

文章编号 1006-8147(2016)01-0041-03

论 著

4种含铋剂四联方案根除幽门螺杆菌的临床观察

张芝华, 张志广, 李 慢, 田珺琪

(天津医科大学第二医院消化内科, 天津 300211)

摘要 目的: 观察和比较4种含铋剂四联方案根除幽门螺杆菌(*H.pylori*)的疗效、不良反应及成本-效果分析。方法: 收集行胃镜检查及¹³C-尿素呼气试验证实为*H.pylori*感染的441例患者的临床资料, 所有患者均随机给予10 d含铋剂四联方案, 即雷贝拉唑组(A组)和泮托拉唑组(B组), 各组内又分为左氧氟沙星组(A1/B1组)和替硝唑组(A2/B2组)。治疗结束后, 间隔4周行¹³C-尿素呼气试验复查*H.pylori*, 同时观察治疗过程中不良反应。结果: A1、A2、B1、B2 4组*H.pylori*根治率按意向性治疗(ITT)分析, 依次为79.4%、51.9%、82.4%、57.1%; 按方案治疗(PP)分析, 依次为83.3%、56.0%、85.7%、58.8%, A1组与A2组、B1组与B2组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 而A1组与B1组、A2组与B2组比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。4组均未见明显不良反应。4组成本-效果比以A1组最低。结论: 含左氧氟沙星及雷贝拉唑的铋剂四联方案根治率高, 成本较低, 效价比高。

关键词 幽门螺杆菌; 四联疗法; 根除; 铋剂; 左氧氟沙星

中图分类号 R57

文献标志码 A

Clinical observation of four bismuth-based quadruple therapies for eradication of *Helicobacter pylori*

ZHANG Zhi-hua, ZHANG Zhi-guang, LI Man, TIAN Jun-qi

(Department of Gastroenterology, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

Abstract Objective: To observe and compare the efficacy, adverse reactions and cost-effectiveness analysis of four bismuth-based quadruple therapies to eradicate *Helicobacter pylori* (*H.pylori*). **Methods:** The clinical data of 441 patients were collected; who underwent electronic gastroscopy and were diagnosed as *H.pylori* infection by ¹³C-urea breath test. All of them were randomized to receive 10 days bismuth-based quadruple therapy, after which were divided into rabeprazole group (group A) and pantoprazole group (group B). Each group was stratified into levofloxacin group (A1/B1 group) and tinidazole group (A2/B2 group). ¹³C-urea breath test were performed four weeks after the treatment. Patients' drug adverse reactions were observed and recorded. **Results:** According to ITT analysis, A1, A2, B1 and B2 the eradication rates of Group were 79.4%, 51.9%, 82.4% and 57.1% respectively, and according to PP analysis, results were 83.3%, 56.0%, 85.7% and 58.8%, respectively. A1 group and A2 group, B1 group and B2 group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); A1 group and B1 group, A2 group and B2 group, the differences were not statistically significant ($P > 0.05$). There was no obvious adverse reaction in the four groups. The lowest Cost-effectiveness in the four groups was found in A1. **Conclusion:** The quadruple therapy containing both levofloxacin and rabeprazole has a higher eradication rate and lower cost.

Key words *H.pylori*; quadruple therapy; eradication; bismuth; levofloxacin

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H.pylori*)感染是一个全球性的普遍问题, 流行病学调查显示我国成人感染率高达40%~90%, 平均为59%^[1]。幽门螺杆菌感染是慢性活动性胃炎、消化性溃疡、胃癌和胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(MALT淋巴瘤)的重要致病因子, 而且与胃癌的发生密切相关^[2]。自幽门螺杆菌发现以来, 其根治成为众多专家及临床的研究热点, 耐药菌株与根治方法呈现矛与盾的关系, 鉴于此, 笔者对本院4种常用的含铋剂四联根除方案进行对比研究, 以期临床寻找一种根治率高、价廉、不良反应小、适合我国国情的根除方案, 从而为临床医生选择根治方案提供参考。

作者简介 张芝华(1989-), 男, 硕士在读, 研究方向: 幽门螺杆菌与消化系统疾病; 通信作者: 张志广, E-mail: zhiguang_zh@sina.com。

1 对象与方法

1.1 临床资料 收集2013年4月-2014年12月因中上腹不适、反酸、烧心、上腹痛等消化道症状前来我院消化科门诊就诊的800例患者, 均行胃镜检查并经¹³C-尿素呼气试验(¹³C-urea breath test)证实为*H.pylori*感染, 再根据2012年中华医学会的幽门螺杆菌根除指南^[3], 最终有441例患者纳入研究组。

1.2 方法 441例患者随机给予4种根除*H.pylori*方案: 分为雷贝拉唑组(A组)和泮托拉唑组(B组), 其中A组又分为左氧氟沙星组(A1组): 雷贝拉唑20 mg(2次/d)+复方铝酸铋颗粒2 600 mg(2次/d)+克拉霉素500 mg(2次/d)+左氧氟沙星500 mg(1次/d), 疗程10d; 替硝唑组(A2组): 雷贝拉唑20 mg(2次/d)+复方铝酸铋颗粒2 600 mg(2次/d)+克拉霉素500 mg

(2 次/d)+替硝唑 500 mg (2 次/d), 疗程 10 d。同样 B 组也分为左氧氟沙星组(B1 组): 泮托拉唑 40 mg (2 次/d)+复方铝酸铋颗粒 2 600 mg (2 次/d)+克拉霉素 500 mg (2 次/d)+左氧氟沙星 500 mg (1 次/d), 疗程 10 d; 替硝唑组(B2 组): 泮托拉唑 40 mg (2 次/d)+复方铝酸铋颗粒 2 600 mg (2 次/d)+克拉霉素 500 mg (2 次/d)+替硝唑 500 mg (2 次/d), 疗程 10 d。雷贝拉唑、泮托拉唑、复方铝酸铋颗粒为餐前服用, 克拉霉素、左氧氟沙星、替硝唑为餐后服用。随访记录患者一般资料、消化道症状、药物不良反应及停药 1 月后 ^{13}C -呼气试验复查结果。

2 结果

2.1 一般资料 纳入研究的 441 例患者中: A1 组 126 例, 平均年龄(50.30 ± 11.84)岁, 男 59 例, 女 67 例, 消化性溃疡 53 例, 慢性胃炎 73 例; A2 组 108 例, 平均年龄(54.78 ± 10.22)岁, 男 47 例, 女 61 例, 消化性溃疡 46 例, 慢性胃炎 62 例; B1 组 102 例, 平均年龄(49.32 ± 13.19)岁, 男 46 例, 女 56 例, 消化性溃疡 44 例, 慢性胃炎 58 例; B2 组 105 例, 平均年龄(47.87 ± 16.19)岁, 男 61 例, 女 44 例, 消化性溃疡 48 例, 慢性胃炎 57 例。4 组患者之间年龄、性别、疾病种类无统计学差异($P > 0.05$)。

2.2 4 组患者 *H.pylori* 根除率比较 441 例纳入研究患者, 除去 7 例因试验期间应用其他抗生素药物而剔除及 14 例失访(剔除及失访患者占总体 4.76%, $< 10\%$), 最终完成 420 例。按意向性治疗(ITT)分析, A1、A2、B1、B2 4 组的根除率依次为 79.4%、51.9%、82.4%、57.1%; 按方案治疗(PP)分析, A1、A2、B1、B2 4 组的根除率依次为 83.3%、56.0%、85.7%、58.8%。A1 组与 A2 组、B1 组与 B2 组分别比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 而 A1 组与 B1 组、A2 组与 B2 组分别比较($P > 0.05$), 差异无统计学意义。见表 1。

2.3 4 组患者药物不良反应发生率 纳入研究的患者均未出现严重的不良反应, 常见的不良反应表现为上腹不适、恶心、口苦、食欲不振、头晕、皮疹等, 症状均较轻, 患者均能耐受, 停药后症状逐渐消失。4 组患者均无因不能耐受严重不良反应而退出。A1、A2、B1、B2 4 组患者的不良反应发生分别为 13 例(10.83%)、12 例(12.00%)、9 例(9.18%)及 15 例(14.71%), 各组之间不良反应发生率相比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 4 组方案成本-效果分析 A1、A2、B1、B2 4 组成本分别为 434.2 元、408.2 元、505.4 元和 479.4 元(药品费用按我院 2013 年 4 月的价格计算), 成本-效果比值(C/E)以 A1 组最小, 以 B2 组最大。以 A2

组为对照组计算 $\Delta C/\Delta E$ 值。增量成本-效果比值分析: 与 A2 组相比, A1 组每增加 1% 效果, 成本增加 0.95 元; B1 组每增加 1% 效果, 成本增加 3.27 元; B2 组每增加 1% 效果, 成本增加 25.43 元。见表 2。

表 1 4 组患者 *H.pylori* 根治率比较

Tab 1 Comparison of eradication rates of *Helicobacter pylori* in four groups

组别	n	根除	未根除	排除	根治率/%	
					ITT	PP
A1	126	100	20	6	79.4	83.3
A2	108	56	44	8	51.9	56.0
χ^2					19.810	19.755
P					0.000	0.000
B1	102	84	14	4	82.4	85.7
B2	105	60	42	3	57.1	58.8
χ^2					15.531	17.927
P					0.000	0.000
A1	126	100	20	6	79.4	83.3
B1	102	84	14	4	82.4	85.7
χ^2					0.323	0.232
P					0.570	0.709
A2	108	56	44	8	51.9	56.0
B2	105	60	42	3	57.1	58.8
χ^2					0.601	0.165
P					0.438	0.776

表 2 4 组方案成本-效果比较

Tab 2 Comparison of cost-effectiveness in four groups

组别	成本(元,C)	效果(%E)	C/E 比值	$\Delta C/\Delta E$
A1	434.2	83.3	5.212 5	0.95
A2	408.2	56.0	7.289 3	
B1	505.4	85.7	5.897 3	3.27
B2	479.4	58.8	8.153 0	25.43

3 讨论

理想的根治方案标准:(1) 根除率超过 90%; (2) 疗程以 7~14 d 为宜; (3) 患者依从性好; (4) 无严重毒副作用; (5) 耐药发生率低; (6) 价格较便宜^[4]。目前抗生素的使用仍然是主体, 鉴于胃内的酸性环境(pH 1.4), 多数抗菌药在胃内活性降低, 根据文献报告任何一种有效抗生素单一治疗, 杀灭 *H.pylori* 效果不到 20%^[5], 故近 30 年各国研究者探索性提出了标准三联疗法(质子泵抑制剂+克拉霉素+阿莫西林/甲硝唑)以求理想的根治效果, 而伴随此治疗方案的广泛应用, 耐药现象逐年增加, 很大程度降低了现行根治率^[6-7], 有报道, 根除率从原来的 80%~90%降为 60%~70%^[8]。因此, 刘文忠等^[9]指出, 鉴于国

内H.pylori 耐药率偏高,标准三联疗法根除率低于或远低于80%,标准三联疗法应淘汰或至少不适合在我国大部分地区使用。基于此,2012年发布的第四次全国幽门螺杆菌感染处理意见共识推荐加用铋剂的四联方案为我国目前根除H.pylori的首选方案。

常用的质子泵抑制剂包括奥美拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑等,其中雷贝拉唑作为一种新型的质子泵抑制剂具有起效快、作用持久稳定等优势^[10]。泮托拉唑可抑制94% H^{+} 、 K^{+} -ATP酶的活性,具有较强的抑酸能力^[11]。目前根除H.pylori的抗生素主要有克拉霉素、替硝唑、左氧氟沙星等。其中克拉霉素具有对酸稳定、副作用少、半衰期长特性,单一使用根治率可达42%~54%^[12]。替硝唑为近年来被推荐为替代甲硝唑的抗菌药物之一,相关研究证实H.pylori对替硝唑的耐药率仅4.17%^[13]。左氧氟沙星,有研究发现其为不受H.pylori耐药质粒影响的新一代氟喹诺酮类药物,且具有半衰期长、性质稳定、耐酸、口服易吸收等优势^[14]。

对我院4种常用的含铋四联根除方案研究发现:含左氧氟沙星四联方案的根治率可达80%,而含替硝唑四联根治方案根治率低于60%,提示左氧氟沙星抗H.pylori疗效较替硝唑高;在抗生素不变,使用雷贝拉唑四联方案或泮托拉唑四联方案对于疗效无明显影响。

评价一种方案,不仅要考虑疗效、安全性,还要考虑经济性。成本-效果分析法^[15]旨在寻找达到某一治疗效果时费用相对最低的治疗方案。根据药物经济学原理,成本-效果比(C/E)比值越小,表明产生单位效果所需成本越低,说明该方案实施就越有益。但是两者比较时,效果好的,往往可能要增加治疗成本,这就需要考虑每增加一个效果单位所需花费的成本,即增量成本-效果比($\Delta C/\Delta E$)。 $\Delta C/\Delta E$ 越小,表明方案产生单位增量效果所需追加的成本越低,该方案实际意义越大。本研究发现:成本-效果比值以含雷贝拉唑、左氧氟沙星组四联方案最小;同时此四联方案组每增加1%效果,成本追加最少。

综上所述,雷贝拉唑+复方铝酸铋颗粒+克拉霉素+左氧氟沙星的四联根除方案具有较高的H.pylori

根除率,不良反应少而轻微,且降低了四联方案的成本,为安全、有效、经济的一线治疗方案,符合我国国情,值得临床推广。但本研究未进行该地区幽门螺杆菌培养及药敏实验,不能确切地了解本地区幽门螺杆菌对抗生素的耐药情况,且未对疗程不同时

参考文献:

- [1] 胡伏莲.幽门螺杆菌感染的流行病学[J].中国医刊,2007,42(2):17
- [2] Guo Q, Guo S, Zhang Y. Treatment of gastric MALT lymphoma with a focus on Helicobacter pylori eradication[J]. Int J Hematol, 2013, 97(6):735
- [3] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌学组/全国幽门螺杆菌研究协作组.第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J].中华消化杂志,2012,32(10):655
- [4] 王晶桐,林姗姗,刘玉兰.不同方案根治幽门螺杆菌效果对比分析[J].中国综合临床,2014,30(1):70
- [5] 王玲,廖秋霞,李昌海,等.根除幽门螺杆菌抗菌药物临床应用分析[J].中国药师,2011,14(2):234
- [6] Boyanova L, Mentis A, Gubina M, et al. The status of antimicrobial resistance of Helicobacter pylori in Eastern Europe[J]. Clin Microbiol Infect, 2002, 8(7):388
- [7] Perez Aldana L, Kato M, Nakagawa S, et al. The relationship between consumption of antimicrobial agents and the prevalence of primary Helicobacter pylori resistance[J]. Helicobacter, 2002, 7(5):306
- [8] 池肇春.幽门螺杆菌耐药现状与耐药后治疗进展[J].中国医师进修杂志,2013,36(28):1
- [9] 刘文忠,萧树东.幽门螺杆菌新国际共识解读[J].胃肠病学,2012,17(1):1
- [10] 李晨辉.雷贝拉唑三联疗法根除幽门螺杆菌疗效观察[J].山西医药杂志,2011,40(15):817
- [11] Shin J M, Besancon M, Simon A, et al. The site of action of pantoprazole in the gastric H^{+}/K^{+} -ATPase[J]. Biochim Biophys Acta, 1993, 1148(2):223
- [12] Soll A H. Medical treatment of peptic ulcer disease: practice guidelines[J]. JAMA, 1996, 275(8):622
- [13] 杨俊,谭悦,郑长青.10天序贯疗法与传统三联疗法根除幽门螺旋杆菌的疗效观察[J].实用药物与临床,2012,15(4):250
- [14] Cammarota G, Cianci R, Cannizzaro O, et al. High-dose versus low-dose clarithromycin in 1-week triple therapy, including rabeprazole and levofloxacin, for Helicobacter pylori eradication[J]. Clin Gastroenterol, 2004, 38(2):110
- [15] 刘东明.药物经济学的评价方法及应用比较[J].中国药房,2009,20(5):383

(2015-07-02 收稿)