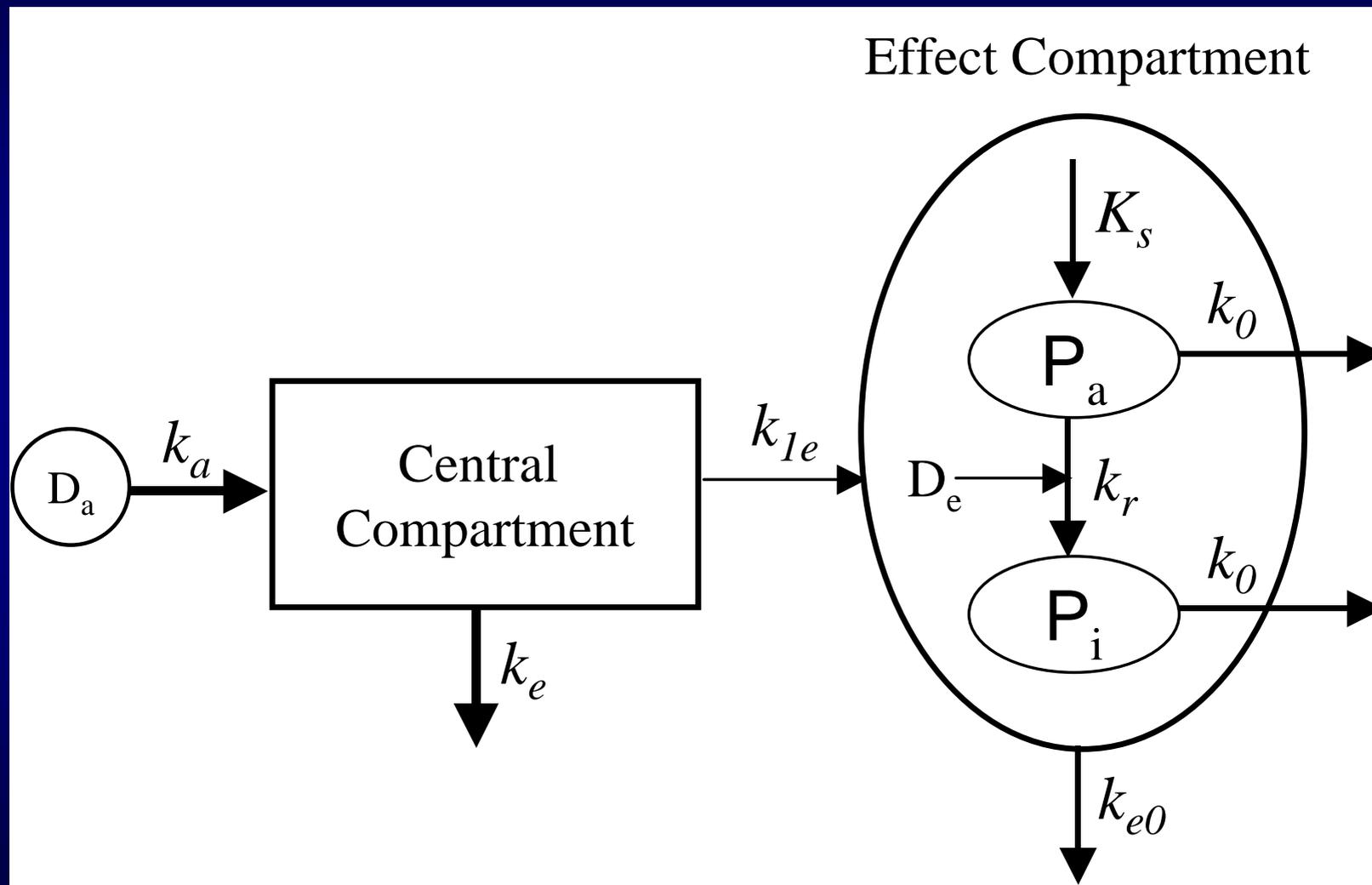


中国人快代谢型多为杂合子

奥美拉唑对壁细胞作用的模式图



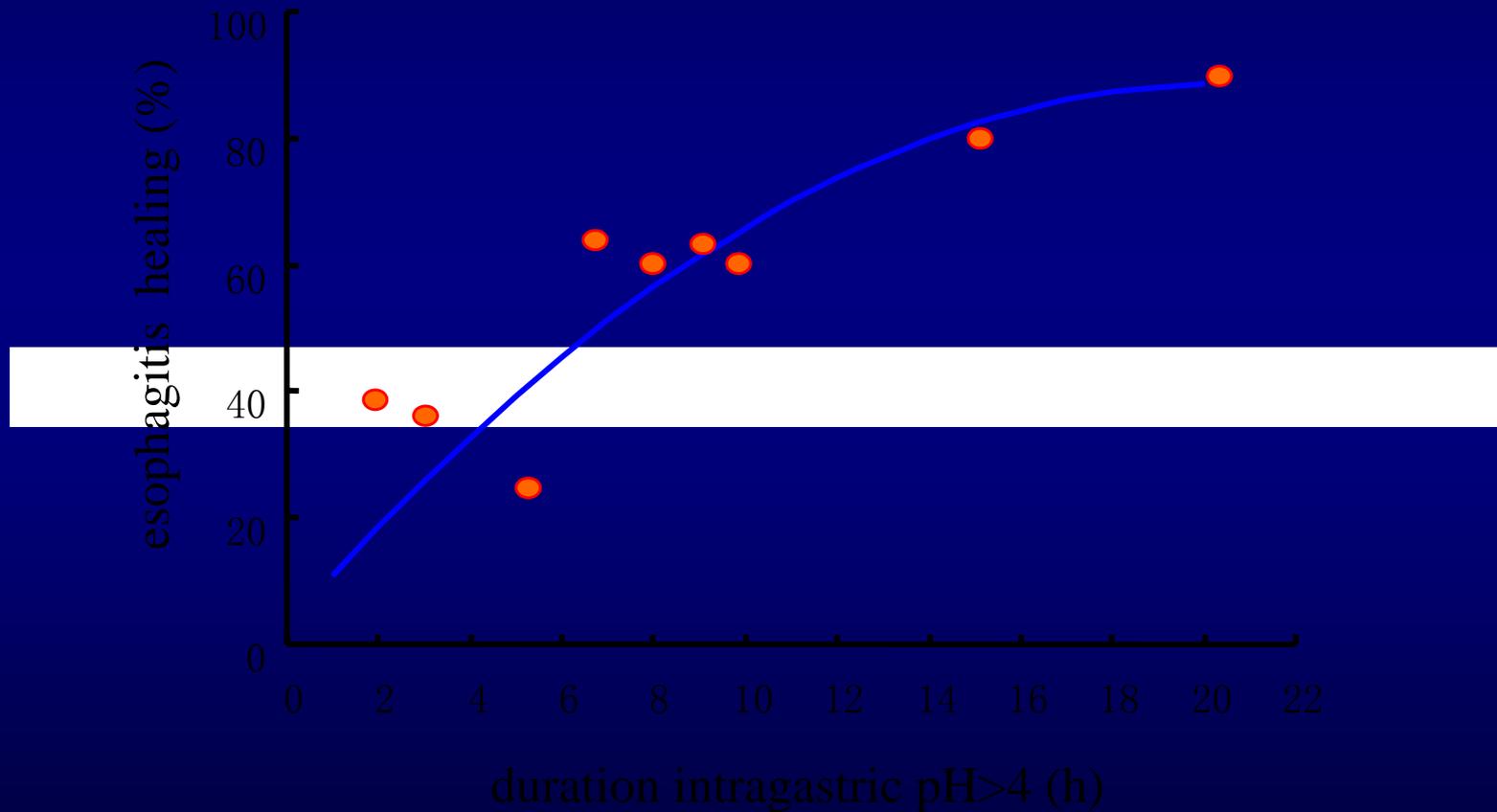
质子泵抑制剂PK/PD联合模型的模式图



模型预测胃内pH值与文献报道结果非常一致

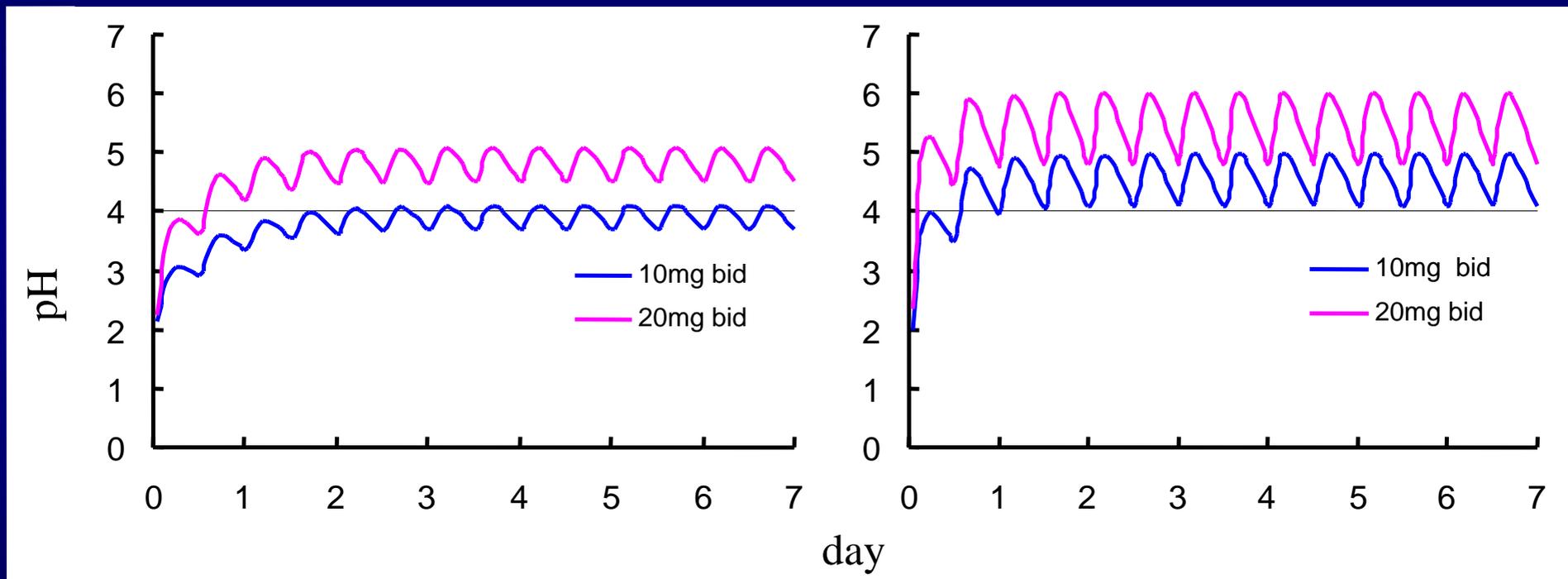
给药方案	胃内pH指标	模型预测值	文献报道值	文献
20 mg qd po	第5天24h pH	5.2 ± 0.6	5.7 ± 1.1 (n=20)	33
40 mg qd iv	第1天24h pH	5.7 ± 0.6	5.8 ± 1.3 (n=8)	9
40 mg bid iv	第1天24h pH	6.3 ± 0.6	6.9 ± 0.7 (n=8)	9

维持胃内pH>4的时间与食管炎愈合率的关系



from Modlin IM and Sachs G, 1998

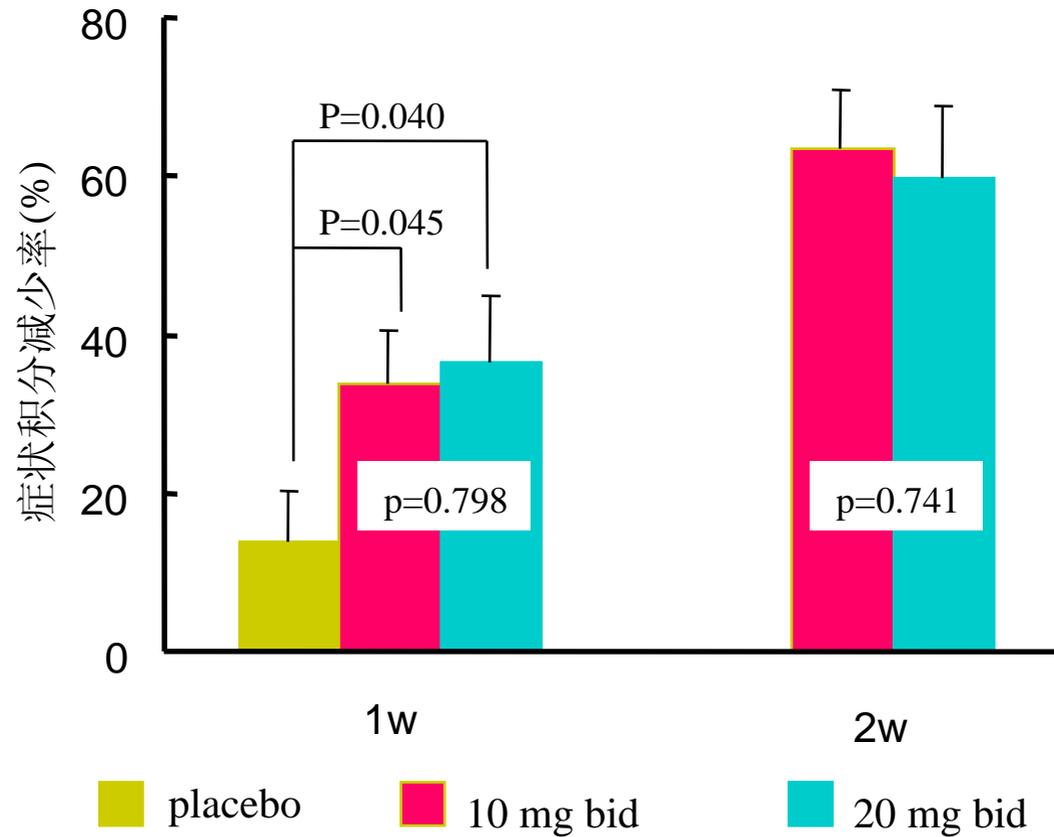
相同治疗方案对中国人与西方人胃内pH影响的比较



西方人

中国人

奥美拉唑治疗GERD的临床双盲随机对照研究



小 结

- **模型研究**: 基于PPIs作用机理的PK/PD联合模型，能满意拟合不同给药方式的临床结果，预测抑酸效果与文献一致
- **模拟分析**: 针对不同适应症提出了具有较好治疗费用-有效性的用药方案：**治疗GERD — 10 mg bid**
- **研究提示**: 总剂量一定时, 增加给药次数能有效控制胃内pH
- **临床验证**: 10mg bid与20mg bid二种方案对控制我国GERD患者临床症状疗效相近，与模型推测的结论一致。

Drug Development Processes – Complicated and Long Pathway



A Multi-Disciplinary Approach

Administrative Support Analytical Chemistry Animal Health Anti-infective Disease Bacteriology
Behavioral Sciences Biochemistry Biology Biometrics Cardiology Cardiovascular Science Clinical Research
Communication Computer Science Cytogenetics Developmental Planning DNA Sequencing Diabetology
Document Preparation Dosage Form Development Drug Absorption Drug Degradation Drug Delivery
Electrical Engineering Electron Microscopy Electrophysiology Environmental Health & Safety HR
Endocrinology Enzymology Facilities Management Fermentation Finance Food Quality Control Gastroenterology Graphic Design
Histomorphology Intestinal Permeability Law Library Science Medical Services
Mechanical Engineering Microbiology Cell Culture Molecular Biology Molecular Genetics Molecular Models
Natural Products Neurobiology Neurochemistry Neurology Neurophysiology Obesity
Oncology Organic Chemistry Pathology Peptide Chemistry Pharmacokinetics Pharmacology Photochemistry
Physical Chemistry Physiology Phytochemistry Planning Powder Flow Process Development
Project Management Protein Chemistry Psychiatry Public Relations Pulmonary Physiology
Radiochemistry Radiology Robotics Spectroscopy Statistics Sterile Manufacturing Tableting Taxonomy
Technical Information Toxicology Transdermal Drug Delivery Veterinary Science Virology X-ray Spectroscopy

**Over 100
Different Disciplines
Working Together**

多学科交叉是药学研究的方向

- 数学
 - 动力学模型参数估算
 - 生物统计
 - 复方优化配比的实验设计
 - 模式识别、聚类分析
 - 信息处理: data-mining
 -

多学科交叉是药学研究的方向

- 经济学：Pharmacoeconomics
- 生物学：生物制药学
- 动物学：实验动物学 (转基因、基因敲除)
- 遗传学：Pharmacogenetics
- 社会学：社会药学、药物伦理学、药事管理学、
药物市场营销、医药纠纷诉讼、药学英语.....