

· 临床研究 ·

雷贝拉唑三联与四联疗法治疗 Hp 感染伴消化性溃疡的疗效、安全性及药物经济学分析

王春燕, 张静, 赵红艳, 李萌, 姜静

武警后勤学院附属医院消化内科, 天津 300162

摘要: 目的 对比以雷贝拉唑为基础的三联与四联疗法治疗幽门螺杆菌(Hp)感染伴消化性溃疡的疗效、安全性及药物经济学评价。方法 选择 2015 年 9 月至 2017 年 11 月在消化科诊治的 Hp 感染伴消化性溃疡的 128 例患者为研究对象,采用随机数字表法分为观察组与对照组,每组 64 例。对照组给予雷贝拉唑、阿莫西林、克拉霉素三联疗法,观察组给予在对照组基础上加胶体果胶铋的四联疗法,两组治疗疗程均为 2 周。对比治疗前后两组患者临床症状积分、临床疗效、Hp 清除率及不良反应发生率,分析两种治疗方式的成本-效果(C/E)。结果 治疗前两组患者临床症状积分相比差异无统计学意义(P 均 >0.05);治疗后,两组患者临床症状积分均降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),且观察组低于对照组(P 均 <0.01)。观察组治疗总有效率稍高于对照组,但差异无统计学意义(90.62% vs 81.25%, $\chi^2 = 1.616$, $P > 0.05$),Hp 根除率高于对照组(93.75% vs 76.56%, $\chi^2 = 7.481$, $P < 0.01$)。两组患者术后均发生口苦、恶心、腹泻、头晕不良反应,观察组不良反应发生率低于对照组($P < 0.05$)。对照组药品成本为 587.72 元,观察组成本为 628.88 元;两组成本-效果分析显示,观察组治疗有效率、Hp 根除率的 C/E 低于对照组;以观察组为参照, $\Delta C/\Delta E$ (治疗有效率)为 4.39, $\Delta C/\Delta E$ (Hp 根除率)为 2.39。结论 与雷贝拉唑、阿莫西林、克拉霉素三联疗法相比,雷贝拉唑、阿莫西林、克拉霉素、胶体果胶铋四联疗法安全性好、治疗效果好,且成本低。

关键词: 幽门螺杆菌感染; 消化性溃疡; 雷贝拉唑; 阿莫西林; 克拉霉素; 胶体果胶铋; 安全性; 成本-效果
中图分类号: R 573.1 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2018)10-1379-04

Efficacy, safety and pharmacoeconomics analysis of triple and quadruple therapies based on rabeprazole for treatment of helicobacter pylori infection with peptic ulcer

WANG Chun-yan, ZHANG Jing, ZHAO Hong-yan, LI Meng, JIANG Jing

Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Logistics College of Chinese People's Armed Police, Tianjin 300162, China

Corresponding author: ZHANG Jing, E-mail: xinzhongdexe@163.com

Abstract: Objective To compare the efficacy, safety and pharmacoeconomics evaluation of triple and quadruple therapies based on rabeprazole for the treatment of helicobacter pylori (Hp) infection with peptic ulcer. **Methods** A total of 128 cases of Hp with peptic ulcer hospitalized from September 2015 to November 2017 were selected as research objects. The patients were divided into observation group and control group ($n = 64$ each) by random number table method. Triple therapy of rabeprazole, amoxicillin and clarithromycin was given in control group, and colloidal bismuth pectin was added on the basis of the triple therapy in observation group. The patients in two groups were treated for two weeks. Clinical symptom scores, clinical efficacy, Hp clearance rate and the incidence of adverse reactions before and after treatment were compared between two groups, and cost-effectiveness (C/E) for the two treatment methods were analyzed. **Results** Before treatment, there were no significant differences in clinical symptom scores between two groups (all $P > 0.05$). After treatment, clinical symptom scores in two groups decreased ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and the clinical symptom scores in observation group were significantly lower than those in control group (all $P < 0.01$). The total effective rate of the observation group was slightly higher than that of the control group, but without statistical difference (90.62% vs 81.25%, $P > 0.05$). The Hp clearance rate in observation group were significantly higher than those in control group (93.75% vs 76.56%, $P < 0.01$). The patients in both two groups had adverse reactions including bitter taste in mouth,

nausea, diarrhea and dizziness after operation, but the total incidence of adverse reactions in observation group was significantly lower than that in control group ($P < 0.05$). The costs of drugs were 587.72 yuan and 628.88 yuan, respectively in control group and observation group. C/E analysis showed that the C/E values of therapeutic effective rate and Hp eradication rate in observation group were significantly lower than those in control group. Taking the observation group as a reference, $\Delta C/\Delta E$ (treatment effective rate) was 4.39, and $\Delta C/\Delta E$ (Hp eradication rate) was 2.39.

Conclusion Compared with triple therapy of rabeprazole, amoxicillin and clarithromycin, the quadruple therapy of rabeprazole, amoxicillin, clarithromycin and colloidal bismuth pectin has good safety, good efficacy and low cost.

Key words: Helicobacter pylori infection; Peptic ulcer; Rabeprazole; Amoxicillin; Clarithromycin; Colloidal bismuth pectin; Safety; Cost-effectiveness

消化性溃疡属于临床多发病,研究显示幽门螺杆菌(helicobacter pylori, Hp)是其主要致病因素,近年来 Hp 感染的消化性溃疡发病率逐渐升高,复发率较高,严重影响患者的生活质量^[1]。治疗 Hp 感染消化性溃疡首先应进行 Hp 根除,以往临床常采用质子泵抑制剂三联疗法进行治疗,但随着 Hp 耐药率升高,传统治疗效果也随之降低^[2]。最新研究显示抗生素与抑酸剂四联疗法治疗效果更好,患者不良反应发生率^[3-4]。本研究对比以雷贝拉唑为基础的三联与四联疗法治疗 Hp 感染消化性溃疡患者,观察临床效果、分析成本-效果,旨在探讨治疗 Hp 消化性溃疡的最佳方法。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 9 月至 2017 年 11 月在我院消化科进行诊治的 Hp 感染伴消化性溃疡的 128 例患者作为研究对象,采用随机数字表法将患者分为观察组与对照组,每组 64 例。观察组男 34 例,女 30 例;年龄 19~78 (48.86 ± 8.62) 岁;胃溃疡 32 例,十二指肠溃疡 21 例,复合型溃疡 11 例;胃液 pH (1.65 ± 0.42);病程 (3.86 ± 1.64) 月;溃疡直径 (1.16 ± 0.39) cm。对照组男 35 例,女 29 例;年龄 21~75 (49.23 ± 7.85) 岁;胃溃疡 34 例,十二指肠溃疡 20 例,复合型溃疡 10 例;胃液 pH (1.72 ± 0.48),病程 (3.75 ± 1.26) 月;溃疡直径 (1.24 ± 0.41) cm。两组患者性别、年龄、病程以及疾病类型方面对比,差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1)临床症状符合 Hp 感染伴消化性溃疡典型症状;(2)经电子胃镜检查诊断消化性溃疡、且经¹⁴C-尿素呼气试验(¹⁴C-UBT)检测为 Hp 阳性;(3)未接受正规抗 Hp 治疗;(4)经本院伦理委员会批准,患者知情同意。排除标准:(1)食管疾病、消化道出血、胃穿孔者;(2)癌变性溃疡或合并其他恶性肿瘤者;(3)近 1 个月内服用抗生素者;(4)精神疾病、妊娠期、哺乳期妇女。

1.3 治疗方法 对照组采用雷贝拉唑为基础的三联

疗法:10 mg 雷贝拉唑[卫材(中国)药业;批号:1612014;规格:10 mg],1 000 mg 阿莫西林(广州白云山医药;批号:C14200032644;规格:0.5 g),500 mg 克拉霉素(广东逸舒制药;批号:A14200159267;规格:0.125 g),均 2 次/d,疗程为 2 周。观察组在对照组基础上加 100 mg 胶体果胶铋(浙江昂立康制药;批号:6T1J43;规格:100 mg)的四联疗法,每次 3 片,2 次/d,疗程为 2 周。

1.4 观察指标 (1)临床症状评定:临床症状主要包括腹痛、嗝气、烧心、反酸。将腹痛严重程度进行分级,无疼痛感为 0 分,偶尔出现不影响工作为 1 分,持续疼痛影响工作为 2 分,频繁腹痛明显影响工作为 3 分,其他临床症状均按照以上分级进行评定,总分为症状分级与得分乘积。(2)临床疗效评定:结合相关标准^[5],显效,治疗后临床症状均缓解,经电子胃镜检查溃疡部位基本痊愈;有效,临床症状得到一定改善,与治疗前相比,溃疡面积减少 50% 以上;无效,临床症状并无明显改善,溃疡面积减少不足 50%。(3)Hp 清除标准:¹⁴C-UBT 检测结果为阴性,表示 Hp 得到清除。(4)不良反应:主要包括头晕、恶心、腹泻、皮疹等。

1.5 成本-效果分析 成本指整个治疗过程所投入的全部财力以及人力,包括直接、间接以及隐性成本,由于患者在进行治疗期间间接、隐性成本具有不确定性,因此不纳入本研究成本范围内,药品价格以国家规定价格标准为主。成本-效果分析主要计算成本-效果比和增量成本-效果比,以成本(C)为分子,效果(E)为分母,其公式为:成本-效果比 = C/E,增量成本-效果比 = $\Delta C/\Delta E = (C_2 - C_1)/(E_2 - E_1)$ 。选择药价下调 10% 进行成本-效果敏感度分析。

1.6 统计学方法 本研究所得数据均采用 SPSS 21.0 软件进行统计。计数资料采用率表示,用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后临床症状积分比较 治疗前两组患者临床症状评分对比,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组患者治疗后临床症状积分均低于治疗前($P < 0.05, P < 0.01$),且观察组低于对照组($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 两组临床疗效比较 观察组治疗总有效率稍高于对照组,但无统计学差异($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 两组治疗后 Hp 根除率及不良反应发生率情况 观察组患者 Hp 根除率高于对照组($P < 0.01$),不良反应发生率低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 两组患者治疗前后临床症状积分对比 ($n = 64, \bar{x} \pm s$)

组别	腹痛		t 值	P 值	嗝气		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	7.26 ± 2.09	6.54 ± 1.43	2.275	0.025	7.62 ± 2.03	6.34 ± 1.26	4.286	0.000
观察组	7.35 ± 2.16	5.82 ± 1.13	5.021	0.000	7.69 ± 2.36	5.54 ± 1.37	6.303	0.000
t 值	0.240	3.160			0.180	3.438		
P 值	0.811	0.002			0.858	0.001		

组别	烧心		t 值	P 值	反酸		t 值	P 值	总分		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	7.72 ± 2.04	5.86 ± 1.19	6.301	0.000	7.62 ± 2.27	5.64 ± 1.37	5.974	0.000	29.87 ± 4.59	23.47 ± 3.81	8.583	0.000
观察组	7.65 ± 2.15	5.13 ± 1.04	8.441	0.000	7.72 ± 2.36	4.82 ± 1.13	8.867	0.000	29.36 ± 3.94	20.16 ± 3.22	14.464	0.000
t 值	0.189	3.695			0.244	3.694			0.674	5.308		
P 值	0.850	0.000			0.807	0.000			0.501	0.000		

表 2 两组患者临床疗效比较 (例)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效 [例(%)]
对照组	64	38	14	12	52(81.25)
观察组	64	41	17	6	58(90.62)
χ^2 值					1.616
P 值					0.204

表 3 两组患者治疗后 Hp 根除率及不良反应发生率对比 ($n = 64, \text{例}$)

组别	Hp 根除情况(例)			不良反应				
	阴性	阳性	Hp 根除率 (%)	口苦	恶心	腹泻	头晕	总发生 [例(%)]
对照组	49	15	76.56	5	3	4	2	14(21.88)
观察组	60	4	93.75	2	1	1	1	5(7.81)
χ^2 值			7.481					5.011
P 值			0.006					0.025

表 4 两组成本-效果分析

组别	C	E(%)		C/E		$\Delta C/\Delta E$	
		治疗有效率	Hp 根除率	治疗有效率	Hp 根除率	治疗有效率	Hp 根除率
观察组	628.88	90.62	93.75	6.94	6.71	-	-
对照组	587.72	81.25	76.56	7.23	7.68	4.39	2.39

表 5 两组成本-效果敏感度分析

组别	C	E(%)		C/E		$\Delta C/\Delta E$	
		治疗有效率	Hp 根除率	治疗有效率	Hp 根除率	治疗有效率	Hp 根除率
观察组	565.99	90.62	93.75	6.25	6.04	-	-
对照组	528.95	81.25	76.56	6.51	6.91	3.95	2.15

2.4 成本-效果及其敏感度分析 雷贝拉唑 12.55 元/片,2 次/d,1 片/次,2 周为 351.40 元,阿莫西林:0.44 元/片,2 次/d,4 片/次,1 周为 49.28 元,克拉霉素:1.67 元/片,2 次/d,4 片/次,2 周为 187.04 元,胶体果胶铋:0.49 元/片,2 次/d,3 片/次,2 周为 41.16 元,对照组药品成本为雷贝拉唑 + 阿莫西林 + 克拉霉素 = 351.40 + 49.28 + 187.04 = 587.72,观察组成本为 587.72 + 41.16 = 628.88。成本-效果分析显示,观察组治疗有效率、Hp 根除率的 C/E 低于对照组;以观察组为参照, $\Delta C/\Delta E$ (治疗有效率)为 4.39, $\Delta C/\Delta E$ (Hp 根除率)为 2.39。敏感度分析结果与上述结果一致。见表 4、表 5。

3 讨论

大多数研究证实胃酸过多可导致胃黏膜功能下降、Hp 感染的风险升高,进而可能引发消化性溃疡^[6]。调查显示 80% 的消化性溃疡患者伴有 Hp 感染,因此治疗此类患者首先要根除 Hp 感染,促进溃疡的愈合^[7]。临床上多采用质子泵抑制剂联合阿莫西林、克拉霉素进行治疗,主要因为 Hp 对阿莫西林、克拉霉素耐药性较低,但近年来随着抗生素的广泛使用,其耐药性逐渐增加,一部分患者 Hp 不能得到彻底根除^[8-9]。因此寻找治疗 Hp 阳性消化性溃疡的有效方法十分重要。

雷贝拉唑属于新型质子泵抑制剂,解离常数较高,进入肠道后能够降低小肠酸性,迅速被吸收,起效快,有研究显示其生物学利用率在 50% 以上,且具有独特的非酶代谢途径,与其他药物之间影响较小,因此药物稳定性好^[10]。文献报道雷贝拉唑更适用于三联或四联疗法根除 Hp^[11]。相关研究显示口服 20 mg 雷贝拉唑 1 h 后就能发挥其疗效,24 h 后血液中药物浓度达到最高值,药效能够维持 48 h,超过以往质子泵抑制剂^[12]。此外还有研究报道雷贝拉唑能够为其他联用抗生素提供稳定环境,使不耐酸的抗生素保持稳定的杀菌作用,加强对 Hp 的根除^[13]。有研究发

现,雷贝拉唑比奥美拉唑溃疡治愈率及临床改善更加明显,且 Hp 根除率高、药效更持久。目前临床治疗 Hp 的抗生素主要有克拉霉素、阿莫西林、左氧氟沙星及甲硝唑等,大量研究显示克拉霉素耐药率在 20% 以上,甲硝唑达 60%,左氧氟沙星达 40%^[14],进行根除 Hp 治疗时应选择耐药性相对较低的抗生素,本研究选择了克拉霉素与阿莫西林,选择阿莫西林主要因其属于 β -内酰胺类杀菌性抗生素,细菌转肽酶与肽键结合后使细胞活性降低、阻碍细菌细胞壁的生成,使细菌膨胀致死。雷贝拉唑联合阿莫西林、克拉霉素虽疗效较好,但单一胃黏膜保护药物长时间较难抵御 Hp 感染,胶体果胶铋属于胃黏膜保护药物,用于治疗消化性溃疡,特别是 Hp 相关性溃疡,能够增强胃黏膜的抵御能力,在胃肠内较少吸收,在强酸环境中能够保护溃疡黏膜,预防胃酸及胃蛋白酶对溃疡黏膜的腐蚀,维持黏膜功能的平衡状态。较多报道胶体果胶铋疗效较好,其药物有效性高^[15]。本研究结果显示四联疗法患者 Hp 根除率高于三联疗法,且患者临床症状改善较明显,不良反应发生率明显降低,分析原因可能为雷贝拉唑药效快,抑酸效果好且稳定,联合克拉霉素与阿莫西林后杀菌效果更好,另外使用胶体果胶铋能够保护胃黏膜降低患者不良反应,因此雷贝拉唑、阿莫西林、克拉霉素、胶体果胶铋四联疗法是治疗 Hp 消化性溃疡安全有效的方法。

四联疗法治疗效果虽好,但是药物种类与三联法不同,价格也存在一定差异,因此本研究采用成本-效果分析法对比两种治疗方案经济效果,结果显示观察组 C/E 低于对照组,说明观察组治疗成本较低;以观察组成本作为参照, $\Delta C/\Delta E$ (治疗有效率)为 4.39, $\Delta C/\Delta E$ (Hp 根除率)为 2.39,提示对照组每增加 1 个单位效果需要追加更多成本。敏感度分析结果也与上述结果一致。对治疗方案进行成本-效果分析并非追求低成本的治疗,而是寻找成本-效果最佳点^[16],因此本研究认为四联疗法较三联疗法成本低且疗效好。

综上所述,与雷贝拉唑、阿莫西林、克拉霉素三联疗法相比,雷贝拉唑、阿莫西林、克拉霉素、胶体果胶铋四联疗法能够明显缓解 Hp 伴消化性溃疡患者临床症状, Hp 根除率高,患者不良反应少,成本低,是治疗 Hp 消化性溃疡较理想的方法。

参考文献

- [1] 李潇,薛艳,周丽雅. 幽门螺杆菌感染复发研究进展[J]. 中华消化杂志,2015,35(10):713-714.
- [2] 王炳英. 埃索美拉唑、奥美拉唑为主的三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡效果比较[J]. 山东医药,2015,55(38):77-78.
- [3] 赵刚,钱学兰,林红,等. 比较四联与三联疗法治疗消化性溃疡的疗效[J]. 中国临床药理学杂志,2011,27(8):568-570.
- [4] 谢代彬,王梅,贾雁平,等. 消化性溃疡合并幽门螺杆菌感染患儿奥美拉唑四联疗法治疗效果分析[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(5):1146-1148.
- [5] Thorsen K, Søreide JA, Kvaløy JT, et al. Epidemiology of perforated peptic ulcer: age- and gender-adjusted analysis of incidence and mortality[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(3):347-354.
- [6] Luo JC, Leu HB, Hou MC, et al. Cirrhotic patients at increased risk of peptic ulcer bleeding: a nationwide population-based cohort study [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 36(6):542-550.
- [7] 耿岚岚,龚四堂. 儿童幽门螺杆菌感染的诊断与治疗[J]. 中国实用儿科杂志,2016,31(7):490-493.
- [8] 姜宗丹,张振玉,徐晓军,等. 大剂量质子泵抑制剂三联和四联方案治疗幽门螺杆菌感染 120 例临床观察[J]. 中华消化杂志,2014,34(7):483-484.
- [9] 文廷玉. 双歧杆菌四联活菌片联合三联疗法治疗幽门螺杆菌阳性消化性溃疡的疗效[J]. 中外医疗,2015,34(29):4-6.
- [10] 童婷婷,姜政,刘畅,等. 以雷贝拉唑为基础的不同疗程三联疗法治疗幽门螺杆菌感染疗效的 Meta 分析[J]. 重庆医学,2016,45(15):2095-2099.
- [11] 钱韶红,韦晓静,王丽,等. 四联疗法联合丹参根除幽门螺杆菌的临床疗效[J]. 中国医院药学杂志,2012,32(15):1230-1232.
- [12] 张杰,段和力,汪海涛,等. 不同疗程雷贝拉唑四联疗法根除幽门螺杆菌的效果观察[J]. 山东医药,2011,51(51):84-85.
- [13] Chang SS, Hu HY. No inverse relationship between Helicobacter pylori infection and adult asthma with peptic ulcer disease[J]. Hepatogastroenterology, 2014, 61(130):529-534.
- [14] 刘雪芳,马岚青. 幽门螺旋杆菌对克拉霉素、甲硝唑、左氧氟沙星耐药的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病杂志,2016,25(1):101-104.
- [15] 孟霞,刘改芳,赵丽伟,等. 幽门螺杆菌耐药性与铋剂四联方案临床根除疗效的相关性分析[J]. 中华消化杂志,2016,36(1):26-29.
- [16] 林小兰,李珍,谢亨银. 两种根治幽门螺旋杆菌相关消化性溃疡方案的成本-效果分析[J]. 广东医学,2012,33(6):844-846.

收稿日期:2018-03-31 修回日期:2018-04-20 编辑:王国品