

· 药物与临床 ·

幽门螺旋杆菌阳性消化性溃疡治疗方案与相关药物分析

郑绍忠(解放军第175医院 漳州 363000)

摘要 目的:了解和分析当前国内外对HP阳性消化性溃疡治疗方案用药动态,推荐HP根除率满意,经济支出适合我国国情的抗HP治疗方案。方法:从有关期刊杂志收集整理近年国内外抗HP治疗方案有关报道。结果:从根除HP效果方面考虑,至少应采用三联以上用药方案。这些方案中以雷尼替丁代替奥美拉唑或兰索拉唑,既可取得相似结果,又可减少患者经济支出。从联用药物对抗菌效果方面考虑应避免质子泵抑制剂和铋剂的合用。

关键词 HP根除疗法;质子泵抑制剂;H₂受体阻滞剂;用药方案;抗菌剂;铋剂

自1982年Warren和Marshall首次从胃、十二指肠粘膜分离出幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)并发现其与消化性溃疡(peptic ulcer, PU)高度相关以来。大量研究表明,HP是PU的重要致病因子之一,HP检测阳性病例,根除HP后PU复发率明显低于HP未根除者、明显改善PU的自然病史。HP检查阳性的PU治疗上以根除HP为目标的用药方案的探讨普遍引起人们重视。本文以近年国内外报道以根除HP为主要目标的胃、十二指肠溃疡的用药方案为基础,分析有关方案及药物在HP阳性PU用药中的作用,并推荐适合我国国情的抗HP用药方案。

1 常见抗HP用药方案与临床效果

本次收集的抗HP用药方案从用药种数上讲,包括单种用药方案8组,二联用药方案13组,三联用药方案34组,四联用药方案4组。方案涉及的药物组合及其HP根除效果:单种用药方案因其方法学设计上关系略;二联用药方案13组,其中质子泵抑制剂(PPI)联用抗菌剂10组,(奥美拉唑9组,兰索拉唑1组),287例,疗程1~4wk,平均HP根除率65.4%;H₂受体阻滞剂法莫替丁联用抗菌药物1组,30例,疗程4wk,HP根除率53%;铋剂联用抗菌剂1组,38例,疗程2wk,HP根除率97%;两种抗菌药物联用1组,24例,疗程4wk,HP根除率83%。三联用药34方案组,PPI联用两种抗菌

剂16组,846例,疗程为2~4wk,平均HP根除率85.21%。H₂受体阻滞剂联用两种抗菌剂6组,228例,疗程1~4wk,平均HP根除率90.03%。铋剂和两种抗菌剂联用8组,1149例,疗程2wk7组,4wk1组,平均HP根除率83.91%。其它三联用药方案3组,105例,疗程1~4wk,平均HP根除率84.3%。四联用药方案4组,其中奥美拉唑、铋剂联用两种抗菌剂2组,99例,疗程2wk,HP根除率96.7%;雷尼替丁、铋剂联用两种抗菌剂2组,161例,疗程2wk,HP根除率94.75%;除此之外,Treiber^[1]对215篇报道,涉及13562例病人的362组治疗的Meta-分析表明,HP根除率以中位数的($ER \pm SD$)/病人数显示,单一药物治疗(11.7 ± 32.2)/1964;不含酸抑制剂的二联治疗(50.7 ± 50)/1587;含酸抑制剂的二联治疗(59.8 ± 49)/3447;含酸抑制剂的三联治疗(77.5 ± 41.8)/1619;不含酸抑制剂的三联治疗(78.1 ± 41.3)/3536;四联治疗为(89.1 ± 31.2)/1409。各用药种数不同组间差异统计学处理 $P < 0.01$ 。

2 抗HP用药方案分析

一个理想的抗HP用药方案。应包括①HP根除率>90%。②疗程7~15d为宜。③依从性好,无严重副作用。④耐药发生率低。⑤价格便宜。然而,临床的实际应用表明^[2],同时满足上述5项要求难以实现。仅HP根除

率> 90%而言。笔者收集的资料,除4组四联用药符合要求外,34组三联用药中 $\geq 90\%$ 只有14组。其它20组在68%~89%,平均86.47%。结合本文资料,提示选定一个方案需要考虑以下几点。

2.1 药物的组合对HP根除的影响

与Treiber的资料比较,本文收集的各用药方案的HP根除率似乎较高。有关单一用药方案,笔者同意Treiber的观点,是一种不理想的用药方案。就二联用药方案而言,本文的13组治疗中PPI联用抗菌剂的有10组,HP根除率达65%。应该说,这种用药方案较适合于溃疡成因学中的“无酸无溃疡和无HP无溃疡”的两大观点。尽管如此,根除HP效果仍不够满意。从目前报道看,多数三联用药方案对HP的根除率可达80~90%。但由于种种原因很难确定哪一组更佳。一般认为PPI和两种抗菌剂联合,由于前者可降低胃内酸度,从而增强了对酸敏感的抗菌剂的抗HP活性,有时甚至增加胃粘膜的抗菌剂浓度。具有根除HP效果好,迅速缓解症状,促进溃疡愈合,副反应少,病人依从性好的优点^[3]。本次资料表明,以雷尼替丁代替奥美拉唑和阿莫西林、克拉霉素、甲硝唑中的两种组成的三联用药方案。HP根除率两者相似,分别为90.03%和85.21%,并没有表现出酸分泌抑制作用较强的PPI在联合用药中的明显优势。同样8组铋剂联合两种抗菌剂的HP根除率达到83.91%。据此,笔者认为,以雷尼替丁或铋剂联用两种抗菌剂,不失为经济有效的三联用药方案。

关于四联用药方案,收集的4组方案中,组成药物中铋剂和抗菌剂基本相同,不同的是,在酸抑制剂中两组用雷尼替丁,两组用奥美拉唑,四组HP根除率均 $\geq 94.2\%$ 。这一点和Treiber认为铋剂和奥美拉唑同用于四联用药方案根除HP的效果等同于奥美拉唑联用阿莫西林、甲硝唑的三联疗法不一致。

2.2 药物的剂量与疗程对HP根除的影响

剂量和疗程在一定范围对HP根除具有影响,Treiber的分析指出,有关三联治疗方案,除

次水杨酸铋胶/甲硝唑/四环素方案外,其它如阿莫西林/铋剂或H受体阻滞剂/甲硝唑的两组三联用药方案中,阿莫西林和甲硝唑的累积剂量与HP根除效果明显相关。另据报道指出^[4],在为期4wk的奥美拉唑/阿莫西林/雷尼替丁的三联用药方案中,后二者剂量不变,奥美拉唑 $2 \times 40\text{mg}$ 和 $2 \times 20\text{mg}$ 的日剂量根除HP效果相当,作者认为奥美拉唑 $2 \times 20\text{mg}$ 的日剂量即足够。在克拉霉素/甲硝唑/兰索拉唑的三联用药方案中,克拉霉素日剂量分为500mg、1000mg两组,其它两药不变,结果克拉霉素1000mg组HP根除率93.1%,500mg组为76.7%^[5]。天津市兰索拉唑协作组从溃疡愈合的角度观察表明,兰索拉唑 $2 \times 30\text{mg/d}$,服药2wk,205例十二指肠溃疡胃镜检查愈合率83.9%,服药4wk 100%^[6]。

2.3 用药方案的依从性对HP根除的影响

应当指出,用药方案的依从性对HP根除效果具有重要影响。比较而言,不良反应,对依从性的影响可能较其它因素更为明显一些。从不良反应讲,药物的组合及其剂量应予以注意。如Lerang等^[7]对铋剂/氧四环素/阿莫西林和铋剂/奥美拉唑/甲硝唑的两组三联用药方案为时2wk的观察表明,前者不良反应总发生率高于后者,分别为32%和4%。一般认为,联合用药时,必须考虑那些可能出现胃肠道反应的药物,如甲硝唑、四环素、克拉霉素等的剂量问题。此外,就依从性而言,如果关注的只是副作用,而不那么考虑效果的话,采用足量的奥美拉唑/阿莫西林或克拉霉素的2wk二联用药方案,亦可达Treiber认为的有效方案应达到的HP根除率>50%的水平。

3 效费比的大众化

一个理想的用药方案,效费比应当适合于多数患者经济上的支付能力和治疗效果的统一。Treiber认为,具有理想效费比的治疗方案有奥美拉唑 20mg/d ,克拉霉素 $2 \times 250\text{mg/d}$,甲硝唑 $2 \times 400\text{mg/d}$,连用1wk;次水杨酸铋 $3 \times 600\text{mg/14d}$,甲硝唑 $3 \times 400\text{mg/7d}$,四环素 $4 \times 500\text{mg/7d}$;奥美拉唑 $1 \times 40\text{mg}$,阿莫西林 $2 \times$

1000mg, 甲硝唑 $3 \times 40\text{mg}$, 连用 1wk 等, 费用较小, 且 HP 根除率可达 80% 以上。从本文收集的资料看, 我国经济发达地区采用 PPI 联用阿莫西林、克拉霉素、甲硝唑中的两种组成的 2wk 三联疗法, HP 根除率可达 85% 左右。而经济落后地区采用雷尼替丁或铋剂联用阿莫西林、甲硝唑、四环素中的两种组成的 2wk 三联方法, HP 根除率亦可达上述效果。韩玉山等^[8]报道的低剂量三联疗法: CBS $4 \times 120\text{mg}$, 四环素 $4 \times 250\text{mg}$, 甲硝唑 $4 \times 200\text{mg}$, 连服 2wk, HP 根除率 87%; 以及短程四联疗法: CBS $4 \times 120\text{mg}$, 甲硝唑 $3 \times 400\text{mg}$, 四环素 $4 \times 500\text{mg}$, 连服 1wk, 雷尼替丁 300mg/晚, 连服 2wk, HP 根除率达 94.2%。Wink 等报道的与此相似的短程四联疗法, CBS $4 \times 120\text{mg}$ 、甲硝唑 $3 \times 400\text{mg}$ 、四环素 $4 \times 500\text{mg}$ 、雷尼替丁 300mg/晚, 连用 1wk, HP 根除率达 95%^[9]。

4 抗 HP 治疗方案的常用药物

抗 HP 治疗方案的常用药物主要有: 酸分泌抑制药, 抗菌剂和铋制剂。现就这些药物联用时的作用分述于下。

4.1 抗菌剂

从本次收集的 59 组用药方案看, 抗菌剂的使用频率占 3 类药物总频率的 57.89%, 它们包括甲硝唑、阿莫西林、克拉霉素、四环素等 9 种。列出的 4 种是最常用的抗菌剂。这些药物具有以下作用 ①改善溃疡愈合质量: 抗菌治疗后, 由于杀灭了 HP, 减缓了 HP 及其代谢产物对胃粘膜及上皮细胞的破坏作用^[10]。杨雪松等^[11]的实验研究表明, 与对照组比较, 阿莫西林治疗后, 溃疡的愈合程度, 疤痕组织结构成熟度, 溃疡疤痕抗损伤能力得以改善。②一些药物的抗 HP 活性受胃内 pH 值的影响。如阿莫西林、克拉霉素^[12]。因此, 象阿莫西林、克拉霉素临床应用时和酸分泌抑制剂联用临床效果更佳, 如把胃液 pH 从 3.5 提高到 5.5, 可使阿莫西林、红霉素的抗 HP 活性提高 10 倍以上^[13]。关于耐药性, 已证明硝基还原酶活性缺陷的 HP 突变菌株对甲硝唑耐药。有人认为, 对甲硝唑耐药者, 在相对增加剂量时可提高对 HP

的作用强度。此外铋剂、阿莫西林、克拉霉素、四环素等尚未见耐药性报道, 甲硝唑的耐药性在我国亦较低, 有报道广东三种人群的耐药率在 10.5% ~ 21.2% 之间^[14], 上述药物是临床较常用的抗菌剂。

4.2 酸分泌抑制药

临床常用的酸分泌抑制药包括 PPI 和 H 受体阻滞剂, 这类药物在抗 HP 治疗中的主要作用有: ①抑制酸分泌作用。由于减少胃内 H⁺、胃蛋白酶对胃粘膜的腐蚀损害作用, 利于溃疡组织的愈合。②由于抑制酸分泌作用, 提高胃内 pH, 造成不利 HP 生长的环境, 有报道认为, 胃内 pH 提高到 5, 即为抑制 HP 的阈值^[9]。如兰索拉唑治疗 3d 后, 胃内 24h pH > 5 的时间百分比由 4% 上升为 49%^[6], 无疑对 HP 的生存不利。③增强抗菌剂的效果, 如胃内 pH 在 5.5 ~ 7.5 范围内, 阿莫西林和克拉霉素 MIC₉₀ 可减少 10 倍^[15]。除此之外, 奥美拉唑尚可抑制 HP 活性, 使之形态变得短小, 不再粘附于胃粘膜上皮细胞表面, 退至粘液层, 并进而改善溃疡愈合质量^[16]。此外, 晚近研究证明, 奥美拉唑、兰索拉唑在体外具有抗 HP 活性, 它们的 MIC₉₀ 分别为 50~128mg/L 和 6.25mg/L^[3]。

酸分泌抑制药的临床应用, PPI 因抑制酸分泌作用强, 临床效果较好, 较受欢迎, 但因价格昂贵, 限制了在我国的广泛使用。H-受体阻滞剂, 抑制酸分泌作用不及 PPI。但本文收集的资料表明, 6 组雷尼替丁联用阿莫西林、甲硝唑、克拉霉素中的两种与 13 组奥美拉唑或兰索拉唑联用两种抗生素的三联用药方案 HP 根除率相近, 达 87% 以上。另在 4 组酸分泌抑制药(雷尼替丁和奥美拉唑各两组)/铋剂/两种抗菌药的四联用药方案中, 二者 HP 根除率 > 94.2%。

4.3 铋制剂

是抗 HP 方案的常用药物之一。这类药物临床应用中有两大作用。①在胃酸的作用下与溃疡或炎症部位的蛋白质结合形成一层保护膜, 隔绝胃酸、胃蛋白酶对溃疡、炎症部位的侵蚀。促进粘液分泌和粘膜再生, 从而利于溃疡

愈合。②破坏 HP 细胞壁的完整性,溶解粘附于胃上皮细胞表面的 HP,抑制 HP 的尿素酶、磷酸酯酶及其分解蛋白的活性。使得集粘膜保护作用 and 抗 HP 作用于一身的铋剂临床应用大增,广泛用于与抗菌剂配伍根除 HP。

5 推荐的抗 HP 用药方案

综上所述,并结合 Treiber 的 Meta- 分析报告。笔者认为,如果仅从 HP 根除效果而言,赞成周殿元等的意见。HP 的根除率应 > 90%^[2]。但考虑临床应用的实际,认为 HP 根除率至少应 > 80%。故推荐至少应采用三联或四联的用药方案。三联用药方案有疗程不少于 2wk 的奥美拉唑、兰索拉唑、雷尼替丁或枸橼酸铋中的一种联合甲硝唑、阿莫西林、四环素、克拉霉素等四种抗生素中的两种。同时避免 PPI 和铋剂在同一用药组出现。四联用药方案采用奥美拉唑、兰索拉唑或雷尼替丁中的一种联用上述三联用药中抗菌药中的两种和铋剂,疗程 1~ 2wk。酸分泌抑制剂选用雷尼替丁,既可达到明显降低经济支出,同时也可达到较为满意的 HP 根除率。

参考文献

- 1 Treiber G. The influence of drug dosage on helicobacter Pylori Eradication: A cost-effectiveness analysis, Amer J Gastroenterol 1996, 91(2): 246
- 2 周殿元, 张万岱. 关于幽门螺杆菌若干问题的意见. 中华消化杂志, 1997, 17(5): 287
- 3 胡茯莲, 黄志烈, 王菊梅等, 幽门螺杆菌的根除及其在十二指肠溃疡愈合和复发中的作用. 中华消化杂志, 1996, 16(2): 106

- 4 胡发明摘译, 国外医药合成药、生化药、制剂分册, 1995, 16(3): 186
- 5 胡品津, 李瑜元, 陈湖等. 克拉霉素、甲硝唑和兰索拉唑治疗幽门螺杆菌的临床疗效观察. 中华消化杂志, 1997, 17(4): 204
- 6 天津市兰索拉唑协作组. 兰索拉唑治疗十二指肠溃疡的临床观察. 中华消化杂志, 1996, 16(5): 293
- 7 Lerang F, Moum B, Ragnhildstveit E, et al. A comparison between Omeprazole-based triple therapy and Bismuth-based triple therapy for the treatment HP infection; A prospective randomized 1 year follow up study. Amer J Gastroenterol, 1997, 92(4): 653
- 8 韩玉山, 齐柏贞, 傅玉珍. 低剂量三联及短程四联根除 HP98 例, 新消化病学杂志, 1997, 5(3): 143
- 9 Wink A, Willen M. M, Driessen M. D, et al. Randomized study comparing 1 with 2 weeks of quadruple therapy for eradicating HP. Amer J Gastroenterol 1994, 89(4): 1193
- 10 陈洁平, 徐采朴, 柳凤轩, 幽门螺杆菌感染对胃粘膜超微结构的影响. 新消化病学杂志, 1997, 5(1): 19
- 11 杨雪松, 李益农, 叶嗣懋等, 阿莫西林对大鼠乙酸胃溃疡愈合质量及抗强的松再损伤能力的影响. 中华消化杂志, 1996, 16(2): 105
- 12 Brunner. 消化性溃疡的现代治疗. 中华消化杂志, 1996, 16(5): 284
- 13 周伟澄. 与消化性溃疡的相关的幽门螺杆菌感染的治疗, 国外医药合成药、生化药、制剂分册, 1996, 17(4): 221
- 14 周殿元, 张万岱, 王继德等. 中华医学会第二届全国幽门螺杆菌专题学术研讨会纪要. 中华消化杂志, 1997, 16(5): 286
- 15 刘进进, 屠柏强. 阿莫西林合用奥美拉唑治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡 85 例. 新药与临床, 1995, 14(5): 305
- 16 李尚勤, 徐克成, 左建生等. 不同疗法对十二指肠溃疡治疗作用的评价. 中华内科杂志, 1995, 34(9): 623

(收稿: 1998-04-13)

消化性溃疡临床用药

张铁俊 张小莉 王东文(解放军第 322 医院药剂科 大同 037006)

摘要 目的:系统介绍消化性溃疡用药,供临床合理用药参考。方法:通过简要介绍治疗消化性溃疡代表性药物的作用特点,了解各类药物的具体应用。**结果和结论:**使临床医师能较好地根据该类药物中各种药物的特点,正确地选择药物。

关键词 消化性溃疡;药物治疗;幽门螺旋杆菌