

泮托拉唑四联5 d疗法与7 d疗法随机对照研究

魏红, 杨桂彬, 胡伏莲, 牟方宏, 崔梅花

魏红, 杨桂彬, 牟方宏, 崔梅花, 北京大学航天临床医学院消化科 北京市 100049

胡伏莲, 北京大学第一医院消化科 北京市 100034

通讯作者: 胡伏莲, 100034, 北京市西城区西什库大街8号, 北京大学第一医院消化科. hufli@263.net

电话: 010-88200923

收稿日期: 2007-05-14 修回日期: 2007-10-11

A randomized controlled study of 5- and 7-d pantoprazole quadruple regimens for *Helicobacter pylori* eradication

Hong Wei, Gui-Bin Yang, Fu-Lian Hu, Fang-Hong Mu, Mei-Hua Cui

Hong Wei, Gui-Bin Yang, Fang-Hong Mu, Mei-Hua Cui, Department of Gastroenterology, Aerospace Clinical Medical School of Beijing University, Beijing 100049, China

Fu-Lian Hu, Department of Gastroenterology, First Hospital of Beijing University, Beijing 100034, China

Correspondence to: Professor Fu-Lian Hu, Department of Gastroenterology, First Hospital of Beijing University, 8 Xishiku Street, Beijing 100034, China. hufli@263.net

Received: 2007-05-14 Revised: 2007-10-11

Abstract

AIM: To compare the efficacy and tolerability of 5- and 7-days therapy with a new pantoprazole quadruple regimen for eradicating *Helicobacter pylori* infection and relieving symptoms.

METHODS: A total of 70 patients were recruited, 34 in the 5-days and 36 group in the 7-days group. Patients with *H pylori*-positive peptic ulcer disease, as well as gastritis were randomized to receive pantoprazole 40 mg, clarithromycin 250 mg, amoxicillin 1.0 g, and bismuth potassium citrate 220 mg twice daily for 5 or 7 days. *H pylori* status was determined by urease test, histology, culture and ¹³C-urea breath test. Eradication of *H pylori* and symptomatic relief were determined at week 4.

RESULTS: Thirty-three patients in the 5-days and 34 in the 7-days group finished treatment. Intention-to-treat eradication rate was 82.4% and 83.3% ($P = 0.91$), and per protocol eradication rate was 84.8% and 88.2% ($P = 0.68$) in the 5- and

7-days group, respectively. Intention-to-treat pain relief rate was 69.2% and 83.9% ($P = 0.18$) and per protocol rate was 72.0% and 89.7% ($P = 0.10$) in the 5- and 7-days group, respectively. No severe side-effects were found in either group.

CONCLUSION: The 5-days quadruple regimen with pantoprazole, clarithromycin, amoxicillin and bismuth potassium citrate achieved a high *H pylori* eradication and a high pain relief rate, and may be used as first-line therapy for *H pylori* eradication.

Key Words: *Helicobacter pylori*; Quadruple regimen; Pantoprazole

Wei H, Yang GB, Hu FL, Mu FH, Cui MH. A randomized controlled study of 5- and 7-d pantoprazole quadruple regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2007; 15(30): 3241-3244

摘要

目的: 比较泮妥拉唑四联5 d疗法和7 d疗法的 *H pylori*根除率和症状缓解率。

方法: *H pylori*阳性的胃炎、胃溃疡或十二指肠患者70例随机接受5 d(34例)或7 d(36例)泮妥拉唑四联疗法: 泮妥拉唑40 mg、克拉霉素250 mg、阿莫西林1.0 g和胶体枸橼酸铋钾220 mg, 均为2次/d。根除治疗后第4周复查 *H pylori* 是否根除, 了解症状缓解情况。

结果: 5 d组 *H pylori*根除率为84.8%(PP)和82.4%(ITT), 7 d组 *H pylori*根除率为88.2%(PP)和83.3%(ITT), 5 d组疼痛缓解率为72.0%(PP)和69.2%(ITT), 7 d组疼痛缓解率为83.9%(ITT)和89.7%(PP)。按PP及ITT组群分析, 两组方案 *H pylori*根除率及疼痛缓解率无明显差异, 两组患者均未出现严重不良反应。

结论: 泮妥拉唑四联5 d疗法可以获得较高的 *H pylori*根除率和疼痛缓解率, 可以作为 *H pylori*根除治疗的一线治疗方案。

关键词: 幽门螺杆菌; 四联疗法; 泮妥拉唑

魏红, 杨桂彬, 胡伏莲, 牟方宏, 崔梅花. 泮托拉唑四联

背景资料

随着 *H pylori*对抗生素耐药的增加, PPI三联根除率有减低的趋势。选择有效的一线治疗方案以提高初治成功率是预防 *H pylori*产生耐药的关键。四联疗法不良反应发生率、依从性低, 限制了其作为一线方案广泛应用。缩短疗程是减少不良反应发生率、提高治疗依从性的重要手段。

应用要点
本文提示泮托拉唑四联5 d疗法可以获得和四联7 d疗法同样满意的 *H pylori*根除率和疼痛缓解率, 可以作为根除 *H pylori* 治疗的一线治疗方案

5 d疗法与7 d疗法随机对照研究. 世界华人消化杂志 2007;15(30):3241-3244
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/15/3241.asp>

0 引言

幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H pylori*)感染与慢性胃炎、消化性溃疡、MALT淋巴瘤及胃癌等上胃肠道疾病, 以及不明原因的缺铁性贫血、特发性血小板减少性紫癜等胃肠外疾病有密切关系. *H pylori*的根除成为治疗这些疾病的重要方面. 在过去的20多年中, 随着对*H pylori*研究的不断深入, 幽门螺杆菌根除治疗也取得了很大进展. 尽管如此, 根除治疗失败仍然是一个严重的问题. 在传统三联疗法的基础上加用质子泵抑制剂组成的四联疗法常被用作二线治疗方案. 不良反应发生率高、依从性低, 限制了四联疗法作为一线方案广泛应用. 缩短疗程是减少不良反应的发生率, 提高治疗依从性的重要手段. 本研究通过比较5 d和7 d四联疗法*H pylori*根除率、症状缓解率和不良反应发生率, 探讨泮妥拉唑四联5 d疗法是否可以作为*H pylori*根除治疗的一线治疗方案.

1 材料和方法

1.1 材料 2003-2006年间, 部分因上消化道症状经胃镜检查证实为*H pylori*阳性的重度胃炎(包括糜烂、萎缩、不典型增生、肠化)、胃溃疡和十二指肠溃疡, 年龄在15-80岁之间的患者纳入本研究. 排除标准: 溃疡病合并活动性溃疡出血、穿孔或幽门梗阻, 有上消化道手术史(溃疡穿孔修补术后除外), 恶性肿瘤, 对有关药物过敏, 治疗前4 wk内用过铋剂、抗生素, 治疗前4 wk内规律服用NSAIDs, 治疗前2 wk内规律用过PPI或H₂受体拮抗剂, 伴有重要器官功能不全; 妊娠期或哺乳期. 所有患者在纳入本研究时均签署知情同意书. 入选的患者随机分入四联疗法5 d组和四联疗法7 d组.

1.2 方法

1.2.1 *H pylori*检测方法 快速尿素酶试验, 组织学银染, *H pylori*培养, 13C-尿素酶呼气试验(13C-UBT). 前3项中有两项阳性或第4项阳性者为*H pylori*感染, 复查时前3项均为阴性或第4项阴性者为*H pylori*根除.

1.2.2 药物治疗方法和随访 每个患者被随机纳入5 d疗程组和7 d疗程组, 接受以下方案治疗: 泮妥拉唑(德国百克顿药厂)40 mg, 胶体枸橼酸铋

钾(丽珠集团丽珠制药厂)220 mg, 克拉霉素(美国雅培制药有限公司)250 mg, 阿莫西林(香港联邦制药有限公司)1000 mg, 均为2次/d, 疗程5 d或7 d. 疗程结束4 wk后患者复诊, 报告症状缓解和副作用发生情况, 做胃镜检查或13C呼气试验. 在做胃镜检查时取一块胃窦部标本做尿素酶试验, 一块胃窦标本和一块胃体标本做组织学检查, 一块胃窦标本和一块胃体标本做*H pylori*培养. 部分患者做13C呼气试验. 前3项均为阴性或第3项阴性者为*H pylori*根除.

1.2.3 疗效判断标准 症状评定标准: 初诊及两次复诊时, 记录患者胃肠道症状的程度及频度. 症状程度划分为: 无症状(0级); 轻度(I级), 可以感觉到有症状, 但易于接受; 中度(II级), 明显的不适, 足以干扰正常活动; 重度(III级), 不能从事正常活动. 症状频度分为: 偶发, 不是每天都发生, 每次持续数分钟缓解; 常发, 每日发生, 每次持续数分钟缓解; 频发, 每日反复发作, 每次持续数小时. 症状缓解标准: 治疗后胃肠道症状(疼痛、腹胀、反酸、胸前区烧灼感等)消失或症状的程度(或频度)减轻1级以上(含1级)认为症状缓解. 不良反应发生情况: 治疗期间发生任何不良反应均予记录, 并评价描述以下特征: 类型、发生时间、频率、持续时间、严重程度、采取的措施、结果、与试验治疗的关系等.

统计学处理 统计分析包括符合方案(per protocol)群组分析和意向治疗(intention-to-treat)群组分析. 符合方案群组只包括完成了胃镜检查和*H pylori*检测, 并且至少完成了75%治疗的患者. 意向治疗群组包括随机纳入本试验, 并且至少服用一次药物的患者. 失访的患者认为是没有治愈. *H pylori*根除率和症状缓解率用 χ^2 检验及确切概率法进行统计分析. $P < 0.05$ 有统计学意义.

2 结果

2.1 患者情况 经胃镜诊断的*H pylori*阳性胃炎和消化性溃疡患者73例, 平均年龄 49.4 ± 13.1 (17-83)岁, 病程1 mo-20年不等, 随机分入泮妥拉唑四联5 d疗程组和泮妥拉唑四联7 d疗程组. 两组病例在年龄、性别、病程、病情严重程度以及烟酒嗜好上都有可比性(表1). 以上患者资料都包含在意向治疗群组分析中. 7 d组有2个患者因失访排除在符合方案群组之外, 5 d组有1个患者因失访排除在符合方案群组之外.

2.2 *H pylori*根除率和症状缓解率 各组*H pylori*根

表 1 患者一般资料

分组	n	平均年龄(岁)	男:女	吸烟(%)	喝酒(%)	病程(年)	上腹痛
四联5 d组	34	50.2 ± 13.4	18/16	19.0	23.5	9.4 ± 8.3	26
四联7 d组	36	48.4 ± 12.7	19/15	22.9	26.5	8.3 ± 9.7	31

同行评价
本文选题密切结合临床, 方法正确, 资料可靠, 有较强的实用价值和意义。

表 2 两种治疗方案的 *H pylori* 根除率和症状缓解率

分组	四联5 d组	四联7 d组	P
ITT			
<i>H pylori</i> 根除(%)	82.4(28/34)	83.3(30/36)	0.91
疼痛缓解(%)	69.2(18/26)	83.9(26/31)	0.18
PP			
<i>H pylori</i> 根除(%)	84.8(28/33)	88.2(30/34)	0.68
疼痛缓解(%)	72.0(18/25)	89.7(26/29)	0.1

除率和症状缓解率见表2。按意向治疗群组(ITT)分析, 5 d疗法 *H pylori* 根除率与7 d疗法的根除率无明显差异($P = 0.91$), 但是按PP群组分析, 5 d疗法 *H pylori* 根除率与7 d疗法的根除率($P = 0.68$)无明显差异。无论按ITT群组分析($P = 0.18$)还是按符合方案群组(PP)PP分析($P = 0.10$), 5 d疗法获得的疼痛缓解率与7 d疗法的疼痛缓解率均无明显差异。

2.3 不良反应发生情况 本研究中仅少数患者有恶心头晕。四联5 d组出现恶心2例(2/33, 6.1%), 四联7 d组出现恶心3例(3/34, 8.8%), 两组无统计学差异($P > 0.05$)。另外四联7 d组出现头晕2例(2/34, 5.9%)。不良反应均轻微, 不需特殊处理, 未影响治疗, 服药期间或疗程结束停药后自行消失。

3 讨论

H pylori 根除治疗是治疗慢性胃炎、消化性溃疡、MALT淋巴等上胃肠道疾病, 以及不明原因的缺铁性贫血、特发性血小板减少性紫癜等胃肠外疾病的重要方面。目前最广泛推荐使用的一线根除治疗方案是PPI三联, 即联合应用质子泵抑制剂(PPI)和两种抗生素, 抗生素一般从克拉霉素、甲硝唑和阿莫西林中选择两种^[1-3]。早期研究中该方案有很高的根除率^[4-6], 但是近年来该方案在世界范围内根除率有所下降, 个别研究甚至低于80%^[7-11]。对抗生素耐药增加是造成PPI短程三联疗法根除率下降的最重要原因^[12-13], 其中甲硝唑耐药^[14-15]和克拉霉素耐药^[16-18]情况尤为严重, 阿莫西林耐药相对少见。*H pylori* 对克拉霉素和甲硝唑耐药都是基因点突变所致^[19], 反复治

疗失败是 *H pylori* 产生耐药最重要的原因^[20], 因此选择有效的一线治疗方案以提高初治成功率是预防 *H pylori* 产生耐药的关键。

传统四联疗法根除率可以达到90%以上, 但是很少用于一线治疗, 多用于三联方案根除治疗失败后的补救治疗。传统四联疗法不能广泛应用的一个重要原因是该方案治疗复杂, 不良反应发生率高, 造成该方案依从性差。通常的四联疗法疗程要7-14 d, 12 h服用一次PPI, 8 h服用一次甲硝唑, 6 h服用一次四环素和铋剂。如果将四联疗法用于初治患者的 *H pylori* 根除治疗, 则不必选用副作用大、半衰期短的四环素, 完全可以采用铋剂联合应用目前疗效最好的三联疗法PPI+克拉霉素+阿莫西林, 以获取最大的疗效。相对于补救治疗中使用的四联疗法, 这个方案选用了发展中国家耐药问题较轻的克拉霉素, 避免使用在发展中国家耐药问题最为严重的甲硝唑, 没有选用体内代谢很快、副作用较严重的四环素。所有药物均可1 d两次服用, 治疗更简单。但是目前有关这个方案的研究还较少。

近年来有几个关于7 d以下疗程的四联疗法的临床研究, 使我们对四联疗法的疗程与疗效的关系也有了初步的了解。有研究显示1 d疗法和2 d疗法疗效很差^[21-23]。还有研究报告4 d疗法疗效与7 d疗法相同, 但费用明显减少, 是效价比较好的方案^[24-25]。我们在以往的研究中采用PPI、铋剂、克拉霉素和阿莫西林组成的四联疗法对 *H pylori* 阳性的患者进行疗程为4 d和7 d的根除治疗。结果显示4 d疗法 *H pylori* 根除率明显低于7 d疗法的根除率^[26], 与De et al的研究结果^[16-17]不一致, 考虑可能因为前述研究进行的较早。近年来随着 *H pylori* 耐药菌株的增加, 各根除 *H pylori* 方案根除率都有明显降低的趋势。另外, 我们的研究中纳入较多的慢性胃炎和胃溃疡的患者, 有文献报道在这些患者中的 *H pylori* 根除率低于十二指肠溃疡患者。有关5 d疗法的研究尚未见报道。在本研究中无论按照PP及ITT分析, 5 d疗法与7 d疗法 *H pylori* 根除率及疼痛缓解率均无明显差异。结合我们以前的研究, 本研究提示5 d是该方案能够保证疗效的最短疗程。

本研究中两组患者不良反应发生轻微,不需特殊处理,可自行缓解,患者依从性好。5 d疗法组不良反应发生率较7 d疗法组稍低,但是病例较少,无统计学意义。我们的研究提示泮托拉唑四联5 d疗法可以获得和四联7 d疗法同样满意的*H pylori*根除率和疼痛缓解率,可以作为根除*H pylori*治疗的一线治疗方案。

4 参考文献

- 1 张万岱, 萧树东, 胡伏莲. 对幽门螺杆菌若干问题的共识意见(2003·中国). 中华医学杂志 2004; 84: 522-523
- 2 Chey WD, Wong BC. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1808-1825
- 3 Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007; 56: 772-781
- 4 Bazzoli F. Italian omeprazole triple therapy--a 1-week regimen. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996; 215: 118
- 5 Lind T, Veldhuyzen van Zanten S, Unge P, Spiller R, Bayerdorffer E, O'Morain C, Bardhan KD, Bradette M, Chiba N, Wrangstadh M, Cederberg C, Idstrom JP. Eradication of *Helicobacter pylori* using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: the MACH I Study. *Helicobacter* 1996; 1: 138-144
- 6 Lind T, Megraud F, Unge P, Bayerdorffer E, O'morain C, Spiller R, Veldhuyzen Van Zanten S, Bardhan KD, Hellblom M, Wrangstadh M, Zeijlon L, Cederberg C. The MACH2 study: role of omeprazole in eradication of *Helicobacter pylori* with 1-week triple therapies. *Gastroenterology* 1999; 116: 248-253
- 7 Katelaris PH, Forbes GM, Talley NJ, Crotty B. A randomized comparison of quadruple and triple therapies for *Helicobacter pylori* eradication: The QUADRATE Study. *Gastroenterology* 2002; 123: 1763-1769
- 8 Gene E, Calvet X, Azagra R, Gisbert JP. Triple vs quadruple therapy for treating *Helicobacter pylori* infection: an updated meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 543-544
- 9 Vakil N, Lanza F, Schwartz H, Barth J. Seven-day therapy for *Helicobacter pylori* in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 99-107
- 10 Cardenas VM, Graham DY, El-Zimaity HM, Opekun AR, Campos A, Chavez A, Guerrero L. Rabeprazole containing triple therapy to eradicate *Helicobacter pylori* infection on the Texas-Mexican border. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 295-301
- 11 Bochenek WJ, Peters S, Fraga PD, Wang W, Mack ME, Osato MS, El-Zimaity HM, Davis KD, Graham DY. Eradication of *Helicobacter pylori* by 7-day triple-therapy regimens combining pantoprazole with clarithromycin, metronidazole, or amoxicillin in patients with peptic ulcer disease: results of two double-blind, randomized studies. *Helicobacter* 2003; 8: 626-642
- 12 胡伏莲. 重视幽门螺杆菌耐药菌株的研究. 胃肠病学 2006; 11: 385-387
- 13 胡伏莲, 周殿元. 幽门螺杆菌感染的基础与临床. 修订版. 北京: 中国科学技术出版社, 2002: 351-359
- 14 Ling TK, Cheng AF, Sung JJ, Yiu PY, Chung SS. An increase in *Helicobacter pylori* strains resistant to metronidazole: a five-year study. *Helicobacter* 1996; 1: 57-61
- 15 van der Wouden EJ, van Zwet AA, Vosmaer GD, Oom JA, de Jong A, Kleibeuker JH. Rapid increase in the prevalence of metronidazole-resistant *Helicobacter pylori* in the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 1997; 3: 385-389
- 16 Tankovic J, Lamarque D, Lascols C, Soussy CJ, Delchier JC. Impact of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin on the efficacy of the omeprazole-amoxicillin-clarithromycin therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 707-713
- 17 Ducons JA, Santolaria S, Guirao R, Ferrero M, Montoro M, Gomollon F. Impact of clarithromycin resistance on the effectiveness of a regimen for *Helicobacter pylori*: a prospective study of 1-week lansoprazole, amoxycillin and clarithromycin in active peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 775-780
- 18 Lee JH, Shin JH, Roe IH, Sohn SG, Lee JH, Kang GH, Lee HK, Jeong BC, Lee SH. Impact of clarithromycin resistance on eradication of *Helicobacter pylori* in infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1600-1603
- 19 郑小丽, 胡伏莲, 王蔚虹. 幽门螺杆菌对甲硝唑和克拉霉素耐药的分子机制. 中华医学杂志 2001; 81: 1211-1213
- 20 成虹, 胡伏莲, 李江. 幽门螺杆菌耐药性对其根除治疗影响的研究. 中华医学杂志 2006; 86: 2679-2682
- 21 de Boer WA, van Etten RJ, Coremans A, Schneeberger PM. Two-day 'weekend' lansoprazole-quadruple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 77-81
- 22 Tucci A, Poli L, Tosetti C, Biasco G, Grigioni W, Varoli O, Mazzoni C, Paparo GF, Stanghellini V, Caletti G. Reversal of fundic atrophy after eradication of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1425-1431
- 23 Calvet X, Garcia N, Campo R, Brullet E, Comet R, Navarro M. Two-day quadruple therapy for cure of *Helicobacter pylori* infection: a comparative, randomized trial. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 932-934
- 24 de Boer WA, van Etten RJ, Schade RW, Ouwehand ME, Schneeberger PM, Tytgat GN. 4-day lansoprazole quadruple therapy: a highly effective cure for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1778-1782
- 25 de Boer SY, Siem TH. Four-day quadruple therapy as a routine treatment for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 1119-1121
- 26 李晓宇, 魏虹, 胡伏莲. 泮托拉唑四联4d与7d疗法随机对照研究. 中国新药杂志 2004; 13: 448-451

编辑 程剑侠 电编 何基才