



## 钾离子竞争性酸阻滞剂的药学特征研究进展

王耀振, 徐灿, 吕顺莉, 田泾, 张东炜

### Progress on pharmaceutical characteristics of potassium-competitive acid blocker

WANG Yaozhen, XU Can, LV Shunli, TIAN Jing, ZHANG Dongwei

在线阅读 View online: <http://yxsj.smmu.edu.cn/cn/article/doi/10.12206/j.issn.2097-2024.202306040>

## 您可能感兴趣的其他文章

### Articles you may be interested in

#### 异烟肼致肝损伤发病机制的研究进展

Research progress on the pathogenesis of isoniazid induced liver injury

药学实践与服务. 2019, 37(4): 289-293 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.2019.04.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.2019.04.001)

#### 抗丙型肝炎病毒天然产物的研究进展

Research progress of natural products against hepatitis C virus

药学实践与服务. 2021, 39(2): 102-107 DOI: [10.12206/j.issn.1006-0111.202012003](https://doi.org/10.12206/j.issn.1006-0111.202012003)

#### 液体创可贴成膜材料的研究进展

Research progress on film forming materials for liquid band-aid

药学实践与服务. 2021, 39(4): 299-304 DOI: [10.12206/j.issn.1006-0111.202008046](https://doi.org/10.12206/j.issn.1006-0111.202008046)

#### 丙戊酸钠基因组学的研究进展

Research progress of valproic acid genomics

药学实践与服务. 2020, 38(1): 14-17,34 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.201906018](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.201906018)

#### 知母皂苷成分的药理活性及作用机制研究进展

Progress on pharmacological activities and mechanism of Anemarrhena saponin

药学实践与服务. 2018, 36(1): 24-29 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.2018.01.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.2018.01.005)

#### 右美托咪定用于神经阻滞的研究进展

Research progress of dexmedetomidine in nerve block

药学实践与服务. 2018, 36(4): 289-292 DOI: [10.3969/j.issn.1006-0111.2018.04.001](https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-0111.2018.04.001)



关注微信公众号, 获得更多资讯信息

· 综述 ·

## 钾离子竞争性酸阻滞剂的药学特征研究进展

王耀振<sup>1a,2</sup>, 徐 灿<sup>1b</sup>, 吕顺莉<sup>1b</sup>, 田 涇<sup>1a</sup>, 张东炜<sup>3</sup> (1. 海军军医大学附属长海医院: 1a. 药学部, 1b. 消化内科, 上海 200433, 2. 吉林大学白求恩第二医院药学部, 长春 130041; 3. 中央军委联合参谋部警卫局卫生保健处, 北京 100017)

**[摘要]** 钾离子竞争性酸阻滞剂(P-CAB)是一类新型抑酸药, 通过与 $H^+$ ,  $K^+$ -ATP酶的 $K^+$ 结合位点附近可逆结合, 抑制其构象转变而无法完成 $H^+$ ,  $K^+$ 交换, 以 $K^+$ 竞争性的方式抑制胃酸分泌。P-CAB独特的结构与新颖的作用机制赋予其优于质子泵抑制剂(PPI)的药学特征, 使其成为了酸相关性疾病(ARDs)的新选择。本文就P-CAB的药学特征展开综述。

**[关键词]** 钾离子竞争性酸阻滞剂; 酸相关性疾病; 研究进展

**[文章编号]** 2097-2024(2024)00-0001-07 **[DOI]** 10.12206/j.issn.2097-2024.202306040

## Progress on pharmaceutical characteristics of potassium-competitive acid blocker

WANG Yaozhen<sup>1a,2</sup>, XU Can<sup>1b</sup>, LV Shunli<sup>1b</sup>, TIAN Jing<sup>1a</sup>, ZHANG Dongwei<sup>3</sup> (1a. Changhai Hospital affiliated to Naval Medical University: Department of Pharmacy, 1b. Department of Gastroenterology, Shanghai 200433, China, 2. Department of Pharmacy, The Second Norman Bethune Hospital of Jilin University, Changchun 130041, China; 3. Department of Health Service, The Guard Bureau of the Joint Staff Department of Chinese PLA, Beijing 100017, China)

**[Abstract]** As a new class of acid inhibitors, potassium-competitive acid blocker (P-CAB) inhibits the conformational transition of  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase with subsequent suppression of  $H^+$ ,  $K^+$  exchange by binding reversibly near the  $K^+$  binding site of  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase, which results in the inhibition of gastric acid secretion in a  $K^+$ -competitive manner. The unique structure and novel mechanism of P-CAB contribute to the pharmaceutical characteristics superior to PPI, making it a new alternative for acid-related diseases (ARDs). Progress on pharmaceutical characteristics of P-CAB were reviewed in this paper.

**[Key words]** potassium-competitive acid blocker; acid-related diseases; progress

酸相关性疾病(ARDs)是一类由于胃酸分泌过多, 或对胃酸特别敏感而引起的一类消化道疾病的总称, 包括胃食管反流病(GERD)、消化性溃疡(PU)、幽门螺杆菌(Hp)感染、功能性消化不良(FD)、卓-艾综合征(ZES)与应激性溃疡(SU)等, 其中Hp感染、阿司匹林及其他非甾体抗炎药(NSAIDs)的使用是导致PU的重要病因, GERD与PU也是最常见的ARDs<sup>[1-3]</sup>。胃酸的生理功能是激活胃蛋白酶原并将其转变为胃蛋白酶, 参与蛋白质的消化、减少细菌在胃和十二指肠的定植<sup>[4]</sup>。然而, 胃酸是把双刃剑, 其同样介导了胃黏膜损伤的病理过程并且是导致ARDs的潜在原因<sup>[5]</sup>。因此, 抑制胃酸分泌是治疗ARDs的基石<sup>[6]</sup>。早在1910年, 外科医生Schwarz就提出“无酸, 无溃疡”的概

念, 奠定了胃酸在PU发病机制中的基础, 使人们对溃疡的认识大幅提高, 这种观点盛行了70年, 直到20世纪80年代初Hp被发现, 由此诞生了“无Hp, 无溃疡”的第二次飞跃<sup>[7,8]</sup>。然而, 抑酸治疗依然是根治包括Hp在内等酸相关性疾病不可或缺的重要部分。

1915年, 自Schwarz提出“无酸, 无溃疡”后, 美国医生Bertram Sippy在科学的基础上开始了抗酸剂治疗PU的工作。在接下来的50年里, 抗酸剂被广泛应用, 并且在1952年Pickering证明中和酸性胃内容物可减缓PU患者疼痛后得到进一步普及<sup>[9]</sup>。20世纪70年代末, 第一个 $H_2$ 受体拮抗剂( $H_2$ RA)西咪替丁的临床应用显著改善了PU的药物治疗并革新了ARDs的疾病管理, 使PU择期手术几乎被废除; 然而, PU的复发与GERD有限的治疗效果使 $H_2$ RA依然不能满足临床需求。1988年, 第一个质子泵抑制剂(PPI)奥美拉唑批准上市, PPI不仅对PU有效, 而且对反流性食管炎(RE)具有显著优于 $H_2$ RA的治疗效果; PPI在治疗GERD

**[作者简介]** 王耀振, 博士, 主管药师, 研究方向: 消化内科药物治疗, Email: 944503775@qq.com

**[通信作者]** 田 涇, 博士, 副主任药师, 研究方向: 消化内科药物治疗, Email: smmutj@126.com; 张东炜, 主管药师, 研究方向: 临床药学, Email: zhangdongwei007@126.com

方面取得了显著进步,并将抗反流手术降级到药物治疗无法充分控制的 GERD 患者,因此成为治疗 ARDs 的一线方案<sup>[6,10]</sup>。尽管 PPI 在临床中大放异彩,但随着使用数据和经验的积累,PPI 的局限性逐渐显露出来:(1)对酸敏感,因此需制备为肠溶制剂;(2)本身为前药,在酸性条件下才能活化,因此活性依赖于进食,需餐前 30 min 服药;(3)起效慢,需 3~5 天才能达到最大抑酸效果;(4)主要经 CYP2C19 代谢(奥美拉唑、艾司奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑与雷贝拉唑不同程度抑制其活性),药效学及药动学均受其遗传多态性影响并可能导致药物相互作用;(5)半衰期短,难以维持 24 h 抑酸作用;(6)难以有效改善夜间酸突破(NAB),可能与其只能抑制活化的质子泵有关<sup>[6,10,11]</sup>。为克服上述缺点,临床亟需可替代 PPI、更快速有效的新型抑酸药,在此背景下诞生了钾离子竞争性酸阻滞剂(P-CAB)。本文主要就国内已上市三款 P-CAB 的药学特征展开综述。

## 1 药物概述

早在 20 世纪 80 年代初期就开始了 P-CAB 的研发,第一个 P-CAB—SCH28080,即 P-CAB 的原型诞生于 1982 年,随之开发了 Linaprazan(AZD0865)、Soraprazan(BY-359)、SK&F96067 与 CS-526 等多种 P-CAB,但这些早期 P-CAB 均因不优于传统 PPI 及肝毒性而停止发展<sup>[10,12,13]</sup>。截至 2023.5,全球共有 5 款 P-CAB 上市,我国已上市 3 款。瑞伐拉生(Revaprazan, YH-1885)是第一个批准上市的 P-CAB(2007 年韩国),用于治疗 PU 而未批准用于 GERD,并且其并不优于奥美拉唑<sup>[14]</sup>。伏诺拉生(Vonoprazan, TAK-438)于 2014.12.26 在日本上市,2019.12.18 在我国上市,是第一款真正意义上抑酸作用优于 PPI 并且几乎避免了 NAB 的 P-CAB<sup>[15]</sup>。替戈拉生(Tegoprazan, CJ-12420)于 2018.7 在韩国上市,2022.4.13 在中国上市,也是继伏诺拉生后研究最为广泛的 P-CAB。非苏拉生(Fexuprazan, DWP14012)于 2022.7.28 在韩国上市,目前在我国正进行 III 期临床试验。凯普拉生(Keverprazan, KFP-H008)于 2023.2.15 在中国上市,是我国首款自主研发的 P-CAB<sup>[16]</sup>。这些 P-CAB 均为口服剂型,而注射剂也在临床试验中。

## 2 药学特征

上述 P-CAB 在理化性质及作用机制等方面不同于 PPI,因此表现出更优的药学参数及临床疗

效。早期的 P-CAB 含有可引起肝毒性的咪唑并吡啶环母核(可增加药物肝脏分布),而后续日本科学家发现了具有磺酰基吡咯母核的高通量筛选命中化合物,并进一步结构优化得到伏诺拉生<sup>[6,17]</sup>。韩国科学家设计了具有苯并咪唑母核的替戈拉生,我国自主研发的凯普拉生同样具有磺酰基吡咯母核,结构的优化使药物避免了肝毒性<sup>[16,18]</sup>。

### 2.1 作用机制

P-CAB 为弱碱性药物,以伏诺拉生为例,  $pK_a=9.3$ ,显著高于 PPI,更易质子化,可在酸性分泌小管中迅速聚集。在强酸性环境下,易于透膜的非质子化伏诺拉生显著减少,并且其对酸稳定,可高浓度持续存在于分泌小管中,是血浆浓度的一亿倍<sup>[19,20]</sup>,因此抑酸效果更快速持久,避免了 PPI 需酸激活而又对酸不稳定的困境。

P-CAB 在酸性条件下迅速质子化,通过氢键和静电相互作用与  $H^+$ ,  $K^+$ -ATP 酶可逆结合,使酶停留在  $E_2-P.H^+$  构象,通过抑制其构象转变而无法完成  $H^+$ ,  $K^+$  交换,使  $H^+$  无法进入壁细胞的分泌小管中<sup>[21]</sup>。这种作用方式是  $K^+$  竞争性的,并且对静息态与活化态的质子泵均有抑制作用<sup>[17,22]</sup>。P-CAB 的具体作用位点尚不明确,可能与  $H^+$ ,  $K^+$ -ATP 酶的  $K^+$  结合位点或在该位点附近结合。而在早期针对原型 P-CAB—SCH28080 的研究中,位点突变分析表明抑制剂的结合位点与  $K^+$  结合位点可能并不相同,其结合位点更靠近壁细胞的腔面<sup>[23,24]</sup>。新近 P-CAB 更优的药学参数得益于结构优化。以伏诺拉生为例,其与  $H^+$ ,  $K^+$ -ATP 酶具有高度亲和力( $K_i=10$  nmol/L,  $pH=7$ ;  $K_i=3$  nmol/L,  $pH=6.5$ )并且解离十分缓慢。分子模拟结果显示,不同于 SCH28080 ( $K_i=0.193$   $\mu\text{mol/L}$ ,  $pH=6.5$ ),伏诺拉生与酶之间具有额外的相互作用。其中最重要的是伏诺拉生 N-甲基与酶 Glu795 形成氢键;其次是伏诺拉生磺酰基与酶 Tyr799 形成氢键,这些可能是其高亲和力、低解离率并优于先前 P-CAB 的原因<sup>[17,25]</sup>。此外,后续研究表明伏诺拉生结合在跨膜螺旋区 TM4、TM5、TM6 之间形成的管腔前庭区,比 SCH28080 更能有效填充该空间,药物的磺酰基难以通过 TM1、TM2 环状结构间 Asp137 与 Asn138 形成的静电屏障而离开管腔,这也部分解释了伏诺拉生为何解离缓慢且作用持久<sup>[22]</sup>。

### 2.2 药效学

虽然 ARDs 患者本身酸分泌水平不一定异常升高,但抑制胃酸水平对促进与维持黏膜愈合至关重要<sup>[26]</sup>。这种最适抑酸强度与黏膜愈合最佳条件



的数学关系为: PU 维持胃内 pH>3, 18 ~ 20 h/d, 但对于十二指肠溃疡, 进一步增加 pH 可能不会带来额外临床获益<sup>[26]</sup>; GERD 维持胃内 pH>4, 20 ~ 22h/d, 其愈合率与 pH 及每日维持时间呈正比<sup>[27]</sup>。因此对于 ARDs, 影响药物临床疗效的因素不仅取决于抑酸强度本身, 还依赖于抑酸持续时间。

P-CAB 对 H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP 酶的抑制呈剂量依赖性, 不受 pH 影响, 并且对 Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP 酶的 IC<sub>50</sub> 远大于 H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP 酶。3 篇独立的基础研究分别报告了相关参数。在对伏诺拉生进行的药效学实验中, pH=6.5 的环境下伏诺拉生、SCH28080 与兰索拉唑的 IC<sub>50</sub> 分别为 0.019 μmol/L、0.14 μmol/L 与 7.6 μmol/L, pH=7.5 时分别为 0.028 μmol/L、2.5 μmol/L 与 66 μmol/L<sup>[17]</sup>; 在对替戈拉生进行的药效学实验中, 替戈拉生对猪、犬及人 H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP 酶的 IC<sub>50</sub> 分别为 0.47 μmol/L、0.29 μmol/L 与 0.52 μmol/L, 未表现物种特异性<sup>[28]</sup>; 在对凯普拉生进行的药效学实验中, pH=6.5 的环境下凯普拉生、伏诺拉生与兰索拉唑的 IC<sub>50</sub> 分别为 0.029 μmol/L、0.02 μmol/L 与 7.51 μmol/L, pH=7.5 时分别为 0.061 μmol/L、0.029 μmol/L 与 64.95 μmol/L, 同时该研究还报道凯普拉生与伏诺拉生的 Ki 分别为 4 nmol/L 与 3 nmol/L<sup>[29]</sup>。上述研究中的量效关系曲线均表明这 3 种 P-CAB 具有剂量依赖性, 这些研究还提示新型 P-CAB 的抑酸作用不仅强大且不受环境 pH 的影响。此外, 伏诺拉生对 hERG 钾离子通道的 IC<sub>50</sub> 为 4.8 μg/ml, 是 H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP 酶 (8.9 ng/ml 即 0.019 μmol/L) 的 539 倍; 替戈拉生对 hERG 的 IC<sub>50</sub>>16.8 μmol/L, 是 H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP 酶 (0.52 μmol/L) 的 30 余倍, 因此它们具有良好的心脏安全性<sup>[18]</sup>。

P-CAB 抑酸迅速、强且持久。日本的一项 I 期两阶段交叉试验显示, 连续 7 天口服伏诺拉生 20 mg/d、艾司奥美拉唑 20 mg/d 或雷贝拉唑 10 mg/d, 第 1 天受试者 24 h 胃内 pH>4 持续时间占比 (HTR) 分别为 71.4%(伏诺拉生)vs 23.9%(艾司奥美拉唑)、84.2%(伏诺拉生)vs 26.3%(雷贝拉唑); 第 7 天 pH4 HTR 分别为 85.8%(伏诺拉生)vs 61.2%(艾司奥美拉唑)、93.8%(伏诺拉生)vs 65.1%(雷贝拉唑); 此外, 伏诺拉生组第 1 天与第 7 天的胃内 pH 曲线基本重叠, 提示可达到首剂全效<sup>[30]</sup>。在另一项日本的 I 期随机双盲安慰剂对照试验中, pH4 HTR 随伏诺拉生剂量的增加而增加(连续 7 天口服伏诺拉生 10、15、20、30、40 mg/d, 第 1 天 24 h pH4 HTR 分别为 38.4%、55.4%、63.3%、80.8%、85.3%, 第 7 天 24 h pH4 HTR 可达 63.3%、68.5%、83.4%、

95.2%、100.0%), 表明其抑酸作用呈剂量依赖性<sup>[31]</sup>。在韩国的一项 I 期试验中, 50 mg 替戈拉生或 200 mg 瑞伐拉生连续口服 7 天, 第 1 天 24 h pH4 HTR 分别为 54.5% 与 25.1%; 第 7 天 pH4 HTR 分别为 68.2% 与 25.3%<sup>[32]</sup>。另一项韩国的 I 期三阶段交叉试验比较了单剂量口服(约晚 10 点)50 mg 替戈拉生、20 mg 伏诺拉生或 40 mg 艾司奥美拉唑的夜间抑酸效果, 结果显示 12 h pH4 HTR 分别为 66.0%、60.5% 与 36.1%, 并且替戈拉生在 1 h 左右达到胃内 pH>4, 远早于另外 2 者(均约 4 h), 提示其在改善 NAB 中具有良好潜力<sup>[33]</sup>。还有一项韩国的 I 期随机单剂量交叉试验比较了替戈拉生与右兰索拉唑夜间抑酸效果, 作为可能改善 NAB 的最强 PPI, 60 mg 双相缓释的右兰索拉唑 24 h pH4 HTR 与 50 mg 替戈拉生相当 (60.55% vs 58.55%), 而替戈拉生 100 mg 与 200 mg 可达到 70.07% 与 81.73%, 并且夜间 12 h pH4 HTR 替戈拉生 50 mg 远高于右兰索拉唑 (65.11% vs 37.78%); 此外替戈拉生各剂量组均在 2 h 内达到 pH>4, 右兰索拉唑大约 7 h, 这些结果提示替戈拉生不仅具有剂量依赖性, 还可有效改善 NAB<sup>[34]</sup>。目前有关凯普拉生的研究有限, 根据国家药品监督管理局的数据, 连续 7 天口服凯普拉生 20 mg/d, 第 7 天 24 h pH4 HTR 为 98.3%<sup>[16]</sup>。

### 2.3 药动学

P-CAB 对酸稳定, 不需制备成肠溶制剂, 生物利用度数据暂缺, 口服吸收迅速并可选择性聚集于壁细胞中, 且由于 pKa 较大, 易于保持质子化状态而难以透出细胞膜。伏诺拉生连续给药 7 天达峰时间(T<sub>max</sub>)为 1.5 ~ 2 h, 半衰期(t<sub>1/2</sub>)为 5.7 ~ 8.8 h, 在 10 ~ 40 mg 剂量范围内呈线性药动学, 提示不发生蓄积; 此外其药动学参数在日本与英国受试者中相似<sup>[31]</sup>。体外实验显示伏诺拉生血浆蛋白结合率为 85.2% ~ 88.0%, 但由于其血浆药物浓度很低, 因此即使远高于治疗浓度可能也难以使血浆蛋白饱和<sup>[15]</sup>。单剂量口服替戈拉生 T<sub>max</sub> 为 0.5 ~ 1.5 h, t<sub>1/2</sub> 为 3.7 ~ 5.4 h, 在 50 ~ 400 mg 剂量范围内呈线性药动学<sup>[35]</sup>。一项针对我国健康受试者的研究表明, 单剂量口服替戈拉生 T<sub>max</sub> 为 0.5 h, t<sub>1/2</sub> 为 3.9 ~ 4.6 h, 在 50 ~ 200 mg 剂量范围内呈线性药动学; 100 mg 连续给药 10 天 T<sub>max</sub> 为 1.0 h, t<sub>1/2</sub> 为 7.1 h, 并且药物无蓄积; 此外本研究未发现基于性别的实验差异<sup>[18]</sup>。20 mg 凯普拉生连续给药 7 天 T<sub>max</sub> 为 1.25 h, t<sub>1/2</sub> 为 6.2 h, 血浆蛋白结合率 97.7 ~ 98.7%<sup>[16]</sup>。在食物或高脂饮食条件下, 伏诺拉生药时曲线下面积(AUC)与峰浓度(C<sub>max</sub>)轻度增加, T<sub>max</sub> 显著延

长,但食物未显著影响药物暴露<sup>[36]</sup>;替戈拉生 AUC 不变(或轻度减少)、 $C_{\max}$  显著减少,  $T_{\max}$  显著延长<sup>[37, 38]</sup>;凯普拉生 AUC 与  $C_{\max}$  增加,  $T_{\max}$  无显著改变<sup>[16]</sup>;三者  $t_{1/2}$  均未显著改变。并且两项韩国的研究均表明食物不影响替戈拉生 24 h pH4 HTR<sup>[37, 38]</sup>, 以上研究提示服用伏诺拉生或替戈拉生可不考虑进食的影响,而食物是否影响凯普拉生的药效学表现尚不清楚<sup>[39]</sup>。

P-CAB 主要经 CYP3A4 代谢,其中对伏诺拉生的代谢途径研究最为明确。除 CYP3A4 外,伏诺拉生部分经 CYP2B6、CYP2C19、CYP2D6 及非微粒体酶 SULT2A1 代谢,生成的 4 种主要代谢产物 M-I、M-II、M-III 与 M-IV-Sul 无药理活性<sup>[40, 41]</sup>。伏诺拉生口服后 67% 经尿液、31% 经粪便排泄,而原型药物只占尿液和粪便的 8% 与 1%<sup>[15]</sup>。除 CYP3A4 外,替戈拉生部分经 CYP2C19 代谢, M1(去甲基替戈拉生)为其共同代谢产物,活性比替戈拉生少 10 倍( $IC_{50}$ : 0.53  $\mu\text{mol/L}$  vs 6.19  $\mu\text{mol/L}$ ),考虑只检测到约 6.8% 的替戈拉生转化为 M1,因此 M1 可能无临床意义<sup>[18, 42, 43]</sup>。一篇基于生理药动学模型的研究显示,91.8% 的替戈拉生经肝代谢,其中 71.6% 经 CYP3A4, 20.2% 经 CYP2C19,而 CYP2C9、CYP2C8、CYP2E1 及 CYP2D6 基本未参与其代谢过程<sup>[43]</sup>。口服替戈拉生只有 <6% 经肾排泄<sup>[35]</sup>。体外实验显示凯普拉生主要经 CYP3A4 代谢,在健康受试者中有 54.4% 经尿液、44.5% 经粪便排泄<sup>[16]</sup>。

一项日本的 I 期研究显示,伏诺拉生的药动学参数不受 CYP2C19 基因型影响<sup>[44]</sup>,另一项韩国的 I 期研究显示伏诺拉生与替戈拉生在 CYP2C19 快、中、慢代谢型受试者中的夜间抑酸效果相似,提示 2 者的药效学表现同样不受 CYP2C19 遗传多态性影响<sup>[33]</sup>。

目前尚缺乏 P-CAB 在孕妇、哺乳期妇女、儿童、老年人及肝肾功能不全患者中的研究,因此特殊人群需慎用。有限的数据显示,在 Child-Pugh 分级 A、B、C 的肝功能损害患者中,伏诺拉生  $C_{\max}$  与 AUC 与健康受试者相比可分别增加 1.2 ~ 1.8 与 1.2 ~ 2.6 倍;轻、中、重度肾功能损害及终末期肾病患者  $C_{\max}$  与 AUC 可分别增加 1.2 ~ 2.8 与 1.3 ~ 2.4 倍<sup>[15]</sup>。

## 2.4 药物相互作用

研究表明伏诺拉生剂量与时间依赖性地抑制 CYP2B6、CYP2C19 与 CYP3A4/5 活性,对 P-gp 也具有抑制作用<sup>[15]</sup>。我国学者的研究也在体外与动物实验中证实伏诺拉生可抑制 CYP3A4、CYP2C9、

CYP2D6 与 CYP2B6 的活性,而对 CYP1A2 与 CYP2E1 无作用<sup>[45]</sup>。有限的数据显示替戈拉生对 OATP1B1 具有抑制作用(伏诺拉生无);同时,替戈拉生对 CYP3A4 的  $IC_{50}$  高于伏诺拉生(>30  $\mu\text{mol/L}$  vs 29  $\mu\text{mol/L}$ ),并且对 CYP1A2、CYP2C9、CYP2D6 与 CYP2C19 无作用<sup>[46, 47]</sup>。体外实验显示凯普拉生可抑制 CYP2C9、CYP2C19 与 CYP3A4 活性,而不抑制 P-gp 与 BCRP,并且也不是 OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 与 MATE2-K 等多种转运体的底物<sup>[16]</sup>。

虽然 P-CAB 血浆药物浓度远低于对 CYP 酶系的  $IC_{50}$ <sup>[15, 46]</sup>,但在临床试验中依然显示出与其他药物的相互作用。一项日本的 I 期试验比较了伏诺拉生与艾司奥美拉唑对氯吡格雷或普拉格雷抗血小板作用的影响,结果显示伏诺拉生对二者抗血小板作用的抑制程度显著高于艾司奥美拉唑,并且其源于伏诺拉生对 CYP3A4 及 CYP2C19 的抑制<sup>[48]</sup>,然而体外实验显示这种相互作用可能并不由 CYP 酶系介导<sup>[49, 50]</sup>。一项韩国的 I 期随机交叉试验在 CYP2C19 快代谢受试者中对比了替戈拉生、伏诺拉生与艾司奥美拉唑对 CYP2C19 的影响,结果显示伏诺拉生与艾司奥美拉唑可显著抑制 CYP2C19 的底物 Proguanil 代谢为 Cycloguanil,其中艾司奥美拉唑组程度更高,而替戈拉生并不影响这种代谢过程,提示其可与经 CYP2C19 代谢的药物联用<sup>[51]</sup>。

在评价伏诺拉生联合阿莫西林/克拉霉素或阿莫西林/甲硝唑三联方案的 I 期研究中,伏诺拉生  $AUC_{0-12}$  与  $C_{\max}$  分别增加了 0.85 与 0.87 倍,CYP3A4 强抑制剂克拉霉素  $AUC_{0-12}$  与  $C_{\max}$  分别增加了 0.45 与 0.64 倍,而其代谢产物羟基克拉霉素  $AUC_{0-12}$  与  $C_{\max}$  分别增加了 0.86 与 0.98 倍,提示伏诺拉生并未抑制克拉霉素的代谢过程,克拉霉素暴露的增加可能源于胃内 pH 的改变;该三联方案的药物相互作用可能不具有临床意义并且受试者耐受良好,此外未观察到阿莫西林或甲硝唑在两种三联方案中的相互作用<sup>[52]</sup>。在替戈拉生/阿莫西林/克拉霉素三联方案中,替戈拉生  $AUC_{\tau}$  与  $C_{\max}$  分别增加了 1.7 与 1.2 倍,而克拉霉素无显著变化;此外,克拉霉素还可能通过抑制 P-gp 增加替戈拉生的生物利用度,但替戈拉生是否为 P-gp 的底物尚不清楚<sup>[53]</sup>。在基于凯普拉生的三联方案中,凯普拉生与克拉霉素药物暴露的增幅远低于伏诺拉生与替戈拉生<sup>[16]</sup>。一项韩国的 I 期研究评价了替戈拉生/甲硝唑/四环素/次枸橼酸铋四联方案的相互作用,与单药相比,联合给药后替戈拉生  $AUC_{0-12}$  与  $C_{\max}$  分别降低了

22%与25%,四环素  $AUC_{0-6}$  与  $C_{max}$  分别降低了38%与36%,铋剂  $AUC_{0-6}$  与  $C_{max}$  分别增加了55%与38%,甲硝唑的药动学行为未发生改变,四联方案可能使替戈拉生的吸收减少,这种原因目前尚不清楚;胃内 pH 的升高使铋剂的溶解性及生物利用度增加,因此这种相互作用源于替戈拉生的药效学行为;铋剂溶解性增加可能导致其与四环素形成更多的螯合物,因此使四环素的吸收减少;该四联方案中的药物相互作用可能无临床意义并且受试者耐受良好<sup>[54]</sup>。

作为最常与 PPI 同时开具的处方之一,NSAIDs 与 P-CAB 的药物相互作用同样得到了评价。伏诺拉生与低剂量阿司匹林、洛索洛芬钠、双氯芬酸钠或美洛昔康合用后药动学未发生显著改变<sup>[15]</sup>。与此相似,替戈拉生的药动学参数未受萘普生、醋氯芬酸或塞来昔布影响,但醋氯芬酸与塞来昔布的  $C_{max}$  显著增加而  $AUC_t$  未显著改变,这种相互作用可能源于替戈拉生的药理作用,胃内 pH 升高使这两种弱酸性药物的溶解度增加,但程度不足以使 AUC 增加,因此这种改变可能不具有临床意义并且受试者耐受良好<sup>[55]</sup>。另一项韩国的 I 期研究显示伏诺拉生可能通过抑制肠道 CYP3A4 显著增加阿托伐他汀的药物暴露,并且受试者高胃泌素血症发生率显著增加,而替戈拉生未引起上述情况;该研究还证实伏诺拉生与替戈拉生均不影响 UGT1A1 与 UGT1A3 的活性,并且替戈拉生在治疗剂量下对 OATP1B1 不具有抑制作用<sup>[46]</sup>。

### 3 结语

作为新型抑酸药,P-CAB 独特的结构及新颖的作用机制赋予其优于 PPI 的药学特征:活性不依赖于进食、起效快(首剂全效)、个体差异小、抑酸作用强而持久等,这些优越性使 P-CAB 成为 ARDs 药物治疗的新选择,但其长期安全性及有效性尚需更多研究证实。

#### 【参考文献】

[1] SCARPIGNATO C, GATTA L, ZULLO A, et al. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases - A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression[J]. *BMC Med*, 2016, 14(1): 179.

[2] MORI H, SUZUKI H. Role of acid suppression in acid-related diseases: proton pump inhibitor and potassium-competitive acid blocker[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2019, 25(1): 6-14.

[3] 中华消化杂志编辑委员会, 邹多武, 谢渭芬, 等. 消化性溃疡诊断与治疗共识意见(2022年, 上海)[J]. *中华消化杂志*,

2023, 9(3): 176-192.

[4] RAMSAY P T, CARR A. Gastric acid and digestive physiology[J]. *Surg Clin North Am*, 2011, 91(5): 977-982.

[5] AIHARA T, NAKAMURA E, AMAGASE K, et al. Pharmacological control of gastric acid secretion for the treatment of acid-related peptic disease: past, present, and future[J]. *Pharmacol Ther*, 2003, 98(1): 109-127.

[6] NISHIDA H. Discovery of Vonoprazan Fumarate (TAK-438) as a Novel, Potent and Long-Lasting Potassium-Competitive Acid Blocker [M]. *Successful Drug Discovery*, 2016.

[7] FATOVIĆ-FERENČIĆ S, BANIĆ M. No acid, no ulcer: Dragutin( Carl) Schwarz( 1868-1917) , the man ahead of his time[J]. *Dig Dis*, 2011, 29(5): 507-510.

[8] MARSHALL B J, WARREN J R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration[J]. *Lancet*, 1984, 1(8390): 1311-1315.

[9] LAM S K. Antacids: the past, the present, and the future[J]. *Baillieres Clin Gastroenterol*, 1988, 2(3): 641-654.

[10] SCARPIGNATO C, HONGO M, WU J C Y, et al. Pharmacologic treatment of GERD: where we are now, and where are we going?[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 1482(1): 193-212.

[11] SAVARINO E, MARTINUCCI I, FURNARI M, et al. Vonoprazan for treatment of gastroesophageal reflux: pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2016, 12(11): 1333-1341.

[12] RAWLA P, SUNKARA T, OFOSU A, et al. Potassium-competitive acid blockers - are they the next generation of proton pump inhibitors?[J]. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2018, 9(7): 63-68.

[13] PARSONS M E, KEELING D J. Novel approaches to the pharmacological blockade of gastric acid secretion[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2005, 14(4): 411-421.

[14] HUNT R H, SCARPIGNATO C. Potassium-competitive acid blockers( P-CABs) : are they finally ready for prime time in acid-related disease?[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2015, 6(10): e119.

[15] ECHIZEN H. The first-in-class potassium-competitive acid blocker, vonoprazan fumarate: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2016, 55(4): 409-418.

[16] KANG C. Keverprazan hydrochloride: first approval[J]. *Drugs*, 2023, 83(7): 639-643.

[17] HORI Y, IMANISHI A, MATSUKAWA J, et al. 1-[5-(2-Fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine monofumarate( TAK-438) , a novel and potent potassium-competitive acid blocker for the treatment of acid-related diseases[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 335(1): 231-238.

[18] HE J J, CAO G Y, YU J C, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of single ascending and multiple oral doses of tegoprazan in healthy Chinese subjects[J]. *Clin Drug Investig*, 2021, 41(1): 89-97.

[19] OTAKE K, SAKURAI Y, NISHIDA H, et al. Characteristics of



- the novel potassium-competitive acid blocker vonoprazan fumarate(TAK-438)[J]. *Adv Ther*, 2016, 33(7): 1140-1157.
- [20] OSHIMA T, MIWA H. Potent potassium-competitive acid blockers: a new era for the treatment of acid-related diseases[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2018, 24(3): 334-344.
- [21] GEIBEL J P. Role of potassium in acid secretion[J]. *World J Gastroenterol*, 2005, 11(34): 5259-5265.
- [22] SCOTT D R, MUNSON K B, MARCUS E A, et al. The binding selectivity of vonoprazan(TAK-438) to the gastric H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42(11-12): 1315-1326.
- [23] LAMBRECHT N, MUNSON K, VAGIN O, et al. Comparison of covalent with reversible inhibitor binding sites of the gastric H, K-ATPase by site-directed mutagenesis[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(6): 4041-4048.
- [24] VAGIN O, MUNSON K, DENEVICH S, et al. Inhibition kinetics of the gastric H, K-ATPase by K-competitive inhibitor SCH28080 as a tool for investigating the luminal ion pathway[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2003, 986: 111-115.
- [25] SHIN J M, INATOMI N, MUNSON K, et al. Characterization of a novel potassium-competitive acid blocker of the gastric H, K-ATPase, 1-[5-(2-fluorophenyl)-1-(pyridin-3-ylsulfonyl)-1H-pyrrol-3-yl]-N-methylmethanamine monofumarate( TAK-438) [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 339(2): 412-420.
- [26] HOWDEN C W. Appropriate acid suppression in the treatment of acid-related conditions[J]. *Pharmacol Ther*, 1994, 63(1): 123-134.
- [27] BELL N J, BURGET D, HOWDEN C W, et al. Appropriate acid suppression for the management of gastro-oesophageal reflux disease[J]. *Digestion*, 1992, 51(Suppl 1): 59-67.
- [28] TAKAHASHI N, TAKE Y. Tegoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker to control gastric acid secretion and motility[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2018, 364(2): 275-286.
- [29] LI C Y, SU M, YAN Y Y, et al. KFP-H008 blocks gastric acid secretion through inhibiting H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase[J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 810: 112-119.
- [30] SAKURAI Y, MORI Y, OKAMOTO H, et al. Acid-inhibitory effects of vonoprazan 20 Mg compared with esomeprazole 20 Mg or rabeprazole 10 Mg in healthy adult male subjects: a randomised open-label cross-over study[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42(6): 719-730.
- [31] JENKINS H, SAKURAI Y, NISHIMURA A, et al. Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of repeated doses of TAK-438(vonoprazan), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 41(7): 636-648.
- [32] SUNWOO J, JI S C, OH J, et al. Pharmacodynamics of tegoprazan and revaprazan after single and multiple oral doses in healthy subjects[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 52(11-12): 1640-1647.
- [33] YANG E, KIM S, KIM B, et al. Night-time gastric acid suppression by tegoprazan compared to vonoprazan or esomeprazole[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2022, 88(7): 3288-3296.
- [34] HAN S, CHOI H Y, KIM Y H, et al. Comparison of pharmacodynamics between tegoprazan and dexlansoprazole regarding nocturnal acid breakthrough: a randomized crossover study[J]. *Gut Liver*, 2023, 17(1): 92-99.
- [35] HAN S, CHOI H Y, KIM Y H, et al. Randomised clinical trial: safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single and multiple oral doses of tegoprazan(CJ-12420), a novel potassium-competitive acid blocker, in healthy male subjects[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 50(7): 751-759.
- [36] MULFORD D J, LEIFKE E, HIBBERD M, et al. The effect of food on the pharmacokinetics of the potassium-competitive acid blocker vonoprazan[J]. *Clin Pharmacol Drug Dev*, 2022, 11(2): 278-284.
- [37] HAN S, CHOI H Y, KIM Y H, et al. Effect of food on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single oral dose of tegoprazan[J]. *Clin Ther*, 2021, 43(8): 1371-1380.
- [38] YOON D Y, SUNWOO J, SHIN N, et al. Effect of meal timing on pharmacokinetics and pharmacodynamics of tegoprazan in healthy male volunteers[J]. *Clin Transl Sci*, 2021, 14(3): 934-941.
- [39] ZHOU S, XIE L, ZHOU C, et al. Keverprazan, a novel potassium-competitive acid blocker: Single ascending dose safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics and food effect in healthy subjects[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2023, 190: 106578.
- [40] YAMASAKI H, KAWAGUCHI N, NONAKA M, et al. In vitro metabolism of TAK-438, vonoprazan fumarate, a novel potassium-competitive acid blocker[J]. *Xenobiotica*, 2017, 47(12): 1027-1034.
- [41] YONEYAMA T, TESHIMA K, JINNO F, et al. A validated simultaneous quantification method for vonoprazan(TAK-438F) and its 4 metabolites in human plasma by the liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *J Chromatogr B*, 2016, 1015-1016: 42-49.
- [42] JEONG H C, KIM M G, WEI Z D, et al. Integration of a physiologically based pharmacokinetic and pharmacodynamic model for tegoprazan and its metabolite: application for predicting food effect and intragastric pH alterations[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(6): 1298.
- [43] NGO L T, LEE J, YUN H Y, et al. Development of a physiologically based pharmacokinetic model for tegoprazan: application for the prediction of drug-drug interactions with CYP3A4 perpetrators[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(1): 182.
- [44] SAKURAI Y, NISHIMURA A, KENNEDY G, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single rising TAK-438(vonoprazan) doses in healthy male Japanese/non-japanese subjects[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2015, 6(6): e94.
- [45] WANG Y R, WANG C X, WANG S H, et al. Cytochrome P450-based drug-drug interactions of vonoprazan in vitro and in vivo[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 53.
- [46] HWANG S, KO J W, LEE H, et al. Co-administration of vonoprazan, not tegoprazan, affects the pharmacokinetics of atorvas-

- tatin in healthy male subjects[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 754849.
- [47] YOON D Y, LEE S, JANG I J, et al. Prediction of drug-drug interaction potential of tegoprazan using physiologically based pharmacokinetic modeling and simulation[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(9): 1489.
- [48] KAGAMI T, YAMADE M, SUZUKI T, et al. Comparative study of effects of vonoprazan and esomeprazole on antiplatelet function of clopidogrel or prasugrel in relation to CYP2C19 genotype[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, 103(5): 906-913.
- [49] NISHIHARA M, YAMASAKI H, CZERNIAK R, et al. In vitro assessment of potential for CYP-inhibition-based drug-drug interaction between vonoprazan and clopidogrel[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2019, 44(2): 217-227.
- [50] NISHIHARA M. Inhibitory effect of vonoprazan on the metabolism of [<sup>14</sup>C]prasugrel in human liver microsomes[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2019, 44(5): 713-717.
- [51] YANG E, JI S C, JANG I J, et al. Evaluation of CYP2C19-mediated pharmacokinetic drug interaction of tegoprazan, compared with vonoprazan or esomeprazole[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2023, 62(4): 599-608.
- [52] SAKURAI Y, SHIINO M, OKAMOTO H, et al. Pharmacokinetics and safety of triple therapy with vonoprazan, amoxicillin, and clarithromycin or metronidazole: a phase 1, open-label, randomized, crossover study[J]. *Adv Ther*, 2016, 33(9): 1519-1535.
- [53] GHIM J L, CHIN M C, JUNG J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tegoprazan coadministered with amoxicillin and clarithromycin in healthy subjects[J]. *J Clin Pharmacol*, 2021, 61(7): 913-922.
- [54] JEON J Y, KIM S Y, MOON S J, et al. Pharmacokinetic interactions between tegoprazan and metronidazole/tetracycline/bismuth and safety assessment in healthy Korean male subjects[J]. *Clin Ther*, 2021, 43(4): 722-734.
- [55] MOON S J, SHIN N, KANG M, et al. Pharmacokinetic interactions between tegoprazan and naproxen, aceclofenac, and celecoxib in healthy Korean male subjects[J]. *Clin Ther*, 2022, 44(7): 930-944. e1.
- [收稿日期] 2023-06-27 [修回日期] 2024-03-14  
[本文编辑] 崔俐俊