

奥美拉唑的抗消化道溃疡治疗

贺俊英(重庆 400038 第三军医大学西南医院药剂科)

临床治疗胃、十二指肠溃疡常用几种类型药物,包括 H_2 -阻滞剂、抗酸抑制剂和粘膜保护剂,如有幽门螺旋菌感染时,要合用抗菌药物治疗。 H_2 -阻滞剂通过阻断组织胺(一种强有力酸分泌刺激剂),减少胃酸的产量,一般经过几周治疗后,疼痛明显减少。据估计,活动性消化道溃疡发病率在美国约 1.7%(400 万),每年发生率 0.29% 即 35 万新病例,以前 H_2 -阻滞剂作为常规急慢性治疗,世界市场对这些药物使用超过 40 亿美元,美国仅非住院病人费用就超过 10 亿美元^[1]。奥美拉唑(omeprazole)属于这类药物,现将近年治疗进展作一介绍。

1 对急性消化道出血的治疗

220 例经内窥镜确诊的胃、十二指肠溃疡患者,平均年龄 58 ± 8 岁,双盲实验,随机服用奥美拉唑或安慰剂,2 次/日,连服 5 日。治疗组有 12 例(10.9%)继续出血,对照组有 40 例(36.4%)($P < 0.01$);治疗组有 8 例(7.3%)、对照组有 26 例(23.6%)需手术治疗控制出血($P < 0.001$);治疗组 32 例(29.1%)、对照组有 78 例(23.6%)分别给予输血治疗($P < 0.001$);二组死亡率分别为 1.8% 和 5.5%,无显著性差异^[2]。

2 对反流性食管炎的治疗

反流性食管炎患者治疗中断后,1 年内有很高的复

发生率。175 例经内窥镜确诊的反流性食管炎患者开始都服用奥美拉唑(40mg, 1 次/日)4~8 周, 后随机分 5 组, 治疗 12 个月: ①西沙必利(cisapride), 10mg, 3 次/日; ②雷尼替丁(ranitidine), 150mg, 3 次/日; ③奥美拉唑, 20mg, 一次/日; ④雷尼替丁, 150mg + 西沙必利, 10mg; ⑤奥美拉唑, 20mg + 西沙必利, 10mg。经 12 个月连续治疗, 各组有效数分别为: 19/35 (有效率 54%), 17/35 (49%), 28/35 (80%), 23/35 (66%), 31/35 (89%)。这表明: 奥美拉唑明显比西沙必利($P=0.02$)或雷尼替丁($P=0.003$)有效, 奥美拉唑与西沙必利合用明显比单用西沙必利($P=0.003$)或单用雷尼替丁($P<0.001$)或雷尼替丁与西沙必利合用($P=0.03$)有效, 雷尼替丁与西沙必利合用要比单用雷尼替丁明显有效($P=0.05$)^[3]。

随机、单盲、平行研究奥美拉唑与雷尼替丁治疗 1481 例有或无十二指肠溃疡的胃食管反流症患者, 1001 例服用奥美拉唑, 20mg, 1 次/日; 480 例服用雷尼替丁, 300mg/日, 4 周。结果表明: 前组比后组症状减少明显, 在第 2, 4 周, 白天有症状的患者比例分别低 12% 和 7%; 2 组副作用无明显差异, 在第 2 周, 分别为 19% 和 21%, 在第 4 周分别为 15% 和 11%^[4]。

105 例反流性食管炎患者服用奥美拉唑 20~40mg/d, 平均服用 5 年, 后每年或每 2 年进行内窥镜和胃活检。结果显示: 幽门螺旋菌阳性患者有发展成萎缩性胃炎的危险; 用奥美拉唑治疗幽门螺旋菌阴性患者未增加萎缩性胃炎的危险性^[5]。每日 1 次奥美拉唑有效减少胃酸分泌, 可治疗儿童反流性食管炎或对其余治疗有抗药性的消化道溃疡, 但患者如不治疗幽门螺旋菌感染, 可阻碍其治愈^[6]。

3 对感染幽门螺旋菌的消化道溃疡的治疗

以前治疗常用灭滴灵、铋化合物、四环素 3 种药物 14d 联合治疗, 但耐受性差、治愈率低, 替代方案有奥美拉唑、阿莫西林、灭滴灵联系用药, 耐受性较好, 治愈率高达 90%; 奥美拉唑、阿莫西林、克拉霉素或奥美拉唑、灭滴灵、克拉霉素等也有 90% 的治愈率。

体外研究表明: 幽门螺旋菌球形菌每个细胞 ATP 水平比杆形菌低 1000 倍, 在杆状向球状转换期, 加入新鲜培养剂增加细胞内 ATP 水平 10 倍, 这表明: 形状及新陈代谢的变化可能是治疗失败的原因。对阿莫西林、克拉霉素、灭滴灵、奥美拉唑和朗所那唑治疗幽门螺旋菌感染的药效学研究表明: 阿莫西林引起长 PAE (postantibiotic effect), 其药效学作用取决于最大作用的浓度; 克拉霉素和灭滴灵也引起长 PAE 和 CERT (control related effective regrowth time); 奥美拉唑和朗所

那唑未诱导 PAE 和 CERT, 3 种抗菌素长的 CETR 提示, 高剂量和长时间的疗程是可取的。阿莫西林可引起抗性株少量增加, 说明需监测其易感性是否下降, 而克拉霉素无此情况; 灭滴灵可引起较高水平的抗性株。有消化道溃疡的幽门螺旋菌感染的病人经 2 周阿莫西林、灭滴灵、奥美拉唑治疗, 如仍有感染再治疗 2 周, 第 1 次治疗根治率为 84%, 第 2 次达 100%, 这说明: 联合用药再治疗仍然有效^[7]。

幽门螺旋菌感染和用非类固醇抗炎药(NSAID)是消化道溃疡 2 个重要因素, 对 278 例长期 NSAID 治疗的病人进行这 2 个因素关系的评价。100 例消化道溃疡经内窥镜活检确诊(36%), 其中 70% 病人有幽门螺旋菌感染, 后随机服用奥美拉唑 20mg 次, 2 次/d, 4 周, 前 2 周加服阿莫西林 1g/次, 2 次/d 或单独服用奥美拉唑 20mg/次, 2 次/d, 4 周, 如溃疡未愈再治疗 4 周。经 8 周治疗, 80% 消化道溃疡愈合, 但使用 NSAID 推迟愈合, 幽门螺旋菌感染对 NSAID 相关的溃疡无明显的影响, 愈合率在感染已清除(14/20, 70%)和感染持续的病人(14/18, 82%)是类似的, 6 个月时的复发率在有幽门螺旋菌感染病人比无感染高, 这表明: NSAID 对溃疡是一个独立的危险因素^[8]。

参考文献

- Gibaldi M. Helicobacter pylori and gastrointestinal disease. J Clin Pharmacol, 1995, 35: 647.
- Khuroo MS, Yattoo GN, Javid G, et al. To comparison of omeprazole and placebo for bleeding peptic ulcer. N Engl J Med, 1997, 336: 1054.
- Vigneri S, Termini R, Leandro G, et al. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. N Engl J Med, 1995, 333: 1106.
- Archambault AP, et al. Coparison of omeprazole with ranitidine for treatment of symptoms associaed with gastroesophageal reflux disease and uncomplicated duodenale ulcer. Can J Gastroenterol, 1996, 10(3): 156.
- Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg - Knol EC, et al. Atrophic gastritis and helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. N Engl J Med, 1996, 334: 1018.
- Kato S, Ebina K, Fujii K, et al. Effect of omeprazole in the treatment of refractory acid - related diseases in childhood: endoscopic healing and twenty - four - hour intragastric acidity. J Pediatrics, 1996, 128(3): 418.
- Mikael S. Treatment of helicobacter pylori infection experimental and clinical studies. Stockholm, 1997, ISBN 91 - 628 - 2584 - 4.

8 Bianchi PG, Parente F, Imbesi V, *et al*. Role of helicobacter pylori in ulcer healing and recurrence of gastric and duodenal ulcers in long - term NSAID users. Response to omeprazole

dual therapy. Gut, 1996, 39:22.

收稿日期:1998 - 05 - 27