

持续静滴奥美拉唑治疗上消化道出血疗效的Meta-分析

方宝霞¹, 方东菲¹, 陈富超¹, 李锐^{2*}

1. 湖北医药学院附属东风医院 药学部, 湖北 十堰 442008

2. 湖北省钟祥市人民医院 药学部, 湖北 钟祥 431900

摘要: 目的 评价持续静脉滴注奥美拉唑治疗上消化道出血的疗效及安全性。方法 检索PubMed、EMbase、Cochrane系统评价数据库(CDSR)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)和维普中文科技期刊数据库(VIP)数据库, 检索时限2000年1月—2017年12月。收集持续静脉滴注奥美拉唑与间歇静脉滴注奥美拉唑治疗上消化道出血的随机对照试验(RCT)文献, 采用Rev Man 5.2软件进行Meta分析。结果 纳入16篇RCT, 共2 683例患者进行Meta分析。结果显示: 持续静脉滴注奥美拉唑与对照组(间歇静脉滴注奥美拉唑)比较, 持续静脉滴注组的显效率 [$OR=2.24$, $95\%CI(1.67\sim3.00)$, $Z=5.43$], 总有效率 [$OR=2.42$, $95\%CI(1.61\sim3.62)$, $Z=4.28$], 平均输血量 [$MD=-0.80$, $95\%CI(-1.01\sim-0.59)$, $Z=7.33$], 差异均有统计学意义($P<0.01$); 再出血率 [$OR=0.56$, $95\%CI(0.29\sim1.07)$, $Z=1.75$], 差异无统计学意义。结论 持续静脉滴注奥美拉唑治疗上消化道出血的疗效优于间歇静脉滴注, 但受纳入文献质量的影响, 以上结论需要高质量的临床证据进一步证实。

关键词: 奥美拉唑; 持续静脉滴注; 上消化道出血; 质子泵抑制剂; Meta-分析

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2018)11-2102-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.11.033

Clinical effectiveness of continuous infusion of omeprazole in treatment of upper gastrointestinal bleeding: a Meta-analysis

FANG Baoxia¹, FANG Dongfei¹, CHEN Fuchao¹, LI Rui²

1. Department of Pharmacy, Dongfeng Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442008, China

2. Department of Pharmacy, Zhongxiang people's hospital, Zhongxiang 431900, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of continuous intravenous infusion of omeprazole in patients with upper gastrointestinal bleeding. **Methods** Databases including PubMed, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), CNKI, and VIP were searched to collect randomized controlled trials (RCTs) about continuous intravenous versus intermittent intravenous infusion of omeprazole in the treatment of upper gastrointestinal hemorrhage from January 2000 to December 2017. Meta-analysis was conducted by RevMan 5.2 software. **Results** A total of 2 683 patients involved in 16 RCTs were searched. Meta-analysis showed that according to cure rates [$OR=2.24$, $95\%CI(1.67\sim3.00)$, $Z=5.43$, $P<0.01$], the total effective rates [$OR=2.42$, $95\%CI(1.61\sim3.62)$, $Z=4.28$, $P<0.01$], and the average transfusion volume [$MD=-0.80$, $95\%CI(-1.01\sim-0.59)$, $Z=7.33$, $P<0.01$] in the continuous intravenous infusion group, significant differences were noted between the continuous intravenous infusion of omeprazole group and the control group (intermittent intravenous infusion of omeprazole). There was no statistical significance between the two groups in the rebleeding rates [$OR=0.56$, $95\%CI(0.29\sim1.07)$, $Z=1.75$, $P=0.08$]. **Conclusion** The current domestic evidence suggests that the clinical effect continuous intravenous infusion of omeprazole is better than that of control group. However, because of the low quality of the included trials, the above conclusion needs to be further confirmed based on high-quality evidence in clinic.

Key words: omeprazole; continuous intravenous infusion; upper gastrointestinal bleeding; proton pump inhibitors; Meta-analysis

收稿日期: 2018-05-05

基金项目: 湖北省卫生计生科研基金项目(WJ2015MB290); 十堰市科学技术研究与开发计划项目(16Y60)

第一作者: 方宝霞, 女, 本科, 主管药师, 研究方向为医院药学。Tel: (0719)8272347 E-mail: fbx-811105@163.com

*通信作者: 李锐, 男, 本科, 副主任药师, 研究方向为医院药学。E-mail: liruiyao1970@sina.com

上消化道出血是内科常见且具有潜在生命危险的危急症之一,常见的止血方法有药物治疗、内镜治疗和外科手术,药物治疗是最为常用的方法,其中首要的方法是抑酸治疗^[1]。

质子泵抑制剂(PPI)是近年来临床应用最为广泛、效果最好的抑酸药,是治疗消化道溃疡性出血的一线药物,疗效显著^[2]。既往临床研究表明^[3],持续静脉滴注PPI较常规静脉注射PPI能明显提高胃内24 h内pH值,并使患者胃液的pH值保持在6.0以上,增强止血效果。奥美拉唑是PPI中的代表,以往多用常规剂量间歇静滴给药,近年来很多国内外学者认为持续大剂量静脉滴注奥美拉唑用于溃疡性消化道出血可能优于常规剂量间歇静滴给药^[4]。为了系统地评价持续静脉滴注奥美拉唑治疗上消化道出血的疗效及安全性,本文采用Meta-分析方法,对国内外公开发表的奥美拉唑持续静脉滴注与常规静脉注射治疗上消化道溃疡的随机对照研究(RCT)进行比较,为最佳治疗方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

计算机检索PubMed、EMbase、Cochrane系统评价数据库(CDSR)、中国学术期刊全文数据库(CNKI)和维普中文科技期刊数据库(VIP)数据库,检索时限为2000年1月—2017年12月。

中文检索词为奥美拉唑、持续静脉滴注、质子泵抑制剂、上消化道出血,英文检索词为intravenous omeprazole、proton pump inhibitors、upper gastrointestinal bleeding。

1.2 入选标准

原始文献内容为RCT;研究对象中纳入患者的年龄>16岁,性别不限,文献内容须为持续静脉滴注奥美拉唑治疗上消化道出血,同时有间歇静脉滴注奥美拉唑作为对照组,测量指标为显效率、总有效率、平均每例输血量、再出血率。药物疗效及不良反应均为计数资料。

1.3 排除标准

临床研究未设对照组或设有安慰剂对照组或是未采取干预措施的空白对照组;试验设计中疾病诊断与疗效标准不统一及不规范的文献;重复发表与数据统计不完整的文献。

1.4 文献质量评价

采用Jadad评分量表^[5-6]对各RCT进行质量评分,包括盲法水平(2分)、随机方法(2分)和患者失访描述或退出(1分),总分为5分,3分以上为高质

量文献。

1.5 数据处理

采用RevMan 5.2软件对各测量指标进行Meta-分析。计数资料用优势比(odds ratio, OR),各效应量均以95%置信区间(95%CI)表示。各纳入RCT间的异质性采用 χ^2 检验,若无异质性($P>0.05$, $I^2\leq 50\%$),用固定效应模型进行分析;反之则用随机效应模型。

2 结果

2.1 文献检索结果与质量评价

经文献检索,依据纳入与排除标准,对相关文献经逐一筛选与评价后,最后有16篇RCTs符合纳入标准,共涉及受试者2 683例(实验组1 353例,对照组1 330例)。经Jadad评分,有7项研究超过3分,为高质量研究;其余RCT均属低质量研究。纳入文献的基本情况与质量评价见表1。

2.2 Meta-分析

2.2.1 显效率 共有9项研究^[7-15]比较了显效率,持续静脉滴注组为69.53%(283/407),对照组为50.51%(199/394),异质性检验结果显示 $I^2=6.18$ 、 $P=0.63$,表明纳入研究具有同质性,采用固定效应模型分析,见图1。Meta-分析结果为 $OR=2.24$, 95%CI(1.67~3.00),合并效应的检验 $Z=5.43$,与对照组比较差异有统计学意义($P<0.01$),说明持续静脉滴注组的显效率优于间歇静脉滴注。

2.2.2 总有效率 共有16项研究^[7-22]比较了总有效率,持续静脉滴注组的为91.13%,对照组的为83.91%,异质性检验结果显示 $I^2=30.77$ 、 $P<0.05$,表明纳入研究存在异质性,采用随机效应模型分析,见图2。Meta-分析结果为 $[OR=2.42, 95\%CI(1.61\sim 3.62), Z=4.28]$,与对照组比较差异有统计学意义($P<0.01$),说明持续静脉滴注奥美拉唑治疗上消化道出血的总有效率优于间歇静脉滴注。

2.2.3 平均输血量 共有5项研究^[8,10-11,13-14]比较了平均输血量,持续静脉滴注组与对照组的同质性检验结果 $I^2=2.11$ 、 $P=0.72$,表明纳入研究具有同质性,采用固定效应模型分析,见图3。Meta-分析结果为 $[OR=-0.80, 95\%CI(-1.01\sim -0.59), Z=7.33]$,与对照组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.2.4 再出血率 共有7项研究^[12,17-22]比较了再出血率,持续静脉滴注组为7.78%,对照组为11.01%,同质性检验 $I^2=17.33$ 、 $P=0.008$,表明纳入研究存在异质性,采用随机效应模型,见图4。Meta-分析结果为 $[OR=0.56, 95\%CI(0.29\sim 1.07), Z=1.75]$,两组比

表 1 纳入文献基本信息和质量评价
Table 1 Basic information and quality evaluation

第一作者	发表年	组别	n/例	显效/例	总有效/例	再出血/例	平均输血量/	Jadad 评分
乔进朋 ^[7]	2009	实验	82	52	74	-	-	2
		对照	82	43	70	-	-	
刘远锦 ^[8]	2009	实验	37	30	34	-	489±117	2
		对照	32	17	26	-	626±124	
敖栋基 ^[9]	2015	实验	37	19	35	-	-	3
		对照	37	13	28	-	-	
李树斌 ^[10]	2011	实验	34	28	32	-	393.7±128.6	2
		对照	33	17	26	-	539.5±231.3	
李洪涛 ^[11]	2013	实验	45	35	41	-	396.5±126.7	3
		对照	41	20	33	-	537.6±232.9	
杨 琴 ^[12]	2015	实验	78	54	74	1	-	3
		对照	78	44	63	5	-	
林少斌 ^[13]	2007	实验	34	26	31	-	506±142	2
		对照	31	15	25	-	616±201	
蔡春江 ^[14]	2012	实验	40	25	38	-	398.2±127.3	3
		对照	40	19	30	-	540.1±232.4	
谢东标 ^[15]	2014	实验	20	14	19	-	-	3
		对照	20	11	17	-	-	
李延领 ^[16]	2012	实验	60	-	43	-	-	1
		对照	60	-	22	-	-	
Andriulli A ^[17]	2008	实验	238	210	-	28	-	3
		对照	236	217	-	19	-	
Leontiadis G I ^[18]	2012	实验	419	392	-	27	-	3
		对照	456	406	-	50	-	
Rantanen T ^[19]	2014	实验	22	21	-	1	-	3
		对照	21	18	-	3	-	
Simon-Rudler M ^[20]	2007	实验	69	64	-	5	-	2
		对照	45	34	-	11	-	
Tajima A ^[21]	2008	实验	69	64	-	5	-	2
		对照	45	34	-	11	-	
Udd M ^[22]	2001	实验	69	61	-	8	-	2
		对照	73	67	-	6	-	

较差异无统计学意义。

2.2.5 安全性与发表偏倚分析 纳入研究中16篇文献^[7-22]均有不良反应描述,但均无明显药物不良反应发生。为检验本Meta-分析是否存在发表偏移,根据有效率作漏斗图,结果漏斗图呈偏态分布,表明研究存在一定的发表偏移。见图5。

3 讨论

3.1 持续静滴奥美拉唑治疗上消化道出血的药理机制

上消化道出血是临床最常见急危重症之一,其

病死率可达10%。临床上内科药物保守治疗方法常采用止血、补液及抑制胃酸、保护胃黏膜等综合治疗措施,内科治疗无效常需外科手术、内镜下止血、介入等治疗手段。离体试验表明胃液pH值与血小板聚集、胃蛋白酶活性均呈高度相关性。胃蛋白酶活性在pH值低于4.0时可被激活,而其活性在pH值大于6时几乎完全丧失;血小板聚集和血浆凝血功能在胃液pH值低于5.4时明显受损。因此,持续抑制胃酸分泌控制胃液pH值大于6能有效控制上消化道出血^[23]。奥美拉唑为临床广泛使用的

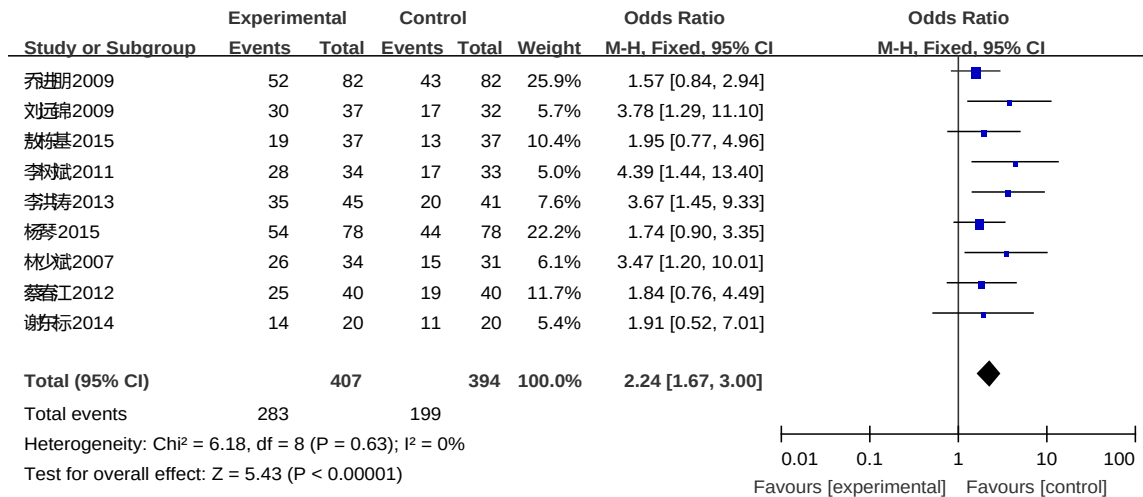


图1 两组显效率的Meta-分析森林图

Fig. 1 Meta-analysis of forest plot for cure rate between two groups

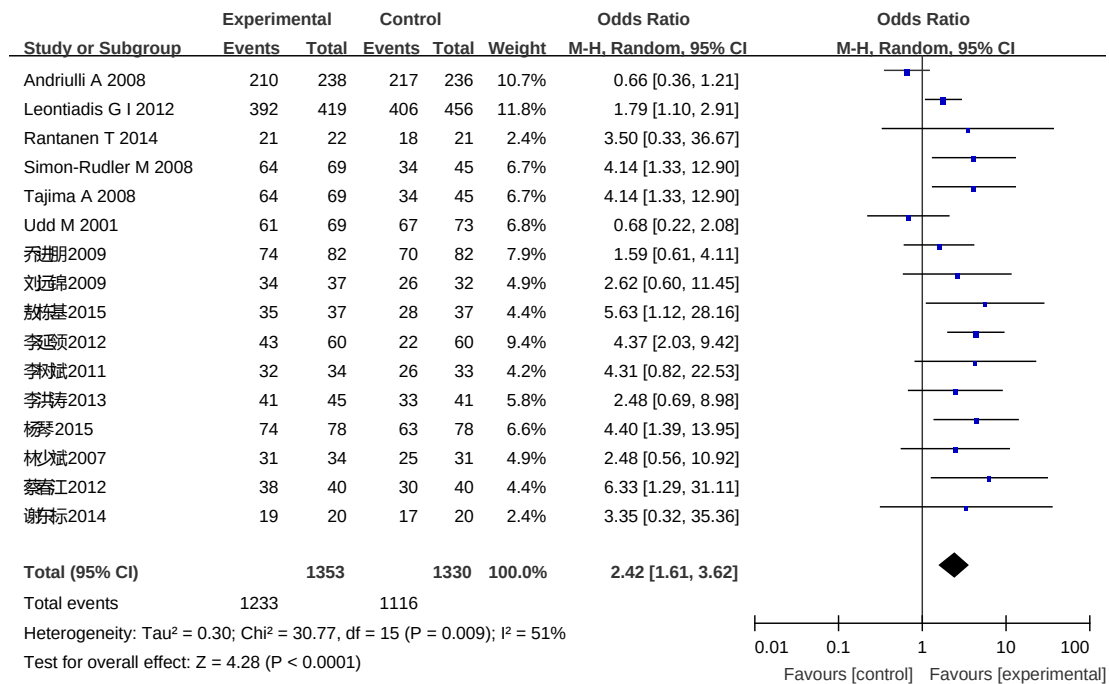


图2 两组总有效率的Meta-分析森林图

Fig. 2 Meta-analysis of forest plot for total effective rate between two groups

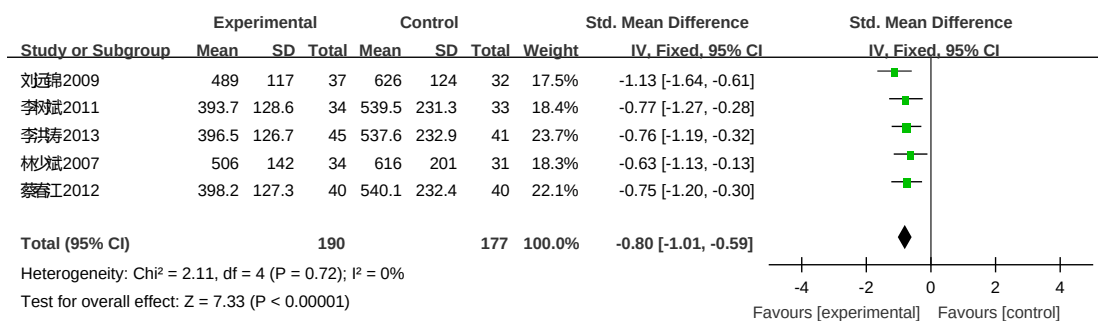


图3 两组平均每例输血量Meta-分析森林图

Fig. 3 Meta-analysis of forest plot for the average transfusion volume between two groups

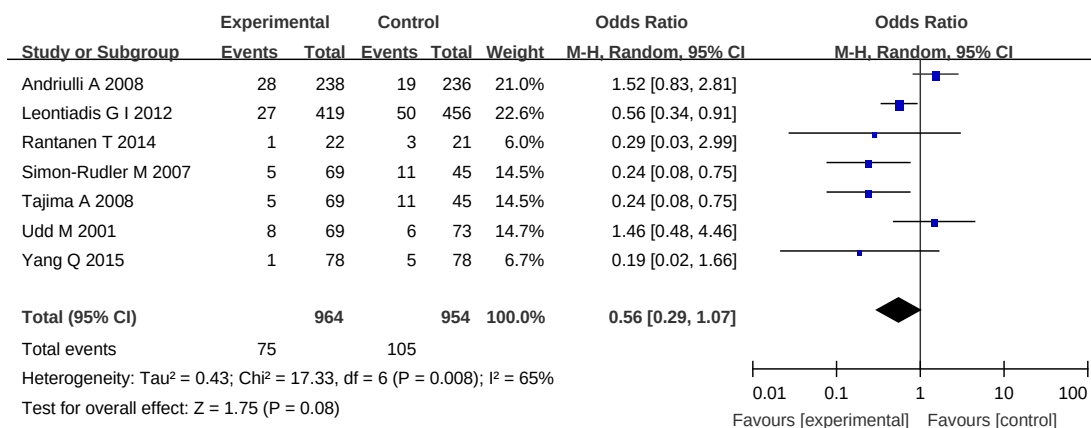


图4 两组再出血率的Meta-分析森林图

Fig. 4 Meta-analysis of forest plot for the rebleeding rate between two groups

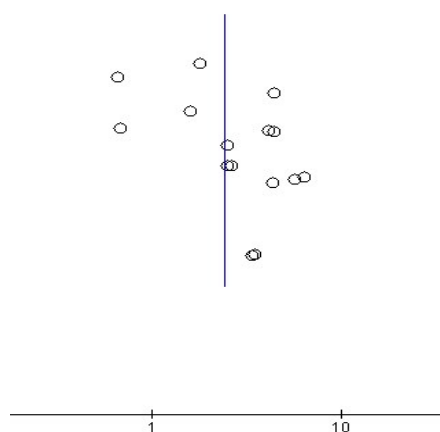


图5 两组总有效率比较的漏斗图

Fig. 5 Funnel plot analysis based on total effective rate

PPIs 制剂之一,为非竞争性 H^+-K^+-ATP 酶抑制剂,临床上多以常规剂量 20~40 mg/d 间歇静滴给药(1~2 次/d),适用于轻中度上消化道出血患者。对于大量上消化道出血患者,中华医学会消化分会诊治指南建议^[24]:诊断明确后推荐大剂量 PPIs 治疗:如 80 mg 奥美拉唑静脉给药后,给予奥美拉唑 8 mg/h 持续静脉滴注。奥美拉唑的抑酸作用与血药浓度-时间曲线下总面积(AUC)相关,而与给药时的血药浓度无关,相对间歇性用药,持续静脉给药奥美拉唑能保持药物在体内的 AUC,提高胃液 pH 大于 6 时间,从而能有效控制上消化道出血。国外研究显示低剂量的 PPI 所产生临床疗效与内镜下止血后的高剂量 PPI 所产生的治疗效果相同^[25-27]。

3.2 持续静滴奥美拉唑治疗上消化道出血的疗效与安全性

本研究选用奥美拉唑钠为研究对象,将大剂量持续静滴奥美拉唑与间歇静滴奥美拉唑作比较,通过显效率、总有效率、平均每例输血量、再出血率等

衡量指标来探讨持续静滴奥美拉唑对于上消化道出血患者的临床疗效与安全性。结果显示:合计显效率持续静滴实验组 69.53% 显著高于间歇静滴组 50.51%,差异有统计学意义,持续静滴奥美拉唑组的显效率优于间歇静滴奥美拉唑对照组;合计总有效率持续静滴奥美拉唑组为 91.13%,显著高于对照组 83.91%,差异有统计学意义,大剂量持续静脉滴注奥美拉唑治疗上消化道溃疡总有效率优于间歇静脉滴注给药。平均每例输血量持续静滴奥美拉唑组显著低于对照组,差异有统计学意义,大剂量持续静脉滴注奥美拉唑治疗上消化道溃疡平均每例输血量优于间歇静脉滴注给药,说明持续静脉滴注奥美拉唑能减少上消化道出血量。再出血率持续静滴奥美拉唑组 7.78% 低于对照组为 11.01%,但差异无统计学意义。

在安全性方面,纳入研究中 16 篇文献均有不良反应描述,但结果均为无明显药物不良反应发生,但由于纳入的文献的例数较少,临床观察期短,不具有代表性。质子泵抑制剂大量长期使用导致的潜在不良反应如肝毒性、营养素缺乏、骨质疏松症、易骨折危险、呼吸道和肠道感染、胃底腺息肉等备受关注^[28-29],临床用药应密切监测用药后不良反应发生情况,以保障患者用药安全。

3.3 本研究的局限性

基于本研究,持续静滴奥美拉唑能提高上消化道出血患者的临床治疗疗效,止血显效率及总有效率明显提升,降低患者因出血量过多或止血效果不佳对血液的需求量以及出血再发生率,值得临床推广应用。但受到检索文献数量的影响,本研究中两组患者再出血率无明显的统计学意义,有待进一步验证。

同时本研究尚存在以下不足:部分研究的持续静滴奥美拉唑组与对照组的奥美拉唑总剂量并不完全相同;部分研究对再出血的定义在时间上并不一致,或对再出血时间界定不明;部分研究缺乏再出血时间的详细数据。对在出血率的结果有待进一步研究。我们期待更多高质量的RCTs的完成,这些RCTs将接受不同的种族,更为标准化的内镜诊断和管理,双盲策略,和更为具体的评估结果标准。

参考文献

- [1] 覃桂聪. 急性上消化道出血的治疗新进展 [J]. 广西中医药大学学报, 2015, 18(1): 78-80.
- [2] 任丽娜, 陈继龙, 耿振儒. 泮托拉唑与奥美拉唑治疗消化道溃疡出血的临床对照研究 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(6): 840-843.
- [3] 任宏生, 蒋进蛟, 王春亭, 等. 大剂量奥美拉唑防治应激消化道黏膜损伤的研究 [J]. 中华急诊医学杂志, 2009, 18(9): 964-967.
- [4] 陶国运, 艾莉莎, 张 丽. 特利加压素联合奥美拉唑治疗肝硬化上消化道出血的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2018, 33(1): 143-147.
- [5] 杨 萍, 韩 潇, 田怀平. 二甲双胍联用氨氯地平治疗肥胖型高血压的Meta-分析 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(12): 1790-1796.
- [6] 熊 丽, 张 莹, 严 颖, 等. 万古霉素静脉滴注联用鞘内注射治疗颅内感染的Meta-分析 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(1): 140-146.
- [7] 乔进朋, 鲁力锋, 王晓燕, 等. 奥美拉唑治疗非静脉曲张性上消化道出血的疗效观察 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2009, 9(4): 311-312.
- [8] 刘远锦, 刘佛林. 大剂量奥美拉唑治疗老年上消化道出血(附69例报告) [J]. 赣南医学院学报, 2009, 29(3): 408-409.
- [9] 敖栋基. 奥美拉唑钠持续静脉滴注治疗上消化道出血疗效观察 [J]. 现代医药卫生, 2015, 31(24): 3786-3787.
- [10] 李树斌, 刘新平, 郑 丽. 大剂量奥美拉唑治疗胃炎致上消化道出血的临床分析 [J]. 长春中医药大学学报, 2011, 27(2): 284-285.
- [11] 李洪涛, 张志旺, 曾明芳, 等. 大剂量奥美拉唑治疗消化性溃疡大出血临床观察 [J]. 医学理论与实践, 2013, 26(4): 467-469.
- [12] 杨 琴. 大剂量奥美拉唑治疗溃疡性上消化道出血78例 [J]. 中国药业, 2015, 24(3): 83-84.
- [13] 林少斌, 沈慕群, 苏伟民. 大剂量奥美拉唑治疗急性非静脉曲张性上消化道大出血 [J]. 中国医药导报, 2007, 4(14): 61-62.
- [14] 蔡春江. 大剂量奥美拉唑治疗胃炎致上消化道出血的临床效果 [J]. 求医问药: 学术版, 2012, 10(9): 151-152.
- [15] 谢东标, 张何银. 持续微泵静脉注射奥美拉唑治疗非静脉曲张性上消化道大出血临床疗效观察 [J]. 当代医学, 2014, 20(34): 151-152.
- [16] 李延领. 奥美拉唑针不同给药方式治疗消化性溃疡出血的临床观察 [J]. 中国实用医药, 2012, 17(17): 174-175.
- [17] Andriulli A, Loperfido S, Focareta R, et al. High-versus low - dose proton pump inhibitors after endoscopic hemostasis in patients with peptic ulcer bleeding: A multicentre, randomized study [J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103(12): 3011-3018.
- [18] Leontiadis G I, Howden C W, Barkun A N. High-dose versus low-dose intravenous proton pump inhibitor treatment for bleeding peptic ulcers [J]. Exp Rev Gastroenterol Hepatol, 2012, 6(6): 675-677.
- [19] Rantanen T, Udd M, Honkanen T, et al. Effect of omeprazole dose, nonsteroidal anti-inflammatory agents, and smoking on repair mechanisms in acute peptic ulcer bleeding [J]. Dig Dis Sci, 2014, 59(11): 2666-2674.
- [20] Simon-Rudler M, Massard J, Bernard-Chabert B, et al. Continuous infusion of high-dose omeprazole is more effective than standard-dose omeprazole in patients with high-risk peptic ulcer bleeding: a retrospective study [J]. Alimen Pharmacol Therap, 2007, 25(8): 949-954.
- [21] Tajima A, Koizumi K, Suzuki K, et al. Proton pump inhibitors and recurrent bleeding in peptic ulcer disease [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2008, 23 (s2): S237-S241.
- [22] Udd M, Miettinen P, Palmu A, et al. Regular-dose versus high -dose omeprazole in peptic ulcer bleeding: a prospective randomized double-blind study [J]. Scand J Gastroenterol, 2001, 36(12): 1332-1338.
- [23] 符智深, 陈桂香, 陈海英, 等. 奥美拉唑持续静滴治疗上消化道大出血的疗效观察 [J]. 中国误诊学杂志, 2007, 7(21): 4973-4974.
- [24] 柏 愚, 李兆申. 急性非静脉曲张性上消化道出血诊治-老问题,新观念,新指南,新解读 [J]. 胃肠病学, 2017, 22(8): 449-451.
- [25] Sgourakis G, Chatzidakis G, Poulou A, et al. High-dose vs. low-dose proton pumps inhibitors post-endoscopic hemostasis in patients with bleeding peptic ulcer. A meta-analysis and meta-regression analysis [J]. Turk J Gastroenterol, 2018, 29: 21-30.
- [26] Neumann I, Letelier L M, Rada G, et al. Comparison of different regimens of proton pump inhibitors for acute peptic ulcer bleeding [J]. Coch Data Syst Rev, 2013, 6(6): CD007999.
- [27] Sachar H, Vaidya K, Laine L. Intermittent vs continuous proton pump inhibitor therapy for high-risk bleeding ulcers: A systematic review and meta-analysis [J]. Jama Int Med, 2014, 174(11): 1755-1762.
- [28] 王国建, 陈 建. 质子泵抑制剂过度使用常见不良事件的循证评价 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(11): 919-922.
- [29] 史晓晓, 郑松柏. 质子泵抑制剂长期应用的安全性研究进展 [J]. 中国新药与临床杂志, 2016, 35(6): 387-392.