

文章编号: 1672-3384 (2009) -04-0022-05

含左氧氟沙星四联幽门螺杆菌补救治疗方案的疗效观察

【作者】 冷爱民 寻琛 张桂英*

中南大学湘雅医院消化科 (长沙 410008)

【摘要】 目的 研究含左氧氟沙星的四联幽门螺杆菌补救治疗方案的疗效及安全性,探讨治疗幽门螺杆菌感染的安全、有效方案。方法 选择消化性溃疡及慢性胃炎幽门螺杆菌感染患者进行过1次或多次 *H. pylori* 根除治疗、停用抗生素至少1个月、停用质子泵抑制剂至少2周、复查¹⁴C 尿素呼气试验仍为阳性者41例,口服兰索拉唑,枸橼酸铋钾,左氧氟沙星,呋喃唑酮。观察其根除率、不良反应、症状缓解及溃疡愈合情况。结果 41例患者中失访4例,幽门螺杆菌根除32例,意向性治疗分析根除率78.0%,符合方案治疗分析根除率86.5%;症状改善总有效率91.9%;不良反应发生率16.2%,无严重不良反应。结论 含左氧氟沙星四联补救治疗方案是一安全有效治疗方法。

【关键词】 幽门螺杆菌; 补救治疗; 左氧氟沙星

【中图分类号】 R969.4; R573; R944.11

【文献标识码】 A

Effective observation of the levofloxacin – based quadruple rescue therapy regimen in eradicating *H. pylori*

【Writer】 Leng Ai-min Xun Chen Zhang Gui-ying*

Gastroenterology Department of Xiangya Hospital Central – south University (Changsha 410008)

【Abstract】 Objective Study of the levofloxacin – based quadruple rescue therapy was to discuss safe and effective. Methods Forty – one patients who had *H. pylori* eradication one or more times with chronic gastritis or peptic ulcer, stopping antibiotic at least one month, and PPI at least two weeks, but recent¹⁴C-Urea breath test (UBT) was still positive, were treated with the regimen: levofloxacin, furazolidone, bismuth potassium citrate, and lansoprazole for 7 days. The eradication rates, efficacy, and adverse reaction rates of the three regimens were observed. Results Eradication rates by intention – to – treat and per – protocol analyses were 78.0% and 86.5%, respectively. The total release rate of all symptoms was 91.9%. adverse reaction were slight and the adverse reaction rate was 16.2%. Conclusions The levofloxacin – based quadruple rescue therapy regimen was safe and effective.

【Key words】 Helicobacter pylori; rescue therapy; levofloxacin

随着幽门螺杆菌 (*H. pylori*) 耐药率的逐年增加, *H. pylori* 的根治难度逐渐增加,即使是正确的联合用药,初治根除失败率仍有 10% ~ 23%^[1]。可能与青霉素类及大环内酯类广泛应用及抗生素滥用导致 *H. pylori* 对某些抗生素的耐药率增加有

关。目前国内外常用的补救方案为质子泵抑制剂 (PPI)、铋剂、加上甲硝唑和四环素^[2-3]。甲硝唑耐药率日益增长,高达 40% 以上^[4-6],有的地区甚至达 100%^[7],极大地影响了补救方案的疗效;同时该方案不良反应多,服用药数量多,病人依

* 通讯作者: E-mail guiyinzhang@hotmail.com

从性差。因此,寻找新的补救方案十分必要。

本研究以兰索拉唑为基础,加上铋剂(丽珠得乐)、左氧氟沙星(可乐必妥)、呋喃唑酮作为 *H. pylori* 的补救治疗,观察其疗效及不良反应。

1 试验对象和方法

1.1 试验对象

1.1.1 病例入选条件 2006年10月-2007年10月,经胃镜检查证实为消化性溃疡或慢性胃炎、镜下取黏膜做快速尿素酶或病理切片HE染色,或 ^{14}C 尿素呼气试验(^{14}C -UBT)测定,三者任其一为阳性,并进行过1次或多次 *H. pylori* 根除治疗,治疗结束后抗生素停用至少1个月,PPI停用至少2周,复查 ^{14}C -UBT仍为阳性的41例患者。年龄18~54岁,平均 (41.92 ± 5.24) 岁,男性27例,女性14例,其中消化性溃疡17例,慢性胃炎24例。

1.1.2 病例排除标准 ①年龄<16岁或>80岁;②最近1个月内使用过左氧氟沙星、呋喃唑酮或其他抗生素者;③有严重心、肝、肾合并症者;④既往有胃部手术史者;⑤妊娠、哺乳妇女;⑥对研究药物有过敏史者;⑦有药物成瘾、精神障碍等依从性差者;⑧长期使用激素或非甾体抗炎药者。

1.2 方法

1.2.1 临床研究设计 符合入选条件的患者给予兰索拉唑,每次30mg;枸橼酸铋钾,每次220mg;左氧氟沙星,每次0.5g;呋喃唑酮,每次0.1g,除左氧氟沙星每日1次外,其他均每日2次;呋喃唑酮饭后半小时口服。

1.2.2 观察指标 治疗结束后查 ^{14}C 尿素呼气试验 *H. pylori* 阴性者为 *H. pylori* 根除,阳性者为 *H. pylori* 未根除。同时观察症状改善情况,是否有头痛、腹胀、腹痛、恶心、纳差、口苦等不良反应。药物的不良反应是在患者复诊时或电话询问记录,根据其日常生活的影响程度分为轻、中、重度。患者的依从性是通过记数剩余药片确定,剩余药片超过总片数20%者为依从性差。

1.2.3 疗效评价 采用按意向性治疗(intention-to-treat, ITT)分析和按符合方案治疗(per protocol, PP)分析2种方法,以 *H. pylori* 感染治疗成功的百分数表示。ITT分析包括所有至少服用了1次治疗量的患者,PP分析包括按规定完成研究方案的患者。

2 结果

2.1 含左氧氟沙星四联补救治疗方案 *H. pylori* 根除率

四联补救治疗方案治疗患者41例,失访4例。*H. pylori* 转阴32例,ITT分析根治率为78.0% (32/41) (95% CI: 65.3% ~ 90.7%); PP分析根除率为86.5% (32/37) (95% CI: 75.5% ~ 97.5%)。

2.2 症状改善情况

完成随访的37例患者中,腹痛、腹胀等症状完全消失18例,明显改善13例,稍有改善3例,症状无改善3例。总有效率为91.9%。

2.3 不良反应

患者随访过程中,头晕、乏力3例,恶心1例,腹痛加重1例,腹泻1例,总不良反应发生率为16.2%。未出现严重不良反应。无患者因不良反应而终止治疗。

3 讨论

近年来,随着青霉素类及大环内酯类大量应用及其他抗生素的滥用, *H. pylori* 对某些抗生素的耐药率呈上升趋势,根除率降低。目前推荐的一种PPI加两种抗生素(阿莫西林,克拉霉素或甲硝唑)的一线治疗方案根除失败率高达20%,二线方案包括一种PPI,加铋剂及两种抗生素(四环素,甲硝唑或呋喃唑酮)的疗效也不甚理想^[8]。

左氧氟沙星是一种广谱的氟喹诺酮类抗生素,对大多数革兰阳性和阴性菌具有杀菌活性。生物利用度高而且耐受性好^[9]。氟喹诺酮类在体外对 *H. pylori* 有效,且与PPI有协同作用。有试验报道左氧氟沙星耐药率明显低于阿莫西林及克拉霉素^[10]。在各个国家和地区之间它的耐药率在

1.4% ~ 21.5%^[11-16]。

国外含左氧氟沙星的补救治疗方案,根除率在71% ~ 86%^[17-20];美国,意大利等关于幽门螺杆菌的共识已推荐左氧氟沙星作为二线治疗方案的备选抗生素^[8,21-22]。而国内对含左氧氟沙星的补救方案的报道较少,根除率在83.3% ~ 86.9%^[23-25]。

王震华等^[26]检索 Medline、Embase、Cinahl 和 CBM-disc,筛选比较含左氧氟沙星的三联方案和含铋剂的四联方案的随机对照试验以进行荟萃分析,得出结论:含左氧氟沙星的10 d 三联方案疗效优于含铋剂的7 d 四联方案(86.9%对61.8%, $P < 0.00001$),不良反应率/严重不良反应率低于后者(16.8%对37.1%, $P < 0.0001$,0.41%对12.1%, $P < 0.001$),耐受性较好。而含左氧氟沙星的7 d 三联方案疗效与含铋剂的7 d 四联方案相当。

早在 *H. pylori* 发现之前,我国就使用呋喃唑酮治疗消化性溃疡,作为一种目前临床上少用的老药,呋喃唑酮主要作用于胃肠道,一般认为其通过干扰细菌内氧化还原酶体系,使细菌代谢发生紊乱而具有广谱抗菌性质。*H. pylori* 对呋喃唑酮有较好的敏感性,而且很少耐药^[27],且不与甲硝唑交叉耐药。一些资料表明,呋喃唑酮在高甲硝唑耐药率的人群中有效^[28-29]。含呋喃唑酮治疗方案的根除率在76.3% ~ 84.5%^[30]。细菌培养甲硝唑耐药的10例患者中应用包含兰索拉唑(30 mg, bid)、铋剂(240 mg, bid)、四环素(1g, bid)和呋喃唑酮(200 mg, bid)的7d 三线疗法,得到了90%的根除率^[31]。

兰索拉唑(lansoprazole)由于在其化学结构中引入了氟,对幽门螺杆菌有较强的抑制作用,且更加提高生物利用度^[32]。其抑酸作用强而持久,症状消失快,溃疡愈合率高,不良反应少。

本课题以兰索拉唑为基础,加上铋剂(丽珠得乐)、左氧氟沙星(可乐必妥)、呋喃唑酮四联疗法,*H. pylori* 的ITT分析根除率为78.0%,PP分析根除率为86.5%,症状缓解及溃疡愈合情况

满意,且无明显不良反应。

国外将左氧氟沙星与呋喃唑酮联合使用作为 *H. pylori* 补救治疗的甚少,Coelho LG 等^[33]曾使用雷贝拉唑(20mg, qd) + 左氧氟沙星(500 mg, qd) + 呋喃唑酮(200 mg, qd)的10d 方案进行补救治疗,获得100% (PP分析)和83% (ITT分析)的 *H. pylori* 根除率,但由于样本量较小(12人),结果的可信度受到影响。国内关于该两种抗生素联合使用于补救治疗的研究尚未见报道。而与奥美拉唑联用于 *H. pylori* 感染的初次根除,根除率在84.8% ~ 90.6%^[27,34-36]。由以上及本课题得到的 *H. pylori* 根除率,可认为左氧氟沙星与呋喃唑酮联合使用于 *H. pylori* 的治疗,效果较为满意。

在2003年安徽桐城会议上幽门螺杆菌共识意见推荐的二线方案为PPI,铋剂,加上四环素(0.75g/1.0g)和甲硝唑(0.4g, tid);或将甲硝唑替换为呋喃唑酮(0.1g)。这种方案每天共服药18 ~ 20粒,即使将甲硝唑改为呋喃唑酮,每天总药片量也达到14 ~ 16粒。而本研究的治疗方案中,兰索拉唑每天2粒,铋剂每天4粒,左氧氟沙星每天1粒,呋喃唑酮每天2粒,一天共服药9粒,大大减少了服用药片的数量,并且不良反应少而轻微,提高了患者的依从性。

在治疗随访过程中,曾有患者服药后出现头晕、乏力、纳差,仔细询问患者服药情况后,让患者将呋喃唑酮改为饭后半小时服用,不良反应消失,顺利完成治疗并得到 *H. pylori* 根除。提示保证患者依从性及根除效果的一个重要措施在于医生详细指导患者正确用药。

【参考文献】

- [1] Parente F, Cucino C, Bianchi Porro G. Treatment options for patients with *Helicobacter pylori* infection resistant to one or more eradication attempts. *Dig Liver Dis*, 2003, 35: 523-528
- [2] 中华医学会消化病学分会. 幽门螺杆菌共识意见(2003. 安徽桐城). *中华消化杂志*, 2004, 24: 126-127
- [3] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current con-

- cepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht 2 – 2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther*, 2002, 16: 167-180
- [4] 成虹, 胡伏莲. 北京地区幽门螺杆菌耐药情况及其变化趋势. *中华医学杂志*, 2005, 85 (39): 2754-2757
- [5] Hu CT, Wu CC. Resistance rate to antibiotics of *Helicobacter pylori* isolates in eastern Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22 (5): 720-723
- [6] Fallahi GH, Maleknejad S. *Helicobacter pylori* culture and antimicrobial resistance in Iran. *Indian J Pediatr*, 2007, 74 (2): 127-130
- [7] Kumala W, Rani A. Patterns of *Helicobacter pylori* isolate resistance to fluoroquinolones, amoxicillin, clarithromycin and metronidazoles. *Scand J Gastroenterol*, 1996, 31 (218): 103
- [8] Di Mario F, Cavallaro LG, Scarpignato C. 'Rescue' therapies for the management of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis*, 2006, 24 (1-2): 113-130
- [9] Broutet N, Tchamgoue S, Pereira E, et al. Risk factors for failure of *Helicobacter pylori* therapy—results of an individual data analysis of 2751 patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003, 17: 99-109
- [10] 叶华曦. 埃索美拉唑三联疗法治疗十二指肠球部溃疡的应用研究. *实用临床医学*, 2006, 7 (9): 65-66
- [11] Matsuzaki K, Koyama H, Chiba A, et al. In vitro activities of levofloxacin and other antibiotics against fresh clinical isolates. *Jpn J Antibiot*, 1999, 52: 571-584
- [12] Miyachi H, Miki I, Aoyama N, et al. Primary levofloxacin resistance and *gyrA/B* mutations among *Helicobacter pylori* in Japan. *Helicobacter*, 2006, 11 (4): 24
- [13] Kumala W, Rani A. Patterns of *Helicobacter pylori* isolate resistance to fluoroquinolones, amoxicillin, clarithromycin and metronidazoles. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2006, 37 (5): 970-974
- [14] Lee CC, Lee VW, Chan FK, et al. Levofloxacin – resistant *Helicobacter pylori* in Hong Kong. *Chemotherapy*, 2008, 54 (1): 50-53
- [15] Bogaerts P, Berhin C, Nizet H, et al. Prevalence and mechanisms of resistance to fluoroquinolones in *Helicobacter pylori* strains from patients living in Belgium. *Helicobacter*, 2006, 11 (5): 441-445
- [16] Marzio L, Coraggio D, Capodicasa S, et al. Role of the preliminary susceptibility testing for initial and after failed therapy of *Helicobacter pylori* infection with levofloxacin, amoxicillin, and esomeprazole. *Helicobacter*, 2006, 11 (4): 237-242
- [17] Gisbert JP, Gisbert JL, et al. Levofloxacin – vs. ranitidine bismuth citrate – containing therapy after *H. pylori* treatment failure. *Helicobacter*, 2007, 12 (1): 68-73
- [18] 邹军, 杨昭徐, 覃卓明. 左氧氟沙星抗幽门螺杆菌的实验室评价和临床研究. *中华医学杂志*, 2003, 83 (20): 1778-1781
- [19] Gisbert JP, Morena F. Systematic review and Meta – analysis: levofloxacin – based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 23 (1): 35-44
- [20] Cheng HC, Chang WL, et al. Levofloxacin – Containing Triple Therapy to Eradicate the Persistent *H. pylori* after a Failed Conventional Triple Therapy. *Helicobacter*, 2007, 12 (4): 359-363
- [21] Chey WD, Wong BC. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*, 2007, 102 (8): 1808-1825
- [22] Caselli M, Zullo A, et al. the Working Group of the Cervia II Meeting. Cervia II Working Group Report 2006": Guidelines on diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection in Italy. *Dig Liver Dis*, 2007, 39 (8): 782-789
- [23] 高秀芳. 以高剂量左氧氟沙星为基础的补救方案对幽门螺杆菌根除失败后的研究. *中国医药论坛*, 2007, 5 (4): 67-68
- [24] 梁志根, 全华斌, 何善智. 左氧氟沙星、阿莫西林、埃索美拉唑三联疗法在幽门螺杆菌补救治疗的临床研究. *海南医学*, 2007, 18 (7): 1-3
- [25] 王震华, 熊光苏, 吴叔明. 含左氧氟沙星的四联方案补救治疗幽门螺杆菌的临床研究. *胃肠病学和肝病杂志*, 2006, 15 (1): 38-39
- [26] 王震华, 熊光苏, 吴叔明. 含左氧氟沙星的三联方案补救根除幽门螺杆菌 荟萃分析. *中华消化杂志*, 2007, 27 (8): 534-537
- [27] 陆芹, 呼闯营, 唐文, 等. 左氧氟沙星根除幽门螺杆菌的初步尝试. *抗感染药学*, 2006, 3 (4): 163-164
- [28] Datta S, Chattopadhyay S, Patra R, et al. Most *Helicobacter pylori* strains of Kolkata in India are resistant to metronidazole but susceptible to other drugs commonly used for eradication and ulcer therapy. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 22 (1): 51-57
- [29] Safaralizadeh R, Siavoshi F, Malekzadeh R, et al. Antimicrobial

(下转第44页)

- [7] Galle C, Papazyan J P, Miron MJ, et al. Prediction of pulmonary embolism extent by clinical findings, D-dimer level and deep vein thrombosis shown by ultrasound. *Thromb Haemos*, 2001, 86 (5): 1156-1160
- [8] Kessler P. Prevention of venous thromboembolism in orthopaedics. *Vnitr Lek*, 2006, 52 (Suppl) 1: 51-57
- [9] Haas S, Breyer HG, Bacher HP, et al. Prevention of major venous thromboembolism following total hip or knee replacement: a randomized comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin (ECHOS Trial). *Int Angiol*, 2006, 25 (4): 335-342
- [10] Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG, et al. Randomized, placebocontrolled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation*, 2004, 110: 874-879
- [11] Brewer D. Lowmolecularweight heparin for initial treatment of venous thromboembolism. *Am Fam Physician*, 2005, 72 (1): 75-76
- [12] 李红云, 纪晓军, 裴海涛, 等. 进展性缺血性卒中. 国外医学脑血管病分册, 2005, 13 (2): 132-135
- [13] 吴振东, 陈汉波, 吴振雄. 低分子肝素钙和降纤酶联合治疗进展型脑梗死疗效及安全性研究. 中国实用内科杂志, 2005, 25 (2): 150-151
- [14] 王丽英. 低分子肝素钙治疗进展型脑梗死疗效观察. 中国煤炭工业医学杂志, 2008, 11 (1): 58-59
- [15] Chen Jilin, Chen Jue, Qiao Shubin, et al. A randomized comparative study of using enoxaparin instead of unfractionated heparin in the intervention. *Chin Med J*, 2006, 119 (5): 355-359
- [16] Collet J P, Montalescot G, Lison L. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation*, 2001, 103: 658-663
- [17] Bièvre MA, Vrij AA, Schoon EJ, Randomized, placebo-controlled trial of low molecular weight heparin in active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 2007, 13 (6): 753-758
- [18] 韩红, 夏冰, 刘君炎. 低分子肝素对三硝基苯磺酸诱发大鼠结肠炎肿瘤坏死因子 α , CD62P的影响. 中华消化杂志, 2003, 23 (7): 418-421
- [19] Wan MX, Liu Q, Wang Y, Thorlacius H. Protective effect of low molecular weight heparin on experimental colitis: role of neutrophil recruitment and TNF-alpha production. *Inflamm Res*, 2002, 51 (4): 182-187
- [20] White JML, Munn SE, Seet J E. Eczemalike plaques secondary to enoxaparin. *Contact Dermatitis*, 2006, 54 (1): 18-20
- [21] Linhardt RJ, Gunay NS. Production and chemical processing of low molecular weight heparins. *Semin Thromb Hemost*, 1999, 25 (suppl 3): 5-16
- [22] Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*, 1998, 114 (5 Suppl): S489-S510
- [23] Bahit MC, Topol EJ, Califf RM, et al. Reactivation of ischemic events in acute coronary syndromes: result from GUSTO-II b. global use of strategies to open occluded arteries in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 37: 1001-1007
- [33] Coelho LG, Moretzsohn LD, Vieira WL, et al. New once-daily, highly effective rescue triple therapy after multiple Helicobacter pylori treatment failures: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005, 21 (6): 783-787
- [34] 李斌, 陈玉玲. 洛赛克、左氧氟沙星与呋喃唑酮三联治疗幽门螺杆菌疗效分析. 中国人兽共患病杂志, 2005, 21 (12): 1122-1123
- [35] 徐光辉, 凌国敏. 两种方案治疗十二指肠溃疡幽门螺杆菌感染的临床分析. 临床荟萃, 2005, 20 (1): 19-21
- [36] 束庆文, 姜诗金, 等. 奥美拉唑、左氧氟沙星、呋喃唑酮三联疗法治疗幽门螺杆菌感染. 蚌埠医学院学报, 2006, 31 (1): 48-50
- (上接第25页)
- effectiveness of furazolidone against metronidazole-resistant strains of Helicobacter pylori. *East Mediterr Health J*, 2006, 12 (3-4): 286-293
- [30] Buzás GM, Józán J. Nitrofurán-based regimens for the eradication of Helicobacter pylori infection. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22 (10): 1571-1581
- [31] Treiber G, Ammon S, Malfertheiner P, et al. Impact of furazolidone-based quadruple therapy for eradication of Helicobacter pylori after previous treatment failures. *Helicobacter*, 2002, 7: 225-231
- [32] 王杨, 曾双. 兰索拉唑 (lansoprazole) 的安全性. 现代应用药学, 1997, 14 (1): 1-3