

复方枸橼酸阿尔维林治疗功能性腹痛综合征的疗效

刘宁, 练海燕, 郭伟强, 潘美云

刘宁, 练海燕, 郭伟强, 潘美云, 柳州市人民医院消化内科 广西壮族自治区柳州市 545006

刘宁, 主治医师, 主要从事消化系统疾病的临床与内镜诊治工作。

作者贡献分布: 此课题由刘宁设计; 研究过程由刘宁、郭伟强及潘美云共同完成; 练海燕对此研究提供指导、技术支持; 数据分析、论文写作由刘宁完成。

通讯作者: 刘宁, 主治医师, 545006, 广西壮族自治区柳州市城中区文昌路8号, 柳州市人民医院消化内科。

october001@163.com

电话: 0772-2662769

收稿日期: 2014-03-14 修回日期: 2014-04-30

接受日期: 2014-05-06 在线出版日期: 2014-06-28

Clinical efficacy of compound alverine citrate in treatment of functional abdominal pain syndrome

Ning Liu, Hai-Yan Lian, Wei-Qiang Guo, Mei-Yun Pan

Ning Liu, Hai-Yan Lian, Wei-Qiang Guo, Mei-Yun Pan, Department of Gastroenterology, Liuzhou People's Hospital, Liuzhou 545006, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

Correspondence to: Ning Liu, Attending Physician, Department of Gastroenterology, Liuzhou People's Hospital, 8 Wenchang Road, Chengzhong District, Liuzhou 545006, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. october001@163.com

Received: 2014-03-14 Revised: 2014-04-30

Accepted: 2014-05-06 Published online: 2014-06-28

Abstract

AIM: To investigate the efficacy, cost-effectiveness and adverse reactions of compound alverine citrate in treating patients with functional abdominal pain syndrome (FAPS).

METHODS: Eighty-two patients with FAPS were randomized into a study group and a control group to receive compound alverine citrate soft capsules and trimebutine maleate, respectively, for 6 wk. The efficacy, cost-effectiveness ratio and adverse reactions were compared between the two groups.

RESULTS: The overall response rate in the study group was superior to that in the control group (75.76% vs 30.00%, $P < 0.01$). The abdominal pain score in the study group was decreased

significantly compared with pretreatment value ($P < 0.01$). The abdominal pain score in the study group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). No adverse reactions were found in this study.

CONCLUSION: Compound alverine citrate is effective in treating FAPS patients with few adverse reactions.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Compound alverine citrate; Functional abdominal pain syndrome; Cost-effectiveness; Adverse reactions

Liu N, Lian HY, Guo WQ, Pan MY. Clinical efficacy of compound alverine citrate in treatment of functional abdominal pain syndrome. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(18): 2641-2644 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2641.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i18.2641>

摘要

目的: 观察复方枸橼酸阿尔韦林治疗功能性腹痛综合征(functional abdominal pain syndrome, FAPS)的疗效、费用和不良反应。

方法: 67例功能性腹痛综合征患者随机分为两组, 分别口服复方枸橼酸阿尔韦林软胶囊、马来酸曲美布汀分散片治疗, 共6 wk, 评价疗效、费用-效益比(C/E)及药物不良反应。

结果: 研究组治疗总有效率明显优于对照组, 分别为75.76%和30.00%($P < 0.01$)。研究组腹痛评分较治疗前显著下降($P < 0.01$), 且显著低于对照组治疗后评分($P < 0.05$)。两组患者均未发现严重不良反应。

结论: 复方枸橼酸阿尔韦林治疗功能性腹痛综合征疗效显著且不良反应发生率低。

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 复方枸橼酸阿尔韦林; 功能性腹痛; 费用-

■背景资料

功能性腹痛综合征(functional abdominal pain syndrome, FAPS)是以腹痛为主要临床表现的功能性胃肠病, 在消化内科临床工作中时常遇到, 常常治疗效果差, 患者多次、反复就诊, 花费大量医疗资源。临床予复方枸橼酸阿尔韦林治疗该病的临床研究目前尚较少。

■同行评议者

刘克辛, 教授, 大连医科大学临床药理学教研室

■ 研究前沿

当前缓解症状是FAPS的主要治疗目标,故探索个性化和选择更针对病理生理学发病机制的治疗策略是临床治疗学研究的重点之一。功能性胃肠病新罗马Ⅲ亚型分类为临床药物治疗提供新的思路。复方枸橼酸阿尔韦林通过调节肠道的基础和刺激运动、减少5-HT对内脏的早期痛觉作用来缓解腹痛症状。

■ 相关报道

Bueno的一项大鼠模型动物实验表明阿尔韦林和二甲硅油联合能有效改善直肠扩张应激引起的内脏高敏感性。钟英强、袁耀宗分别用复方枸橼酸阿尔韦林软胶囊和曲美布汀治疗肠易激综合征均取得理想疗效。在2010年《肠易激综合征亚洲共识》中复方枸橼酸阿尔韦林被推荐为一线选择。

效益; 药物不良反应

核心提示: 复方枸橼酸阿尔韦林治疗功能性腹痛综合征(functional abdominal pain syndrome)疗效显著且不良反应发生率低。

刘宁, 练海燕, 郭伟强, 潘美云. 复方枸橼酸阿尔韦林治疗功能性腹痛综合征的疗效. 世界华人消化杂志 2014; 22(18): 2641-2644
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/2641.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v22.i18.2641>

0 引言

功能性腹痛综合征(functional abdominal pain syndrome, FAPS)是以持续或近乎持续的腹痛为主要临床表现的功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)^[1],我国不明原因腹痛的重要原因之一。FAPS的病因和发病机制至今尚未完全明确,治疗上主要是以缓解症状为主的个体化治疗,往往治疗周期长、症状反复、治疗效果不理想。以复方枸橼酸阿尔韦林治疗FAPS的随机对照临床研究目前尚较少,本研究旨在观察该制剂治疗功能性腹痛综合征的疗效、费用和不良反应,并予马来酸曲美布汀进行比较。

1 材料和方法

1.1 材料 选择2013-03/2014-01于柳州市人民医院消化内科门诊就诊的患者67例,年龄16-60岁;功能性腹痛综合征诊断符合罗马Ⅲ标准^[1],均完善胃肠镜、胶囊内镜或小肠钡餐检查排除胃肠道器质性疾病;无心血管、肝、肾、脑、造血系统等严重原发病,无恶性肿瘤、精神或严重神经症;无枸橼酸阿尔韦林、西甲硅油和马来酸曲美布汀过敏史;非妊娠或哺乳期妇女;患者书面知情同意。剔除依从性差、不按医嘱服药、使用其他影响疗效判断的药物、拒绝继续服药及服药期间出现严重药物不良反应的病例。

1.2 方法

1.2.1 研究设计: 随机分入研究组和对照组。研究组36例,男15例,女21例,男女性别比:1:1.4,年龄25-57岁,平均34.4岁±7.4岁,其中有3例未复诊而失访,完成研究者33例;对照组31例,男12例,女19例,男女性别比:1:1.58,年龄20-59岁,平均32.6岁±8.2岁,其中有1例未复诊而失访,完成研究者30例。研究组口服复方枸橼酸阿尔韦林软胶囊(商品名:乐健素,法国优德制药厂,每粒胶囊含枸橼酸阿尔韦林60 mg,西甲硅

表 1 研究组和对照组治疗前后腹痛症状评分比较 (mean ± SD)

分组	n	腹痛积分	P值
研究组			< 0.01
治疗前	36	10.56 ± 1.07	
治疗后	33	3.26 ± 0.42 ^b	
对照组			> 0.05
治疗前	31	10.20 ± 0.94	
治疗后	30	8.52 ± 0.79	

^bP<0.01 vs 对照组治疗后。

油300 mg,进口药品注册证号: JX20090207)1粒, tid, 共6 wk。对照组口服马来酸曲美布汀分散片(商品名: 尼为孚,浙江昂利康制药有限公司,100 mg/片,国药准字: H20040882)200 mg, tid, 共6 wk。分别观察比较两组治疗2及6 wk末的疗效。

1.2.2 观察指标: 腹痛程度采用0-10数字分级法评分,0为无疼痛(0分),1-3为轻度疼痛(1分),4-6为中度疼痛(2分),7-10为重度疼痛(3分);每周发作次数为0、<3、3-4和≥5次分别评为0、1、2、3分;每周累计腹痛时间为0、1-2和≥3 d分别评为0、1、2、3分;疼痛范围为0、1、2、3和>3个部位分别评为0、1、2、3分。以上4项评分之和为腹痛积分。

1.2.3 疗效评价标准: 腹痛症状疗效分为缓解、有效、进步和无效。缓解: 用药后症状消失,症状积分为0;有效: 症状明显减轻,症状积分较用药前下降≥70%, <100%;进步: 症状有所减轻,症状积分较用药前下降≥30%, <70%;无效: 症状较服药前无明显减轻,症状积分较用药前下降<30%。总有效率 = 缓解率 + 有效率。

1.2.4 药物经济学分析: 比较两组药物费用,以药物经济学方法计算费用-效益比(C/E)。C/E = 6 wk总费用(元)/总疗效(%)。

统计学处理 采用SPSS13.0软件包进行数据处理。计量资料以mean ± SD表示,两组间比较采用t检验;计数资料以率或比值表示,组间比较采用χ²检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 腹痛症状评分 两组治疗前腹痛程度评分无明显差异;治疗第6周末,研究组腹痛评分较治疗前显著下降(P<0.01),且显著低于对照组治疗后评分(P<0.01);对照组较治疗前腹痛评分无明显差异(表1)。

表 2 研究组和对照组疗效比较

分组	n	缓解(n)	有效(n)	进步(n)	无效(n)	总有效率(%)
研究组	33	10	15	5	3	75.76 ^a
对照组	30	5	4	16	5	30.00

^a $P < 0.05$ vs 对照组.

2.2 疗效分析 治疗第6周末研究组疗效显著优于对照组($P < 0.05$)(表2).

2.3 药物经济学分析 复方枸橼酸阿尔韦林软胶囊价格为6.50元/粒, 马来酸曲美布汀分散片价格为0.96元/片. 研究组和对照组6 wk总费用分别为819.00元/例和241.92元/例. 以药物经济学方法计算C-E比得出研究组和对照组C/E值分别为10.81和8.06, 表明研究组与对照组相比并无C-E优势.

2.4 药物不良反应 研究组出现便秘1例, 对照组出现口干、头晕各1例; 均无严重不良反应出现. 以上不良反应病例均较轻微, 对日常生活、工作无影响, 并坚持至疗程结束, 停药后上述症状自行消失.

3 讨论

FAPS是一种少见的功能性胃肠病, 患者腹痛程度较重, 部位多不固定, 与进食、排便等生理活动不相关, 常合并焦虑、抑郁等心理精神问题, 明显影响患者的日常活动^[2]. 近年来随着相关学科的进展, 如神经胃肠病学、功能性影像学、心理学以及受体药理学的新发现, 人们对FAPS的认识已提高到一个新的层次, 目前认为其发病机制复杂, 涉及脑-肠轴的多个层面, 可能与内脏高敏感、中枢神经系统认知和处理异常、精神心理因素等有关^[3-6]. 当前缓解症状是FAPS的主要治疗目标, 故探索个性化和选择更针对病理生理学发病机制的治疗策略是FAPS临床治疗学研究的重点之一^[7]. FGIDs的新罗马Ⅲ亚型分类利用症状特征对病理生理学环节的提示作用, 为临床医生选择更个性化和合理的治疗药物提供新的思路^[8,9].

复方枸橼酸阿尔韦林软胶囊含有枸橼酸阿尔维林(一种源于罂粟碱的活性物质)和西甲硅油(含有二氧化硅的二甲硅油). 在欧洲, 复方枸橼酸阿尔韦林软胶囊(乐健素, ACS)用于治疗功能性肠道紊乱相关疾病已有20多年的用药经验, 其成分中的枸橼酸阿尔维林通过调节钙离子通道来影响肠道的基础和刺激运动, 还能与

5-HT_{1A}受体结合发挥5-HT拮抗剂的作用, 以减少5-HT对内脏早期痛觉的作用^[10], 二甲硅油可改变消化系中存在食糜和黏液内的气泡的表面张力, 使之分解释放已被肠壁吸收, 并通过肠蠕动排出, 有效缓解由胃肠道聚集过多气体而引起的不适, 如腹胀. 一项大鼠模型的动物实验表明阿尔维林和二甲硅油联合能有效改善直肠扩张应激引起的内脏高敏感性^[11]. 马来酸曲美布汀是一种胃肠道运动节律调节剂, 对消化系的运动有兴奋和抑制双向调节作用^[12]. 复方枸橼酸阿尔韦林软胶囊和曲美布汀在治疗肠易激综合征中均取得理想疗效^[13-15], 并在2010年《肠易激综合征亚洲共识》中推荐为一线选择^[16]. 本研究结果显示, 复方枸橼酸阿尔韦林软胶囊对FAPS腹痛症状的疗效显著, 且明显优于马来酸曲美布汀. 两种药物不良反应发生率无明显差异且程度轻微, 耐受性均良好. 本研究仅基于复方枸橼酸阿尔维林调节肠道运动及降低内脏高敏感性理论, 但考虑到FAPS发病机制复杂其常合并心理精神问题, 目前未见到该药治疗FAPS的大规模、多中心、随机、双盲研究, 故复方枸橼酸阿尔韦林在FAPS治疗中的地位仍需大量且长时间的临床观察.

总之, 本研究显示复方枸橼酸阿尔韦林治疗FAPS总有效率令人满意, 为FAPS的临床治疗提供了一种安全、有效的选择.

4 参考文献

- 1 Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130: 1377-1390 [PMID: 16678553 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.008]
- 2 廖常奎, 王佩秋. 功能性胃肠病的腹痛分型、鉴别诊断与罗马Ⅲ诊断标准的应用. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 675-679
- 3 Sperber AD, Drossman DA. Review article: the functional abdominal pain syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 514-524 [PMID: 21204888 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04561.x]
- 4 侯渊涛, 方秀才. 功能性腹痛综合征发病机制研究进展. *中华临床医师杂志(电子版)* 2013; 7: 1178-1180
- 5 Devanarayana NM, Rajindrajith S, Rathnamalala

■创新盘点

功能性胃肠病临床治疗的报道中多是针对功能性消化不良及肠易激综合征, 功能性腹痛综合征临床治疗的文章较少, 且复方枸橼酸阿尔韦林在国内用药经验报道少见. 本研究介绍了方枸橼酸阿尔韦林治疗功能性腹痛综合征的临床经验, 有一定的临床意义.

■应用要点

本研究显示复方枸橼酸阿尔韦林治疗FAPS总有效率令人满意, 为该病的临床治疗提供了一种安全、有效的选择.

■同行评价

本文疗效分析、症状评分以及药物经济学分析得当,具有一定临床指导意义。

- 6 崔立红, 彭丽华, 杨云生. 功能性胃肠病发病机制的研究进展. 胃肠病学和肝病学杂志 2013; 22: 488-491
- 7 Oshima T, Miwa H. Treatment of functional dyspepsia: where to go and what to do. *J Gastroenterol* 2006; 41: 718-719 [PMID: 16933015 DOI: 10.1007/s00535-006-1865-3]
- 8 Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1466-1479 [PMID: 16678560 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.059]
- 9 Suzuki H, Nishizawa T, Hibi T. Therapeutic strategies for functional dyspepsia and the introduction of the Rome III classification. *J Gastroenterol* 2006; 41: 513-523 [PMID: 16868798 DOI: 10.1007/s00535-006-1847-5]
- 10 Grundy D, Al-Chaer ED, Aziz Q, Collins SM, Ke M, Taché Y, Wood JD. Fundamentals of neurogastroenterology: basic science. *Gastroenterology* 2006; 130: 1391-1411 [PMID: 16678554 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.11.060]
- 11 Bueno L, Beaufrand C, Theodorou V, Andro-Delestrain MC. Influence of simethicone and alverine on stress-induced alterations of colonic permeability and sensitivity in rats: beneficial effect of their association. *J Pharm Pharmacol* 2013; 65: 567-573 [PMID: 23488786 DOI: 10.1111/jphp.12021]
- 12 Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Müller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain. *Gut* 1999; 45 Suppl 2: II43-II47 [PMID: 10457044 DOI: 10.1136/gut.45.2008.ii43]
- 13 钟英强, 刘娟, 李山山, 曾志勇. 复方枸橼酸阿罗维林治疗腹泻型肠易激综合征的随机对照临床研究. 胃肠病学 2009; 14: 324-327
- 14 袁耀宗, 许斌, 莫剑忠, 王吉耀, 李兆申. 马来酸曲美布汀治疗肠易激综合征的疗效和安全性研究. 胃肠病学 2005; 10: 143-147
- 15 Ducrotte P, Grimaud JC, Dapoigny M, Personnic S, O'Mahony V, Andro-Delestrain MC. On-demand treatment with alverine citrate/simethicone compared with standard treatments for irritable bowel syndrome: results of a randomised pragmatic study. *Int J Clin Pract* 2014; 68: 245-254 [PMID: 24147869 DOI: 10.1111/ijcp.12333]
- 16 Gwee KA, Bak YT, Ghoshal UC, Gonlachanvit S, Lee OY, Fock KM, Chua AS, Lu CL, Goh KL, Kositchaiwat C, Makharia G, Park HJ, Chang FY, Fukudo S, Choi MG, Bhatia S, Ke M, Hou X, Hongo M. Asian consensus on irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1189-1205 [PMID: 20594245 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06353.x]

编辑 田滢 电编 鲁亚静

