

作用或使治疗失败,又浪费药品,为此笔者建议:

1. 医师应充分了解药物的药理作用,尤其对复方制剂的成分更要了解清楚方可处方用药,绝不能贸然处方用药。

2. 药剂人员除认真学习药物知识外,还应主动向医务人员介绍新药常识,并在配方发药时严格把关,以保证患者用药安全、有效。

3. 药厂在产品包装及说明书上应详细列出复方制剂的组成成分,以供医师及患种参考

4. 加强药品广告宣传的管理,改变那者

报喜不报忧,夸大作用不谈副作用的失真状况,以免引人踏入用药的误区。

5. 劝告病人,要在医师指导下用药,不要自己乱服药,以免发生不应有的药物不良反应。

参 考 文 献

- [1] 刘万根. 中国医院药学杂志, 1983, 3: 16
- [2] 於毓文等译. 临床药理学. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 1985: 113
- [3] 徐锦池. 福建药学杂志, 1991, 2: 45
- [4] 徐锦池. 临床不合理用药1201例. 第1版. 福州: 福建科技出版社, 1985. 33

质子泵抑制剂和抗生素联合应用 治疗消化性溃疡

第二军医大学药学院(上海 200433) 王士民 魏水易 张钧

一、消化性溃疡

消化性溃疡病(PUD)是胃肠道常见疾病,约有10%的人在了一生中曾患过胃溃疡(GU)或十二指肠溃疡(DU),因而加强对PUD的正确防治显得尤为重要。

关于PUD的病因和发病机理,虽然目前尚未能完全阐明,但已明确本病是一个多因性疾病。在众多可能的致病因素中,胃酸分泌过多和幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)感染已被认为最主要的因素。早在1910年, Schwatz就提出“无酸,无溃疡”这一名言,这一理论一直支配着DU的药物及外科治疗,至今仍然是正确的。DU病人基础酸分泌、夜间酸分泌以及胃泌素等刺激后的胃酸分泌均较健康人高。最近又有研究人员提出“无HP、无溃疡”的观点,但尚有争论。HP,是寄居在胃粘液层内的螺旋状微需氧的革兰氏阴性菌,最初称为幽门弯曲菌(*Campylobacter pylori*, CP),由Marshall等人在

1982年4月培养人体胃粘膜组织解剖样品时发现,并在1983年首先从人体胃窦粘膜活检标本中分离培养成功,并指出该菌可能是慢性胃炎和PUD的病原菌。直到1989年才被命名为幽门螺杆菌。研究提示PUD与HP具有密切的相关关系,一方面PUD病人的HP检出率高于健康人,而且HP感染时PUD发生的可能性大^[1]。另一方面治疗学研究提供了最有说服力的病因学证据,有效的抗菌治疗可以改变溃疡的自然病程,促进溃疡愈合^[1],而根除HP,则可防止溃疡复发^[1~3]。因而制酸治疗和根除HP治疗对根治PUD具有十分重要的意义。

二、PUD的一般药物治疗

PUD的一般药物治疗传统上大体分为粘膜保护药和抗酸抑酸药。前者又包括铋剂、硫糖铝、前列腺素E、麦滋林-S和甘珀酸等,其中铋剂能杀灭HP。后者包括中和胃酸药、组胺H₂受体拮抗剂、乙酰胆碱受体阻断剂

和新兴起的质子泵抑制剂 (Proton Pump Inhibitors, PPIs)。质子泵即 H^+-K^+-ATP 酶, 1979年在人胃粘膜首次发现^[4]。PPIs能选择性地作用于胃粘膜壁细胞, 降低壁细胞中的 H^+-K^+-ATP 酶活性, 从而抑制基础胃酸和刺激引起的胃酸分泌。由于 H^+-K^+-ATP 酶又称“质子泵”, 故本类药物称为“质子泵抑制剂”。PPIs中应用最广的是1982年开始临床应用的奥美拉唑(Omeprazole), 商品名为洛赛克(Losac)。奥美拉唑是一种取代的苯并咪唑衍生物, 通过选择性、非竞争性抑制壁细胞膜中的质子泵而产生强力的、剂量依赖的抑制胃酸分泌作用。由于阻碍了胃酸分泌的最后通道, 故能抑制基础胃酸分泌及组胺、乙酰胆碱、胃泌素和食物刺激引起的酸分泌, 呈现强大的抑酸作用。奥美拉唑作为抗PUD药物具有显著的优点。李增烈^[4]报道奥美拉唑具有如下几方面的优越性:

1. 溃疡愈合率高。对DU四周愈合率的293篇文章进行荟萃分析表明, 奥美拉唑居于各种抗PUD药物榜首(92.4%), 而雷尼替丁、胶态铋、尼扎替丁、硫糖铝、法莫替丁、大剂量抗酸剂、甲氰咪胍、哌氮吡平、前列腺素等其他抗PUD药物都在80%以下。

2. 溃疡愈合速度、症状缓解速度都超过 H_2 受体拮抗剂。

3. 对 H_2 受体拮抗剂无效的顽固性溃疡, 奥美拉唑也有较好疗效。

4. 用奥美拉唑治疗溃疡时, 吸烟、使用非甾类药物、溃疡面较大以及HP的存在等因素的不利作用大大减弱。

除奥美拉唑外, 已经上市的PPIs还有日本武田公司的兰索拉唑(Lansoprazole), 还有一些新一代的PPIs如Byk guide W公司的Pantoprazole正在临床试验中。

这些一线抗PUD药物各具优点, 临床上均有较好疗效, 但一个共同的不足是治疗后PUD复发率较高, 很难彻底治愈。这表明单

纯制酸、保护粘膜不能解决全部PUD病因, 未根除HP可能是造成溃疡复发的隐患之一。

三、PUD的抗HP治疗

为了解决溃疡的复发, 人们提出了各种根治HP的方案, 包括单一药物治疗, 二联疗法和三联疗法, 最有效的是三联疗法。

三联疗法是由铋剂(胶态次枸橼酸铋或次水杨酸铋)加甲硝唑、四环素(或羟氨苄青霉素)组成, 并认为铋剂是根除HP的核心药物, 与甲硝唑、四环素(或羟氨苄青霉素)是最好的配伍^[5]。1990年第九届胃肠病大会专题工作组推荐了一个2周治疗方案即用胶态次枸橼酸铋 120mg, q.i.d; 甲硝唑 400mg, t.i.d; 羟氨苄青霉素 500mg, q.i.d。三联疗法可以使HP根除率达到80~90%^[6,7]。

尽管三联疗法具有很高的HP根除率, 但也存在很明显的缺点, 其根除作用受到许多因素的影响。首先是三个药物联合应用大大增加了不良反应发生率^[3], 且反应较重, 病人耐受性差^[2,7]。其次是HP抗药性的问题。甲硝唑在三联疗法的疗效中不可缺少^[8], 但已经发现了抗药HP菌株^[5,9~10], 结果导致三联疗法在某些病例中失败^[11]。再次是病人依从性的问题, 这已成为三联疗法中的突出问题^[8], 不能定时定量服药是导致HP根除率低的最重要原因。当服药量不足指定量的60%时, HP根除率可从95%降到69%($P < 0.01$)^[8]。造成病人依从性差的原因有服药量大、疗程长、治疗方案复杂以及不良反应大^[8]。

鉴于抗酸剂治疗溃疡易复发而三联疗法又不易实施, 国内外研究人员已经把焦点转移到抗酸制剂和抗生素合用的问题上来了。由于质子泵抑制剂与 H_2 受体拮抗剂相比具有显著的优点, 因此开展得最多的是质子泵抑制剂与抗生素合用的研究。

四、质子泵抑制剂和抗生素合用治疗PUD

从“无酸, 无溃疡”和“无HP, 无溃疡”的

PUD病因学观点出发,质子泵抑制剂与抗生素合用该是一种最佳组合。有许多研究已经证实这种组合的优越性。这种联合疗法又可分成多种方案,包括质子泵抑制剂和一种抗生素、和两种抗生素以及和三联疗法合用。而质子泵抑制剂和抗生素也具有选择余地。

1. 质子泵抑制剂和一种抗生素联合应用 包括庆大霉素、甲红霉素 (Clarithromycin)、苯氧甲基青霉素和羟氨苄青霉素。

1.1 奥美拉唑与庆大霉素合用 陈中和^[12]将经内镜诊断有HP感染的DU病人分成三组, I组(n=25),服奥美拉唑20mg, q.d; II组(n=23),服庆大霉素4万u, t.i.d; III组(n=36),服奥美拉唑20mg, q.d+庆大霉素4万u, t.i.d, 治疗2周。在疗程末(3d内)和14d复查愈合率: I组为72%和88%, II组为61%和78%, III组为92%和100%。4周HP清除率分别为52%, 65%和83%, 治疗中未见不良反应, 认为可首选联合用药。

1.2 奥美拉唑与甲红霉素合用 在第六届胃十二指肠病理学和HP专题讨论会上, Cayla等^[13]报告用下列方案治疗2周后的根除率: I组(n=27), 奥美拉唑40mg, q.d+安慰剂; II组(n=22), 奥美拉唑40mg, q.d+甲红霉素500mg, t.i.d。两组根除率分别为7.4%(2/27)和72.7%(16/22)。

1.3 奥美拉唑和苯氧甲基青霉素合用 Rune SJ等^[14]进行了一项随机双盲试验, 活动性PUD病人服奥美拉唑40mg, q.d, 4周。从第二周开始, 把病人随机分成两组, 分别加服苯氧甲基青霉素(2.4, b.i.d) 和安慰剂, 持续14周。结果, 治疗期间, 溃疡复发率分别为9%和50%($P < 0.01$), HP阴性率分别为53%和14%。

1.4 奥美拉唑和羟氨苄青霉素合用 有关这种方案的研究最多, 因为它具有很好的疗效。

1.4.1 与三联疗法疗效比较 德国 Labenz J等^[15]进行了一次对比实验, 取得了

令人鼓舞的效果。活动性DU病人随机分成两组, 甲组服奥美拉唑20mg, b.i.d+羟氨苄青霉素悬液500mg, q.i.d; 乙组用次水杨酸铋600mg, t.i.d+甲硝唑400mg, t.i.d+四环素500mg, t.i.d+雷尼替丁300mg, q.d。治疗2周后, 全部改用雷尼替丁300mg, q.d, 持续治疗4周。结果HP根除率甲组为79%, 乙组84%, 差别不显著。6周后溃疡愈合率甲组100%, 乙组只有79%。另外, 疼痛完全消失的平均时间甲组1天, 乙组6天, 轻度不良反应率甲组明显低于乙组(16%: 63%), 两组均未出现严重不良反应。这项研究显示羟氨苄青霉素+奥美拉唑治疗与HP感染有关的活动性DU的效果与三联疗法+雷尼替丁相同, 而且更安全, 疼痛缓解和治愈更快, 而且在德国这两种治疗方案费用相等。因此推荐甲种方案用于与HP感染有关的PUD根除治疗。

1.4.2 与奥美拉唑单用疗效比较 Bayerderff E^[16]的研究结果提示: 奥美拉唑单用组和奥美拉唑+羟氨苄青霉素组的HP根除率分别为0%和82%, 溃疡治愈率为96%和100%, 复发率为6%和9%。认为联合疗法有效又易耐受。

1.4.3 疗效与剂量、疗程的关系 Labenz J等^[17]将180例HP阳性溃疡病及重度功能性消化不良患者分五组进行研究。I组(n=35): 奥美拉唑40mg, q.d+羟氨苄青霉素悬液500mg, q.i.d, 1周。II组(n=50): 奥美拉唑40mg, b.i.d+羟氨苄青霉素500mg, q.i.d, 1周。III组(n=62): 奥美拉唑20mg, b.i.d+羟氨苄青霉素500mg, q.i.d, 2周。IV组(n=22): 奥美拉唑20mg, b.i.d, 2周, 从第8天起加服羟氨苄青霉素500mg, q.i.d, 至第14天。V组(n=11): 奥美拉唑20mg, b.i.d, 2周。检查结果, 各组HP根除率依次为61.3%, 61.7%、82.8%、23.6%、0%。讨论认为: 在治疗1周方案中, 奥美拉唑每日40mg和80mg的HP根除率

相似,提示每日服奥美拉唑 40mg 来抑酸足以适宜羟氨苄青霉素治疗HP 感染。将奥美拉唑和羟氨苄青霉素疗程延长至2周时HP根除率升到 82.8%。而在奥美拉唑每日 40mg 连服 14 天的疗程中,第 8 天加服羟氨苄青霉素时,其 HP 根除率却降为 28.6%,提示先给予奥美拉唑会降低细菌对羟氨苄青霉素的敏感性。

Bayererffer E等^[18]进行了一次大剂量奥美拉唑与羟氨苄青霉素联用根除HP试验。将DU病人随机分为甲、乙组:甲组给予奥美拉唑 40mg, b.i.d, 10天后减为 20mg 早上服,持续 6 周;乙组奥美拉唑 40mg, b.i.d + 羟氨苄青霉素 1000mg, b.i.d, 10天后改用奥美拉唑 20mg 早上服,疗程同甲。结果两组的 6 周治愈率分别是 96% 和 100%, 6 周时HP清除率为 27% 和 35% ($P < 0.01$), HP根除率分别为 0% 和 82% ($P < 0.01$)。作者认为短程大剂量奥美拉唑加羟氨苄青霉素治疗方案具有HP根除率及溃疡治愈率高的优点,不良反应很少,今后可能成为一种新的耐受性较好的治疗方案。但其他人用大剂量疗法并未取得令人满意的结果。他们在第一周给病人服奥美拉唑 80mg, q.d + 羟氨苄青霉素糖浆 500mg, t.i.d。第二周改用每天 40mg 奥美拉唑。结果溃疡愈合率 30%, 在治愈病人中HP根除率 50%, 而持续溃疡病人中HP根除率只有 33%。结果表明短程大剂量奥美拉唑和羟氨苄青霉素合用的疗法溃疡治愈率低,而且HP根除率低^[19]。所以,目前关于短程大剂量奥美拉唑与羟氨苄青霉素合用的疗效问题尚有待于进一步探讨。

质子泵抑制剂和一种抗生素合用为根除与HP感染有关的PUD提供了一个有前途的新方案^[6]。尤其是奥美拉唑与羟氨苄青霉素合用不仅治愈快,HP根除率高,不良反应少,而且病人依从性好,溃疡复发率低,可以取代三联疗法作一线用药^[8]。

2. 质子泵抑制剂与两种抗生素联合应

用

2.1 奥美拉唑 + 甲红霉素 + 他咪唑 (Timidazole) 意大利 Bologan 大学研究人员在每周一个疗程中,用甲红霉素 250mg, b.i.d + 奥美拉唑 20mg, q.d + 他咪唑 500mg, b.i.d, 给 26 名 HP 感染患者,证明全部具有杀灭这种微生物的作用,认为含有甲红霉素的治疗方案是杀灭HP最有前途的方法^[20]。

2.2 兰索拉唑 + 羟氨苄青霉素 + 他咪唑 Korwin 等^[21]报告,在 23 名胃 HP 感染病人中,采用兰索拉唑一日 30mg + 羟氨苄青霉素一日 2g + 他咪唑一日 1.5g 合并疗法治疗 2 周,8 名病人中有 6 人 HP 得到根除,而采用兰索拉唑加羟氨苄青霉素双重疗法治的 8 人中只根除 2 例,而单用兰索拉唑的 7 名病人中无一例根除。

2.3 兰索拉唑 + 罗红霉素 (roxithromycin) + 甲硝唑 文献报告这种方案的 DU 根治率为 80%^[13]

有人进行了各种方案间的比较研究,根除结果如下^[13]:

3. 质子泵抑制剂和三联疗法联合应用·有人称这种方案为四联疗法。Tucci A等^[22]就此提出了一个治疗HP感染的一天疗法。方法:奥美拉唑 40mg + 次水杨酸铋 240mg, q.i.d + 羟氨苄青霉素悬液 2000mg, q.i.d + 甲硝唑 500mg, q.i.d。结果HP根除率为 72%。认为大剂量的羟氨苄青霉素 + 甲硝唑 + 铋剂 + 奥美拉唑是一种疗程短、能迅速奏效的根治HP感染的方法。

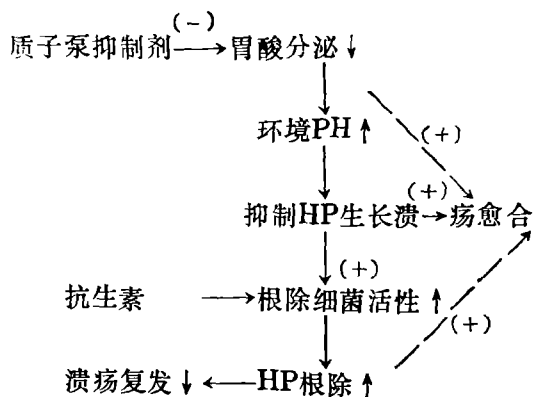
鉴于甲硝唑耐药菌株的出现,有人提出给甲硝唑耐药菌株感染的PUD病人每天服 40mg 奥美拉唑 + 羟氨苄青霉素 500mg, q.i.d, 2 周。第一周加服胶态次枸橼酸铋 120mg, q.i.d, 第二周改与环丙沙星 750mg, b.i.d 合用,结果根除率 71%。最后证明这个类似四联疗法方案对甲硝唑耐药菌株有效而且能很好耐受^[23]。

质子泵抑制剂与抗生素合用的方案很

※	用药方案	病人数	根除率
	奥美拉唑(60mg/日)+羟氨苄青霉素 (2g/日)	8	50%(4/8)
	奥美拉唑(60mg/日)+甲红霉素 (500mg,t.i.d)	8	50%(4/8)
	奥美拉唑(60mg/日)+羟氨苄青霉素 (2g/日)+他咪唑(1g/日)	6	67%(4/6)
	奥美拉唑(60mg/日)+羟氨苄青霉素 (2g/日)+甲红霉素(500mg,t.i.d)	11	91%(10/11)

多,但取得良好良效的机理却是一致的。目前认为与下列因素有关:奥美拉唑等虽不具根除HP作用,但由于强大的抑酸作用,造成胃内高PH环境,不利于HP的生长,起到抑菌作用,从而增强了抗生素的杀菌活性,^[12,17,24~28]发挥了协同作用。由于抗生素根除或抑制了HP,减轻了对胃肠粘膜的损害,增强其屏障功能,有利溃疡愈合和防止复发。

现将联合疗法的协同作用机理总结如下图:



注:(+)表示增强作用,(-)表示抑制作用,↑表示增加,↓表示减少。

五、小结

质子泵抑制剂与抗生素合用,既抑酸又抗HP,而且相互协同,消除了PUD形成的两个最主要因素和目前认为复发的因素,因而有利于溃疡愈合和防止溃疡复发。结合国内外大量文献,这种联合疗法与以往其他药物治疗法相比具有以下明显的优点:

1. 溃疡治愈率高。
2. HP根除率高。
3. 溃疡复发率低。
4. 减少了细菌对某些抗生素的耐药性。
5. 服药量少,方案简单,不良反应少且轻微,病人依从性好。

由以上几点可以看出,这种联合疗法具有十分光明的前途。相信随着溃疡形成的病因学机制的进一步探索和治疗学上的长期全面的考察,这种疗法将被应用于临床成为一线治疗手段。

注:HP清除是指用药时HP转阴性,但停药后可以在短期内转回阳性;HP根除是指停药后1个月经细菌学和组织学检测HP呈阴性。

参考文献

- [1] 周殿元.新医学,1991,22(9):453
- [2] 王景平,贝廉.北京医学,1993,15(2):102
- [3] Rune SJ, Justesen T, Hansen JM, et al. Scand J Gastroenterology. 1993,28(5):438
- [4] 李增烈.实用内科杂志,1993,13(7):394
- [5] 徐新猷,付敏.临床医学,1994,14(1):21
- [6] 郑芝田.实用内科杂志,1993,13(7):387
- [7] Wagner S, Gebel M, Manns M. Z Gastroenerol, 1993, 31(7-8):459
- [8] Malfertheiner P. Scand J Gastroenterol, 1993, 196(suppl): 34
- [9] Graham DY, Lew GM, Ramirez FC, et al. Aliment Pharmacol Ther, 1993, 7(1):111

- [10] Tucci A, Vardi O., Corinaldesi R, et al. *Ital J Gastroenterol*, 1993, 25 (2):65
- [11] Logan RPH. *Lancet*, 1991, 338(8777): 1249
- [12] 陈中和. *新药与临床*, 1994, 13(1):29
- [13] *Scrip*, 1993, (1861):23
- [14] Rune SJ, Justesen T, Hansen JM, et al. *Scand J Gastroenterol*, 1993, 28(5):438
- [15] Labenz J, Gyenes E, Ruhl GH, et al. *Gut*, 1993, 34(9):1137
- [16] Bayerdorffer E, Mannes GA, Sommer A, et al. *Scand J Gastroenterol*, 1993, 193 (suppl):19
- [17] Labenz J, Gyens E, Ruhl GH, et al. *Am J Gastroenterol*, 1993, 88(4):491
- [18] Bayerdorffer E, Mannes GA, Sommer A, et al. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1992, (4):697
- [19] Collins R, Beattie S, Xia HX, et al. *Aliment pharmacol Ther*, 1993, 7(3): 313
- [20] *Scrip*, 1993, (1829):29
- [21] *Scrip*, 1992, (1762):19
- [22] Tucci A, Corinaldesi R, Stanghellini V, et al. *Pig Dis Sci*, 1993, 38(9):1670
- [23] Logan RP, Gummett PA, Misiewicz JJ, et al. *Aliment Pharmacol Ther*, 1993, 7(2):149
- [24] 吴旭升, 丘金全, 吴汉鑫等. *广州医药*, 1991, (4):16
- [25] Yokoya Y, Ikeda F, Mine Y. *Kansenshogak Zasshi*, 1993, 67(9):803
- [26] Nagata K, Satoh H, Iwahi T, et al. *Antimicrob Agents chemother*, 1993, 37 (4):769

西米替丁上市后安全性监测——10年死亡率报告

陈征宇 徐军致 节译 张钧 校

对格拉斯哥(Glasgow)诺丁汉(Nottin-gham)牛津(Oxford)和朴次茅斯(Portsmouth)四个中心进行了调查。在1977—1980年间共有9928名服用西米替丁的病人通过由处方定价局(Prescription Pricing Bureau)或药师提供的处方复印件获得鉴定。在随访的第一年末,原来同组中的存活者在Southport和爱丁堡(Edinburgh)的国家卫生服务中心注册。经编码附有基本死因(UCD)的死亡证明复印件通常在死后6个月内送到牛津监测中心。诺丁汉等其他三个中心可收到非专科医生提供的死亡病人的病历档案。同时,所有的中心在需要时可获得住院记录和验尸报告。关于死亡对象药物使用情报是向

非专科医生问询调查证实的,他们负责照顾存活人群10%样本,目的是为了得到西米替丁、雷尼替丁以及在1987年中用于治疗消化不良的一些其他药物的一般典型的简单评价法。

死亡率根据性别,年龄,基本死因,研究年限来检验。预计死亡数是从1979—1987年人口普查办公室(OPCS)对英格兰和威尔士死亡统计中估计得到的。1984年,OPCS采用了测定基本死因标准的变动因素,减少了因支气管肺炎和一些其他非特异性疾病的死亡数,但也增加了一些其他疾病例如内分泌疾病,精神紊乱和肌与骨骼疾病的死亡数:1985年,OPCS公布了与死亡证明上提到的