

含阿莫西林的两联方案补救治疗幽门螺杆菌感染临床研究

钱斌, 刘帅, 曲正, 单忠宇, 李淑亚, 史磊

上海中冶医院消化内科, 上海 200941

摘要: 目的 比较含铋剂的 10 d 方案初次根治幽门螺杆菌(Hp)失败后由雷贝拉唑、阿莫西林组成的两联方案和含雷贝拉唑、阿莫西林的标准四联方案补救治疗 Hp 感染的有效性和安全性, 并进行成本-效果分析。**方法** 收集从 2014 年 1 月至 12 月在上海中冶医院门诊以含铋剂的四联 10 d 方案初次根除 Hp 失败的患者 113 例, 按随机数字表法分为两组。RA 方案组 57 例: 雷贝拉唑 10 mg + 阿莫西林 0.5 g, 每天 4 次, 疗程 14 d; RBAO 方案组 56 例: 雷贝拉唑 20 mg + 枸橼酸铋钾 0.22 g + 阿莫西林 1.0 g + 奥硝唑 0.5 g, 每天 2 次, 疗程 14 d。治疗结束至少 4 周后行¹³C 呼气试验检查, 评价 Hp 根除情况。对 Hp 的根除率分别进行意向性分析(intention-to-test, ITT)和符合方案分析(per-protocol, PP)。对不良反应和依从性进行随访, 以 PP 根除率进行成本-效果分析。**结果** Hp 根除率(ITT)在 RA 组(61.4%)低于 RBAO 组(75.0%), 但差异无统计学意义($P=0.121$); Hp 根除率(PP)在 RA 组(64.8%)低于 RBAO 组(82.4%), 差异有统计学意义($P=0.042$)。不良反应发生率 RA 组(3.5%)低于 RBAO 组(16.1%), 差异有统计学意义($P=0.024$)。两组临床试验的完成率分别为 94.7% 和 91.1%, 依从性差异无统计学意义($P=0.490$)。成本-效果分析显示, 每获得一个单位效果, RA 组成本(5.75 元)略低于 RBAO 组(5.88 元)。**结论** 含雷贝拉唑、阿莫西林的标准四联方案补救根除 Hp 的疗效优于由雷贝拉唑、阿莫西林组成的两联方案, 但是从安全性及药物经济学角度评价, 两联方案略优于标准四联方案。

关键词: 幽门螺杆菌; 阿莫西林; 两联方案; 四联方案; 补救治疗; 根除率; 成本效果比

中图分类号: R 573 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)04-0494-04

Study on rescue therapy of dual regimen containing amoxicillin for Helicobacter pylori infection

QIAN Bin, LIU Shuai, QU Zheng, SHAN Zhong-yu, LI Shu-ya, SHI Lei

Department of Gastroenterology, Shanghai China Metallurgical Hospital, Shanghai 200941, China

Corresponding author: SHI Lei, E-mail: 1054116978@qq.com

Abstract: Objective To compare the efficacy and safety of rescue therapy with dual regimen consisting rabeprazole and amoxicillin and standard quadruple regimen containing rabeprazole and amoxicillin in patients with Helicobacter pylori (Hp) infection who had previously failure to the treatment of bismuth-based 10 days regimen and make cost-effectiveness (C/E) analysis. **Methods** A total of 113 patients with Hp infection who received outpatient treatment in Shanghai China Metallurgical Hospital from January 2014 to December 2014 and experienced the first failure to the treatment of bismuth-based 10 days regimen were selected. The patients were divided into two groups according to random number table method: RA group (rabeprazole 10 mg qid plus amoxicillin 0.5 g qid) and RBAO group (rabeprazole 20 mg bid, bismuth subcitrate 0.22 g bid, amoxicillin 1.0 g bid and ornidazole 0.5 g bid) for 14 days. The ¹³C urea breath test was carried on at least 4 weeks after completing treatment to evaluate Hp eradication status, and Hp eradication rates were respectively analyzed based on the intention-to-treat (ITT) principle and per-protocol (PP) principle. Follow up was carried on for observing the adverse events and compliance, and C/E analysis was made based on the Hp eradication rate of PP analysis. **Results** For ITT analysis, the Hp eradication rate in RA group (61.4%) was lower than that in RBAO group (75.0%), but there was no significant difference ($P=0.121$). For PP analysis, the Hp eradication rate in RA group was significantly lower than that in RBAO group (64.8% vs 82.4%, $P=0.042$). The incidence of adverse events in RA group was significantly lower than

that in RBAO group (3.5% vs 16.1%, $P = 0.024$). The completion rates of clinical trial in RA group and RBAO group were similar (94.7% vs 91.1%, $P = 0.490$), so there was no significant difference in compliance. The C/E analysis showed that the cost (getting a unit effect) in RA group (5.75 yuan) was slightly lower than that in RBAO group (5.88 yuan). **Conclusions** For the efficacy of rescue therapy eradicating Hp, the standard quadruple regimen containing rabeprazole and amoxicillin is superior to the dual regimen consisting rabeprazole and amoxicillin, while according to the point of view of safety and drug economics, the dual regimen is slightly superior to the standard quadruple regimen.

Key words: Helicobacter pylori; Amoxicillin; Dual regimen; Quadruple regimen; Rescue therapy; Eradication rate; Ratio of cost to effectiveness

目前我国幽门螺杆菌(Hp)感染率总体上仍然很高,流行病学调查显示成人的感染率为 41.35% ~ 72.3%^[1],随着克拉霉素、甲硝唑及左氧氟沙星耐药率的升高,Maastricht IV 共识^[2]及井冈山共识^[3]推荐,在克拉霉素的高耐药地区,含铋的四联方案作为根除 Hp 的一线治疗方案,但仍未达到非常满意的疗效,因此补救治疗方案受到了更多的关注。基于阿莫西林的耐药率仍不高及最近的一项荟萃分析显示,含阿莫西林和雷贝拉唑的两联方案获得了满意的补救根除 Hp 的效果^[4]。本研究旨在比较由阿莫西林和雷贝拉唑组成的两联方案与含阿莫西林和雷贝拉唑的标准四联方案补救根除 Hp 的疗效、安全性及成本效果比(C/E),以期为临床根除 Hp 补救方案的选择提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2014 年 1 月至 12 月于我院门诊就诊,接受胃镜检查后诊断为 Hp 感染阳性,经含铋剂的四联 10 d 方案初次根除 Hp 失败的患者 113 例。入组标准:(1)经胃镜和病理检查,诊断为慢性胃炎(包括萎缩性和非萎缩性胃炎)且组织切片染色法检测 Hp 阳性;(2)初治含铋剂四联方案中不含阿莫西林;(3)初治疗程结束 4 周后¹³C 呼气试验(¹³C-UBT)阳性;(4)4 周内未使用过抗生素、铋剂、质子泵抑制剂(PPI)、H₂受体拮抗剂及益生菌;(5)年龄 18 ~ 70 岁;(6)知情同意。排除标准:(1)有消化性溃疡及消化道肿瘤等器质性病变;(2)病理检查存在异型增生;(3)有上消化道手术史;(4)存在两种方案中任何一种药物过敏史或青霉素皮试阳性;(5)妊娠或哺乳期妇女;(6)有严重的心、肺、肝、肾功能不全;(7)酗酒或伴有精神疾病等影响正常随访的。退出标准:(1)出现严重不良反应;(2)治疗期间妊娠;(3)治疗期间出现其他严重疾病需停止或干扰本试验;(4)随访资料不完整或失访。

1.2 治疗药物 雷贝拉唑肠溶胶囊(商品名:济诺,10 mg/粒,国药准字 H20061220,济川药业集团有限公司,4.92 元/粒),枸橼酸铋钾胶囊(商品名:丽珠得

乐,0.11 g/粒,国药准字 H10920098,丽珠集团丽珠制药厂,0.68 元/粒),阿莫西林胶囊(商品名:阿莫灵,0.25 g/粒,国药准字 HC20080020,香港澳美制药厂,0.87 元/粒),奥硝唑胶囊(商品名:齐克,0.25 g/粒,国药准字 H20030524,扬子江药业集团南京海陵药业有限公司,1.33 元/粒)。

1.3 方法 患者入组后按就诊顺序获得随机数字表的编号,随机进入两联方案组或标准四联方案组补救治疗。两联方案组(RA 方案组)57 例:雷贝拉唑 10 mg + 阿莫西林 0.5 g,每天 4 次,疗程 14 d;四联方案组(RBAO 方案组)56 例:雷贝拉唑 20 mg + 枸橼酸铋钾 0.22 g + 阿莫西林 1.0 g + 奥硝唑 0.5 g,每天 2 次,疗程 14 d。

1.4 结果评价 疗程结束时和疗程结束后 4 周对所有患者分别进行 2 次随访,观察并询问患者出现的不良反应,包括腹泻、便秘、腹痛、厌食、恶心、呕吐、头痛、头晕、乏力、嗜睡、口腔异味及皮疹等。不良反应共分 4 个等级,0 级:无不良反应;1 级:感觉不适但不影响正常的日常生活及工作;2 级:感觉不适且影响正常的日常生活及工作,但仍能坚持试验方案;3 级:感觉非常不适,不能坚持试验方案^[5]。皮疹采用毒性标准来分级,0 级:无皮疹;1 级:轻度,短暂皮肤发红或斑点状疹子;2 级:中度,风疹或发热 $\geq 38^{\circ}\text{C}$;3 级:重度,剥脱性或溃烂性皮炎。依从性通过计算按方案所需但未使用的药物来评价,依从性差包括药物依从性差(实际使用药物少于按方案所需药物总量的 70%^[6])或失访。两组患者疗程结束 4 周后使用¹³C-UBT 药盒(深圳市中核海得威生物科技有限公司)进行复查,呼气试验阴性为 Hp 根除成功,呼气试验阳性为根除失败。对 Hp 的根除率分别进行意向性分析(intention-to-test, ITT)和符合方案分析(per-protocol, PP)。采用成本-效果分析(cost effectiveness analysis)进行评价,计算 C/E,即 Hp 根除方案 1 个疗程的总费用/Hp 根除率(PP)^[7]。

1.5 统计学分析 应用 SPSS19.0 统计软件进行分析。Hp 根除率以 ITT 和 PP 表示,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布资料组间比较采用成组 t 检验,

非正态分布资料组间比较采用秩和检验;计数资料以频数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 共计 113 例患者入组,随机进入 RA 方案组和 RBAO 方案组。RA 方案组 57 例,年龄 19 ~ 70 (42.9 ± 14.3) 岁,其中男 26 例,女 31 例;RBAO 方案组 56 例,年龄 18 ~ 69 (40.7 ± 13.0) 岁,其中男 24 例,女 32 例。两组患者年龄和性别比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。

2.2 治疗结果 113 例患者中,共有 8 例患者未完成试验方案,其中 RA 方案组有 2 例失访,有 1 例药物依从性差,有 54 例完成了试验方案,完成率为 94.7% (54/57);RBAO 方案组有 1 例失访,有 4 例药物依从性差,有 51 例完成了试验方案,完成率为 91.1% (51/56)。两组的完成率差异无统计学意义($P = 0.490$)。RA 方案组有 35 例根除 Hp 成功,RBAO 方案组有 42 例根除 Hp 成功。Hp 根除率 (ITT) 在两组间差异无统计学意义 (61.4% vs 75.0%, $P = 0.121$), Hp 根除率 (PP) 在两组间差异有统计学意义 (64.8% vs 82.4%, $P = 0.042$)。见表 1。

2.3 不良反应 RA 方案组仅有 2 例发生了不良反应,其中便秘 1 例、皮疹 1 例,均为 1 级;RBAO 方案组有 9 例发生了不良反应,其中腹泻 1 例、便秘 1 例、厌食 2 例、呕吐 1 例、乏力 1 例、口腔异味 1 例及皮疹 2 例,均为 1 级。RBAO 方案组的不良反应发生率显著高于 RA 方案组 (16.1% vs 3.5%, $P = 0.024$)。见表 1。鉴于安全性考虑,发生皮疹 (1 级不良反应) 的 3 例患者均退出了试验方案,归入药物依从性差未完成试验。两组患者发生的不良反应在停药后均自行消失,未发生严重不良后果。

2.4 成本-效果分析 每获得一个单位效果,RA 方案组和 RBAO 方案组所需成本分别为 5.75 元和

5.88 元,RA 组成本略低、效果稍好,即两联方案的经济性和合理性略优于标准四联方案。见表 2。

3 讨论

Hp 的根除受到抗菌药物耐药、治疗疗程、药物依从性和 CYP2C19 基因多态性等多种因素的影响。目前世界范围内 Hp 对克拉霉素、甲硝唑、阿莫西林和四环素的耐药率分别为 17.2%、26.7%、11.2% 和 5.9%。特别是在亚洲, Hp 对克拉霉素的耐药率为 18.9%, 对甲硝唑的耐药率为 37.1%, 而对四环素的耐药率仅为 2.4%^[5]。在初治失败后, Hp 对克拉霉素和甲硝唑的耐药 (27.9% ~ 45.7% 和 40% ~ 58.7%) 率将更高, 但对于阿莫西林的耐药率 (4.3% ~ 6.0%) 无明显变化^[5]。2007 年我国的一项关于 Hp 耐药的大规模流行病学调查显示, Hp 对克拉霉素和甲硝唑的耐药率分别高达 27.6% 和 75.6%, 但对于阿莫西林的耐药率仅为 2.7%^[8]。有研究显示, 枸橼酸铋钾对 Hp 标准菌株和临床分离的耐药菌株均有体外抑菌和杀菌作用, 并且与克拉霉素或甲硝唑联用对标准 Hp 菌株及临床分离的 Hp 耐药菌株具有体外协同抑菌和杀菌作用^[9]。一项 Meta 分析显示, 含铋剂的四联方案和不含铋剂的三联方案比较, 不良反应发生率的差异无统计学意义^[10]。因此, Maastricht IV 共识^[2] 及井冈山共识^[3] 推荐首选使用含铋剂的四联方案补救根除 Hp 治疗, 同时放弃 7 d 短疗程, 采用 10 d 或 14 d 长疗程。

阿莫西林属于 β 内酰胺类抗生素, 在我国临床应用非常广泛, 但 Hp 对阿莫西林的耐药率同国外一样仍很低^[11]。同时阿莫西林口服吸收快, 口服 0.5 g 阿莫西林 1 ~ 2 h 即可达血浆峰值浓度, 约 6 ~ 8 h 后代谢 75%。因此采用每次口服 0.5 g 阿莫西林, 每天 4 次的给药方式比每次口服 1.0 g 阿莫西林, 每天 2 次获得有效血药浓度的时间更长^[4]。但是阿莫西林在酸、碱作用下不稳定, 易产生一系列降解。pH 值是影响阿莫西林稳定性的重要因素, 阿莫西林在 pH 6.2 ~ 7.2 时最稳定^[12]。因此, PPI 的抑酸效果直接影响阿莫西林的抗菌活性。众所周知, PPI 的代谢与 CYP2C19 基因型相关^[13-14], 雷贝拉唑主要代谢途径是经非酶降解形成硫酸酯复合物, 受 CYP2C19 基因多态性影响小, 可以保持稳定、有效的抑酸效果^[15]。最近一项荟萃分析纳入的 3 个日本研究发现, 每次口服雷贝拉唑 10 mg 和阿莫西林 0.5 g、每天 4 次的两联 14 d 方案获得了惊人的补救根除率 (87% ~ 100%)^[4]。

本研究亦采用口服雷贝拉唑 10 mg 和阿莫西林

表 1 两组治疗结果比较 (%)

项目	RA 组 (n=57)	RBAO 组 (n=56)	P 值
完成率	94.7 (54/57)	91.1 (51/56)	0.490
根除率			
ITT	61.4 (35/57)	75.0 (42/56)	0.121
PP	64.8 (35/54)	82.4 (42/51)	0.042
不良反应发生率	3.5 (2/57)	16.1 (9/56)	0.024

表 2 两组治疗方案成本-效果分析

组别	总费用 (元)	根除率 (PP, %)	C/E
RA 方案组	372.68	64.8	5.75
RBAO 方案组	484.68	82.4	5.88

0.5 g, 每天 4 次的两联 14 d 方案来补救根除 Hp。但是补救治疗效果不理想, Hp 根除率 (ITT) 在两联方案组与标准四联方案组差异无统计学意义; Hp 根除率 (PP) 在两联方案组显著低于标准四联方案组, 差异有统计学意义。本研究两联方案较标准四联方案用药种类少, 虽然雷贝拉唑和阿莫西林的用药总量两组相等, 但是两联方案单次用量少, 可能是两联方案组的不良反应发生率显著低于标准四联方案组的原因。同时两组发生的不良反应均为轻微的不良反应, 停药后均可自行缓解, 可能是两组患者依从性差异无统计学意义的原因。最近两项研究发现, 每次雷贝拉唑 20 mg 和阿莫西林 0.75 g, 每天 4 次的两联 14 d 方案获得满意的补救根除 Hp 效果 (ITT 89.3%、PP 89.3%)^[16]; 每次雷贝拉唑 20 mg, 每天 2 次和阿莫西林 1.0 g, 每天 3 次的两联 14 d 方案也获得了比较满意的补救根除 Hp 效果 (ITT 80.0%、PP 87.8%)^[17]。与这两项研究比较, 本研究中两联方案使用雷贝拉唑和阿莫西林的单次剂量和总剂量均不高, 可能是导致 Hp 根除率不理想的一个重要原因。

本研究中两联方案的疗程总费用低于标准四联方案, 但因 PP 根除率显著低于标准四联方案, 成本-效果分析显示每获得一个单位效果, 两联方案所需成本略低于标准四联方案, 因此从药物经济学角度来讲, 两联方案略优于标准四联方案。对于初次根除 Hp 失败后需补救根除的患者应强调个体化治疗, 应详细了解初次治疗方案的药物组成、疗程、不良反应及依从性, 分析抗菌药物耐药的可能性, 综合考虑有效性、安全性及经济性后选择治疗方案。

本研究纳入样本量有限, 尚需高质量大样本量的随机对照研究进一步探讨两联方案补救根除 Hp 的有效性和安全性。

参考文献

- [1] Xie C, Lu NH. Review: clinical management of Helicobacter pylori infection in China [J]. *Helicobacter*, 2015, 20(1): 1-10.
- [2] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report [J]. *Gut*, 2012, 61(5): 646-664.
- [3] 刘文忠, 谢勇, 成虹, 等. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告 [J]. *胃肠病学*, 2012, 17(10): 618-625.
- [4] Marin AC, McNicholl AG, Gisbert JP. A review of rescue regimens after clarithromycin-containing triple therapy failure (for Helicobacter pylori eradication) [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14(7): 843-861.
- [5] Jheng GH, Wu IC, Shih HY, et al. Comparison of Second-Line Quadruple Therapies with or without Bismuth for Helicobacter pylori Infection [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 163960.
- [6] Wu DC, Hsu PI, Tseng HH, et al. Helicobacter pylori infection: a randomized, controlled study comparing 2 rescue therapies after failure of standard triple therapies [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2011, 90(3): 180-185.
- [7] 杨雪, 高采平, 邱春华. 不同四联补救方案根除幽门螺杆菌疗效比较研究 [J]. *中国实用内科杂志*, 2015, 35(5): 424-426.
- [8] 成虹, 胡伏莲, 谢勇, 等. 中国幽门螺杆菌耐药状况以及耐药对治疗的影响—全国多中心临床研究 [J]. *胃肠病学*, 2007, 12(9): 525-530.
- [9] 成虹, 李江, 胡伏莲. 枸橼酸铋钾对幽门螺杆菌耐药菌株体外抗菌活性研究 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2008, 17(7): 543-546, 551.
- [10] Luther J, Higgins PD, Schoenfeld PS, et al. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of Helicobacter pylori infection: systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability [J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(1): 65-73.
- [11] 钱斌, 曲正, 刘帅, 等. 含阿莫西林奥硝唑的四联方案根除幽门螺杆菌的疗效观察 [J]. *中国临床研究*, 2015, 28(9): 1185-1187.
- [12] 王齐放, 李三鸣, 赵喆, 等. pH 及不同缓冲盐对阿莫西林化学稳定性的影响 [J]. *沈阳药科大学学报*, 1999, 16(3): 176-178.
- [13] Kuo CH, Lu CY, Shih HY, et al. CYP2C19 polymorphism influences Helicobacter pylori eradication [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(43): 16029-16036.
- [14] Papastergiou V, Georgopoulos SD, Karatapanis S. Treatment of Helicobacter pylori infection: past, present and future [J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2014, 5(4): 392-399.
- [15] Zhao F, Wang J, Yang Y, et al. Effect of CYP2C19 genetic polymorphisms on the efficacy of proton pump inhibitor-based triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis [J]. *Helicobacter*, 2008, 13(6): 532-541.
- [16] Yang JC, Lin CJ, Wang HL, et al. High-dose dual therapy is superior to standard first-line or rescue therapy for Helicobacter pylori infection [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(5): 895-905.
- [17] 吕清, 朱凌音, 任玲, 等. 含芦氟沙星四联疗法和含大剂量阿莫西林二联疗法用于幽门螺杆菌根除失败后补救治疗的疗效分析 [J]. *胃肠病学*, 2013, 18(8): 465-468.

收稿日期: 2015-12-21 修回日期: 2016-01-04 编辑: 周永彬