

阿莫西林联合雷贝拉唑在NSAIDs相关性溃疡治疗中的作用

苗凤英, 李彦飞, 步晓华, 张福成

■背景资料

非甾体类消炎药(non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)所引起的消化性溃疡的临床发生机制常为服用NSAIDs过多, 直接刺激胃黏膜分泌较多胃酸, 最终对胃黏膜的破坏程度大于其自身的修复程度, 导致胃黏膜损伤出现溃疡, 在中老年人中发病率较高, 降低了患者生活质量。

苗凤英, 张福成, 中国人民解放军空军总医院药学部 北京市 100142

李彦飞, 步晓华, 中国人民解放军空军总医院消化内科 北京市 100142

苗凤英, 主要从事药理学的相关研究。

作者贡献分布: 此研究由苗凤英、李彦飞、步晓华及张福成共同设计完成; 研究过程由李彦飞与步晓华完成; 研究使用的药品由苗凤英提供; 数据分析与论文写作由苗凤英、李彦飞及步晓华共同完成; 张福成负责指导与文章修改。

通讯作者: 苗凤英, 100142, 北京市海淀区阜成路30号, 中国人民解放军空军总医院药学部, miaofengying@yahoo.cn

收稿日期: 2013-10-18 修回日期: 2013-11-07

接受日期: 2013-11-29 在线出版日期: 2013-12-28

Clinical effects of amoxicillin combined with rabeprazole sodium enteric-coated capsules for NSAIDs associated peptic ulcer

Feng-Ying Miao, Yan-Fei Li, Xiao-Hua Bu, Fu-Cheng Zhang

Feng-Ying Miao, Fu-Cheng Zhang, Department of Pharmacy, Air General Hospital of Chinese People's Liberation Army, Beijing 100142, China

Yan-Fei Li, Xiao-Hua Bu, Department of Gastroenterology, Air General Hospital of Chinese People's Liberation Army, Beijing 100142, China

Correspondence to: Feng-Ying Miao, Department of Pharmacy, Air General Hospital of Chinese People's Liberation Army, 30 Fucheng Road, Haidian District, Beijing 100142, China. miaofengying@yahoo.cn

Received: 2013-10-18 Revised: 2013-11-07

Accepted: 2013-11-29 Published online: 2013-12-28

Abstract

AIM: To assess the effects of amoxicillin combined with rabeprazole sodium enteric-coated capsules for NSAIDs associated peptic ulcer.

METHODS: One hundred and eighty-four patients with NSAIDs associated peptic ulcer (NSAIDs use ≥ 4 wk) were divided into an observation group (amoxicillin combined with rabeprazole sodium enteric-coated capsules) and a control group (placebo combined with rabeprazole sodium enteric-coated capsules), with 92 patients in each group. Each cycle consisted of 4 weeks of continuous administration. Therapeutic results and clinical symptoms were recorded,

and bleeding events and adverse reactions were also recorded in the follow-up period.

RESULTS: The total effective rate was significantly higher in the observation group than in the control group (97.8% vs 90.2%, $\chi^2 = 4.604$, $P < 0.05$). The time to remission of gastric pain also differed between the two groups (2.9 ± 1.1 d vs 4.3 ± 1.6 d, $t = 6.916$, $P < 0.05$). The rates of gastrointestinal bleeding events at 6 mo and 1 year in the observation group were significantly lower than those in the control group (5.4% vs 14.1%, 8.7% vs 22.8%, $\chi^2 = 4.301$, 7.491, both $P < 0.05$). No adverse reactions were found in both groups.

CONCLUSION: Amoxicillin combined with rabeprazole sodium enteric-coated capsules is effective and safe in the treatment of NSAIDs associated peptic ulcer.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Amoxicillin; Rabeprazole sodium enteric-coated capsules; NSAIDs associated peptic ulcer

Miao FY, Li YF, Bu XH, Zhang FC. Clinical effects of amoxicillin combined with rabeprazole sodium enteric-coated capsules for NSAIDs associated peptic ulcer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(36): 4200-4203 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/4200.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i36.4200>

摘要

目的: 对阿莫西林联合雷贝拉唑在非甾体类消炎药(non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)相关性溃疡治疗中的作用进行探讨。

方法: 选取服用NSAIDs ≥ 4 wk且经胃镜确诊为NSAIDs相关性溃疡的患者184例, 随机分为观察组(阿莫西林+雷贝拉唑钠肠溶胶囊)92例和对照组(安慰剂+雷贝拉唑钠肠溶胶囊)92例, 治疗4 wk为1个疗程。对患者治疗结果和临床症状缓解情况进行统计, 并随访记录患者消化系统出血事件和不良反应发生情况。

结果: 观察组的总有效率为97.8%, 显著高于

■同行评议者

季国忠, 教授, 南京医科大学第二附属医院消化科

对照组(90.2%), 差异具有统计学意义($\chi^2 = 4.604, P < 0.05$). 腹痛缓解时间观察组与对照组分别为 $2.9 \text{ d} \pm 1.1 \text{ d}$ 和 $4.3 \text{ d} \pm 1.6 \text{ d}$, 观察组明显优于对照组, 组间差异具有统计学意义($t = 6.916, P < 0.05$). 观察组患者随访6 mo、1年的消化系出血事件发生率分别为5.4%和8.7%, 显著低于对照组(14.1%和22.8%), 差异有统计学意义($\chi^2 = 4.301, 7.491, P < 0.05$). 两组患者在治疗和随访过程中均无大出血等不良反应的发生, 肝肾功能无影响.

结论: 阿莫西林联合雷贝拉唑钠在治疗NSAIDs相关消化性溃疡中, 起效时间快, 安全有效, 值得临床推广.

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 阿莫西林; 济诺(雷贝拉唑钠肠溶胶囊); 非甾体类消炎药相关性溃疡

核心提示: 采用阿莫西林联合雷贝拉唑对非甾体类消炎药(non-steroid anti-inflammatory drugs)引起的消化性溃疡进行治疗, 患者痊愈率高, 疗效显著, 治疗后半年内以及1年内的消化系出血发生率显著低于单用质子泵抑制剂组, 且安全无不良反应, 有效改善患者的生活质量.

苗凤英, 李彦飞, 步晓华, 张福成. 阿莫西林联合雷贝拉唑在NSAIDs相关性溃疡治疗中的作用. 世界华人消化杂志 2013; 21(36): 4200–4203 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/4200.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i36.4200>

0 引言

消化性溃疡是一种消化性疾病且往往因胃酸过多而引起, 幽门螺旋杆菌感染和非甾体类消炎药(non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs)的服用也是消化性溃疡的重要发病因素^[1]. 其中NSAIDs会减少前列腺素(prostaglandin, PG)的合成导致屏障功能减弱, 并透过胃肠道黏膜上皮细胞进入胞体内电离出 H^+ , 破坏细胞黏膜, 从而导致炎症反应和溃疡的形成^[2-4]. 特别在大剂量服用的老年患者以及药物依赖性患者中更易发生^[5]. 我们采用阿莫西林联合雷贝拉唑对NSAIDs引起的消化性溃疡进行治疗, 效果较好, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 选取我院2011-01/2012-04消化性溃疡患者共184例. 所有患者均有长期NSAIDs服用

史(服用时间 $\geq 4 \text{ wk}$), 并经胃镜镜检与活组织检测确诊为NSAIDs相关性溃疡. 其中男126例, 女58例, 年龄33-73岁, 平均年龄 $43 \text{岁} \pm 5.6 \text{岁}$. 根据随机数字表法将其分为观察组与对照组各92例. 观察组中男62例, 女30例, 平均年龄为 $41 \text{岁} \pm 1.7 \text{岁}$, 其中曾服用非选择性NSAIDs 71例, 环氧合酶-2选择性NSAIDs 21例; 对照组中男59例, 女33例, 平均年龄 $43 \text{岁} \pm 1.7 \text{岁}$, 其中曾服用非选择性NSAIDs 71例, 环氧合酶-2选择性NSAIDs 21例; 所有患者均排除妊娠哺乳期妇女, 排除合并糖尿病、高血压、冠心病、房颤、慢性阻塞性肺疾病或严重肝肾功能不全者, 排除曾施行消化系手术患者, 排除有药物过敏史者或伴血液疾病者, 排除临床上需长期使用质子泵抑制剂类药物进行治疗的消化性溃疡患者. 两组患者在性别、年龄、服用NSAIDs的种类、黏膜损伤部位、损伤程度上差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性.

1.2 方法

1.2.1 治疗: 两组患者均停止服用NSAIDs, 治疗之前均做青霉素皮试, 无过敏者. 对照组患者采用济诺(雷贝拉唑钠肠溶胶囊, 江苏济川制药有限公司)进行治疗, 口服 20 mg/次 , 1次/d , 于清晨空腹整粒吞服, 餐后口服安慰剂胶囊, 2粒/次 , 3次/d . 观察组患者服用济诺, 用量同对照组, 餐后服用阿莫西林胶囊(沈阳药业股份有限公司, 0.25 g/粒), 2粒/次 , 3次/d . 两组患者均 4 wk 为1个疗程. 连续观察至止血 24 h 以上. 1 mo 后行胃镜检查, 所有患者均随访1年对消化系出血情况进行监测和统计.

1.2.2 观察指标: (1)对两组患者治疗前后肝肾功能情况进行常规检测, 记录不良反应; (2)对患者临床症状进行观察和分析; (3)连续胃镜检查患者临床痊愈情况. 当患者溃疡愈合或瘢痕消失, 且炎症情况消失则判为痊愈; 患者溃疡愈合、瘢痕消失, 周围炎症明显好转则判为显效; 患者溃疡面积缩小50%及以上, 周围炎症有所好转则判为有效; 患者溃疡面积缩小不到50%或无变化, 周围炎症无好转甚至加重, 则判为无效. 其中痊愈、显效、有效统计为总有效.

统计学处理 采用SPSS18.0软件包进行统计学分析, 计量资料以 $\text{mean} \pm \text{SD}$ 表示, 并采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验. $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组中经治疗痊

■研发前沿

随着NSAIDs的应用越来越广泛, 对患者胃肠黏膜的损害成为该类药物的主要不良反应, NSAIDs类消化性溃疡幽门螺旋杆菌的感染率较高, 而幽门螺旋杆菌可对多种抗菌药物耐药, 较难根治, 单联药物往往难以奏效, 需多联药物进行治疗.

■相关报道

目前多数人认为胃酸过多仍是NSAIDs消化性溃疡的主要原因, 且多表现为消化系出血, 目前治疗主要以单纯的质子泵抑制剂进行抑酸治疗为主, 必要时添加胃黏膜保护剂, 该方法对于减少消化系出血有一定的作用, 但整体根治率较低.

■创新盘点

本研究采用质子泵抑制剂和 β -内酰胺类抗生素治疗NSAIDs消化性溃疡,在对胃酸进行抑制的同时,对消化系中可能存在的幽门螺杆菌进行杀灭,协同作用,维持消化系内的菌群平衡,疗效较好,患者复发率低。

表 1 两组患者胃镜下疗效比较($n = 92$)

分组	痊愈	显效	有效	无效	痊愈率(%)	总有效率(%)
观察组	45	36	9	2	48.9	97.8 ^a
对照组	32	40	11	9	34.8	90.2

$\chi^2 = 4.604$, ^a $P < 0.05$ vs 对照组。

表 2 两组患者腹痛缓解情况和随访消化系出血情况比较($n = 92$)

分组	腹痛缓解时间 (d)	消化系出血n(%)		
		3 mo	6 mo	1年
观察组	2.9 ± 1.1	3(3.3)	5(5.4)	8(8.7)
对照组	4.3 ± 1.6	8(8.7)	13(14.1)	21(22.8)
t/χ^2 值	6.916	2.533	4.301	7.491
P 值	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

愈45例,痊愈率48.9%,总有效率97.8%。高于对照组痊愈率34.8%(32/92),总有效率90.2%。观察组的总有效率显著高于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2 = 4.604$, $P < 0.05$)(表1)。

2.2 两组患者腹痛缓解情况和随访出血事件发生情况 观察组与对照组腹痛缓解时间分别为2.9 d ± 1.1 d和4.3 d ± 1.6 d,观察组腹痛缓解明显较对照组快,且差异具有统计学意义($t = 6.916$, $P < 0.05$)。观察组患者随访3、6 mo和1年的消化系出血发生率分别为3.3%、5.4%和8.7%,观察组患者随访3、6 mo和1年的消化系出血发生率分别为8.7%、14.1%和22.8%,观察组患者随访6 mo和1年的消化系出血发生率均显著低于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2 = 4.301$ 、7.491, $P < 0.05$)(表2)。

2.3 不良反应发生情况 两组患者均顺利治疗并完成随访,治疗中和治疗后均无大出血等不良反应的发生,常规观测肝肾情况,与治疗前相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

消化性溃疡的临床发生机制常为胃黏膜的破坏程度大于其自身的修复程度,超出了其防御水平所导致^[6]。NSAIDs所引起的消化性溃疡也同样具有酸依赖性的特点。他主要通过对胃肠道黏膜上皮的损害而产生作用。透过上皮细胞进入胞体内抑制了环氧合酶-1的合成,进而减少了胃黏膜中具有保护作用的PG。解离出大量的 H^+ ,造成胃酸过多的同时影响细胞代谢,从而使得胃黏膜发生损伤^[7,8]。同时,他的代谢毒性破坏了

细胞间的完整性,增大细胞膜通透性增加了炎性蛋白分子,促进了胃黏膜的糜烂和溃疡形成。脑肠相互作用机制受到酸的刺激后大脑信号增强,产生高敏症状,从而导致腹痛、消化不良、恶心等临床症状^[9]。

雷贝拉唑是近年来较新一代质子泵抑制剂,通过抑制胃壁细胞中 H^+-K^+-ATP 酶的活性从而抑制因刺激引起的胃酸分泌,使溃疡受损部位得到缓解,减轻对胃黏膜的破坏,影响神经末梢的感觉信息传入,从而影响肠道动力^[10,11]。临床已有大量研究证明质子泵抑制剂是治疗溃疡的有效方法^[12]。阿莫西林适用于溶血链球菌、肺炎链球菌、葡萄球菌、流感嗜血杆菌、大肠埃希菌、幽门螺杆菌等引起的各类感染^[13,14]。虽然传统学说认为消化性溃疡是由胃酸与胃蛋白酶导致胃肠的防御菌群不平衡所致,但近年来有研究表明,大约80%以上的胃溃疡和十二指肠溃疡均由幽门螺杆菌感染所致,而阿莫西林与质子泵抑制剂联合治疗可根除85%的幽门螺杆菌,且用药4 wk根除效果较好^[15]。

在本次研究中,观察组的总有效率为97.8%,显著高于对照组(90.2%),差异具有统计学意义($\chi^2 = 4.604$, $P < 0.05$)。观察组与对照组腹痛缓解时间分别为2.9 d ± 1.1 d和4.3 d ± 1.6 d,观察组腹痛缓解明显较对照组快,间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。在随访过程中,随访6 mo和1年消化系出血事件的发生率观察组均少于对照组,组间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者在治疗和随访过程中均无大出血等不良反应的发生。

总之,济诺(雷贝拉唑)联合阿莫西林在治疗

■应用要点

雷贝拉唑联合阿莫西林在治疗NSAIDs相关消化性溃疡,症状缓解以及起效时间快,疗效显著,治疗后半年及1年内消化系出血发生率低,有效降低细菌耐药率,且患者无明显不良反应以及并发症,值得临床推广使用。

NSAIDs相关消化性溃疡中, 症状缓解起效时间明显优于雷贝拉唑联合安慰剂组, 且安全有效, 值得推广使用。

4 参考文献

- 1 吴春城, 杜志毅, 谢会忠. 非甾体抗炎药和幽门螺杆菌感染与消化性溃疡发病的关系. 中国医药 2011; 6: 1363-1365
- 2 陈樵. 非甾体类消炎药导致消化道溃疡伴出血临床研究. 中国现代药物应用 2012; 6: 7-8
- 3 赵青山. 上消化道溃疡伴出血患者危险因素分析. 岭南急诊医学杂志 2013; 18: 275-276
- 4 Morgner A, Miehke S, Labenz J. Esomeprazole: prevention and treatment of NSAID-induced symptoms and ulcers. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 975-988 [PMID: 17472543 DOI: 10.1517/14656566.8.7.975]
- 5 Yeomans ND, Naesdal J. Systematic review: ulcer definition in NSAID ulcer prevention trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 465-472 [PMID: 18194499 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03610]
- 6 Leontiadis GI, Sreedharan A, Dorward S, Barton P, Delaney B, Howden CW, Orhewere M, Gisbert J, Sharma VK, Rostom A, Moayyedi P, Forman D. Systematic reviews of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of proton pump inhibitors in acute upper gastrointestinal bleeding. *Health Tech-*
- 7 *nol Assess* 2007; 11: iii-iv, 1-164 [PMID: 18021578]
- 8 Jones R, Rubin G, Berenbaum F, Scheiman J. Gastrointestinal and cardiovascular risks of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 2008; 121: 464-474 [PMID: 18501223 DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.01.045]
- 9 曾云. 奥美拉唑与泮托拉唑治疗消化道溃疡出血的比较. 贵阳医学院学报 2008; 33: 282-283, 286
- 10 Rao SS. Advances in diagnostic assessment of fecal incontinence and dyssynergic defecation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8: 910-919 [PMID: 20601142 DOI: 10.1016/j.cgh.2010.06.004]
- 11 王莉, 邹晓平, 曹俊, 田颢. 雷贝拉唑抑制大鼠胃壁细胞泌酸功能的机制研究. 中华消化杂志 2008; 28: 617-620
- 12 刘莉, 王芳, 洪喆, 吴琦, 於健. 以雷贝拉唑和兰索拉唑为基础的三联疗法治疗复发性消化性溃疡的疗效比较. 中国临床医学 2010; 17: 513-514
- 13 上海市医学会消化分会胃肠动力学组. 多中心临床观察雷贝拉唑联合多潘立酮治疗胃食管反流病的症状缓解情况. 中华消化杂志 2011; 31: 761-765
- 14 何明顺, 漆红, 李志. 四联疗法治疗幽门螺杆菌阳性十二指肠球部溃疡疗效观察. 中华全科医学 2011; 13: 1163-1164
- 15 柯金珍, 郑建伟, 张志阳, 陈雅真. 阿莫西林与阿莫西林双氯西林钠对幽门螺杆菌根治的对照研究. 中国临床药理学杂志 2013; 29: 106-108
- 16 刘北京, 朱铭. 雷贝拉唑联合阿莫西林治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡并出血疗效观察. 中国基层医药 2010; 17: 397-398

■同行评价

本文对临床应用具有一定的指导意义。

编辑 田滢 电编 闫晋利

