

泮托拉唑对比奥美拉唑治疗胃溃疡疗效与安全性的系统评价及药物经济学分析

张家兴*,王中元,谢娟#,陈琦,高玲,罗蕾,李莲华,熊世娟,盛长城(贵州省人民医院药剂科,贵阳550002)

中图分类号 R573.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)12-1662-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.12.28

摘要 目的:系统评价泮托拉唑对比奥美拉唑治疗胃溃疡的疗效和安全性,并对其进行药物经济学分析,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、EMBASE、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库和万方数据库,收集泮托拉唑(试验组)对比奥美拉唑(对照组)治疗胃溃疡的随机对照试验(RCT),提取资料和评价质量。采用Rev Man 5.2统计软件进行Meta分析,采用TreeAge Pro 2011软件绘制决策树模型进行成本-效果分析。结果:共纳入6项RCT,合计592例患者。Meta分析结果显示,试验组患者溃疡治愈率[RR=1.05,95%CI(0.97,1.15), $P=0.24$]、总有效率[RR=1.01,95%CI(0.96,1.06), $P=0.77$]、不良反应发生率[RR=1.09,95%CI(0.57,2.07), $P=0.80$]与对照组比较,差异均无统计学意义;而腹痛症状缓解率,仅在治疗初期(3d)优于对照组[RR=1.63,95%CI(1.18,2.30), $P=0.004$],随着疗程延长,两组比较差异无统计学意义。经济学方面,奥美拉唑的成本-效果比为72.09,泮托拉唑为83.85,增量成本-效果比为438.67。结论:泮托拉唑与奥美拉唑治疗胃溃疡疗效与安全性相当,而奥美拉唑的经济性较好。由于纳入研究数量较少、质量一般,该结论有待大样本、高质量的RCT进一步验证。

关键词 泮托拉唑;奥美拉唑;胃溃疡;疗效;安全性;经济性;系统评价

Systematic Review of the Efficacy and Safety and Pharmacoeconomics Analysis of Pantoprazole versus Omeprazole in Treatment of Gastric Ulcer

ZHANG Jia-xing, WANG Zhong-yuan, XIE Juan, CHEN Qi, GAO Ling, LUO Lei, LI Lian-hua, XIONG Shijuan, SHENG Chang-cheng (Dept. of Pharmacy, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To systematically review the efficacy and safety of pantoprazole versus omeprazole in treatment of gastric ulcer (GU) with pharmacoeconomic analysis to provide evidence-based reference for the clinic treatment. METHODS: PubMed, EMBASE, Cochrane Library, CJFD, VIP and Wanfang database were retrieved to collect the randomized controlled trials (RCT) of pantoprazole (test group) versus omeprazole (control group) in the treatment of GU. After the information collection and quality evaluation, Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.2 and cost-effectiveness analysis was performed with the decision tree model drafted by TreeAge Pro 2011 software. RESULTS: A total of 6 RCT involving 592 patients were included. The Meta-analysis results showed that there were no significant differences among the GU cure rate [RR=1.05, 95% CI(0.97, 1.15), $P=0.24$], total effective rate [RR=1.01, 95% CI(0.96, 1.06), $P=0.77$] and adverse reaction (ADR) incidence [RR=1.09, 95% CI(0.57, 2.07), $P=0.80$] in 2 groups. The abdominal pain remission rate in test group was better than control group [RR=1.63, 95% CI(1.18, 2.30), $P=0.004$] only in the early treatment (3 d) and with the prolonged of course, they had similar effects. In economics, the cost-effectiveness ratio of omeprazole was 72.09, pantoprazole was 83.85 and the incremental cost-effectiveness ratio was 438.67. CONCLUSIONS: Pantoprazole and omeprazole have similar efficacy and safety in the treatment of GU, while omeprazole has better economy. Due to the less quantity and low quality, it remains to be further verified by RCT with large sample and high quality.

KEYWORDS Pantoprazole; Omeprazole; Gastric ulcer; Efficacy; Safety; Economy; Systematic review

胃溃疡是临床上最为常见的消化系统疾病之一,其发生主要是由于胃黏膜的损害因素(如幽门螺旋杆菌、胃酸及非甾体抗炎药等)大于防御因素(胃黏膜屏障、黏液、黏膜血流、细胞更新及前列腺素等)所致^[1]。

泮托拉唑与奥美拉唑都是苯并咪唑磺酰基的衍生物,均

因能对胃酸分泌的最终环节——质子泵的 H^+-K^+-ATP 酶发挥选择性和持久的抑制作用^[2-3],而被临床广泛地应用于胃溃疡的治疗。其中,泮托拉唑是一种新型的质子泵抑制剂,其在吡啶环和苯并咪唑环上的取代基团与奥美拉唑不同,决定了它与奥美拉唑的生化性质、药动学和药理学性质的差异,使其具有更强的选择性和特异性。首先,泮托拉唑在微酸的细胞成分中激活成活性形式环次磺胺的速度更慢,使其与壁细胞外的巯基反应减少到最低程度^[4],从而提高了药物的稳定性;而在强酸条件下,该药却能迅速活化。因此,它对壁细胞

* 药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:0851-5926892。
E-mail: zjx19870619@126.com

通信作者:主任药师,博士。研究方向:临床药学。电话:
0851-5923180。E-mail: xiejuan945@sohu.com

H⁺-K⁺-ATP 酶的抑制作用具有更强的选择性^[5]。其次,泮托拉唑不诱导亦不抑制肝细胞色素 P₄₅₀ 酶的活性,不影响其他药物的体内代谢^[6],因此肝、肾功能不全及老年患者无需调整剂量。

目前,国内外已有多项随机对照试验(RCT)比较了泮托拉唑与奥美拉唑治疗胃溃疡的临床效果,但各研究样本量较小、结论不一致、参考价值有限。因此,本研究采用 Meta 分析的方法系统评价了泮托拉唑对比奥美拉唑治疗胃溃疡的有效性和安全性,并对其进行药物经济学分析,以为临床合理、经济用药提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入/排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的 RCT,语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 所有患者均经内镜检查后确认为胃溃疡,年龄与性别不限。排除胃溃疡伴出血、十二指肠溃疡、其他复合型消化道溃疡、消化道出血、应激性溃疡或由于药物因素引起溃疡的患者,以及幽门螺旋杆菌(Hp)阳性同时使用抗菌药物治疗的患者。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予泮托拉唑治疗,对照组患者给予奥美拉唑治疗,给药剂量及用法均按照说明书进行。所有患者均不联合其他药物治疗。

1.1.4 结局指标 疗效指标为①溃疡治愈率、②总有效率[(溃疡治愈例数+治疗有效例数)/总例数×100%]、③腹痛症状缓解率^[7];安全性指标为④不良反应发生率^[7]。

1.2 文献检索

以“Pantoprazole”“Ulcer”“Randomized controlled trial”等为英文检索词检索 PubMed、EMBase、Cochrane 图书馆;以“泮托拉唑”“奥美拉唑”“溃疡”“随机”“对照”等为中文检索词检索中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方数据库。各数据库检索时限均从建库起至 2014 年 9 月。

1.3 数据提取与质量评价

根据预先制定的数据提取表,由两位评价员按照纳入与排除标准独立进行文献筛选,资料提取并交叉核对,如遇分歧通过讨论或征求第三方意见解决。按照 Cochrane 系统评价员手册 5.0.2 版的文献质量评价方法分别以低风险、不清楚以及高风险对纳入研究的偏倚风险进行评估,评估内容包括以下 6 个方面:随机方法是否正确;是否做到分配隐藏;是否实施盲法(包括对患者和对评估者两部分);是否存在不完整资料偏倚;是否存在选择性报道偏倚;是否存在其他偏倚^[8]。

1.4 统计学方法

若有两个或两个以上的研究报道同一指标,且各研究间无临床异质性,则进行 Meta 分析,否则进行描述性分析。采用 Cochrane 协作网提供的 Rev Man 5.2 统计软件进行 Meta 分析。分类变量使用比值比(OR)或相对危险度(RR);计量资料采用均数差(MD)或标准化均数差(SMD)为效应分析统计量,同时给出其 95% 可信区间(CI)。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析。如果各研究结果间无统计学异质性($P > 0.1, I^2 < 50%$),采用固定效应模型进行 Meta 分析;反之,则首先分析异质性来源,并采用亚组分析进行处理;若各研究结果间的异质性并非临床异质性,则采用随机效应模型进行 Meta 分析,如果异质性过大则仅进行描述性分析。

1.5 药物经济学评价

根据 Meta 分析的结果,选择溃疡治愈率作为疗效指标,并通过查询相关药物经济信息的数据库,计算成本-效果比(C/E, CER)和增量成本-效果比($\Delta C/\Delta E$, ICER);根据疾病特征,选择合适的经济学模型,计算各项经济学指标,以 TreeAge Pro 2011 软件进行成本-效果分析。

2 结果

2.1 纳入研究基本信息

初检共获得 1 798 篇相关文献,按照纳入与排除标准逐一筛选,最终纳入 6 篇(项)RCT,合计 592 例患者,其中试验组 361 例,对照组 231 例。纳入研究基本信息详见表 1。

表 1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	男性/女性,例	年龄,岁	试验组/对照组,例	干预措施		疗程,周	结局指标
				试验组	对照组		
杨景林(2004) ^[7]	未报道	18~70	19/18	泮托拉唑 40 mg, 早餐前口服, qd	奥美拉唑 20 mg, 早餐前口服, qd	6	①②③④
刘中宏(2002) ^[9]	未报道	25~75	30/30	泮托拉唑 40 mg, 早餐前口服, qd	奥美拉唑 20 mg, 早餐前口服, qd	4	①②③④
Witzel L(1995) ^[10]	148/95	25~85	163/80	泮托拉唑 40 mg, 早餐前口服, qd	奥美拉唑 20 mg, 早餐前口服, qd	4~8	①③④
李英(2010) ^[11]	未报道	16~70	22/21	泮托拉唑 40 mg, 早餐前口服, qd	奥美拉唑 20 mg, 早餐前口服, qd	4	①②③④
胡学琼(2002) ^[12]	未报道	17~62	85/40	泮托拉唑 40 mg, 早餐前口服, qd	奥美拉唑 20 mg, 早餐前口服, qd	2	①②③④
崔玉霞(2011) ^[13]	未报道	25~56	42/42	泮托拉唑 40 mg, 口服, bid	奥美拉唑 20 mg, 口服, bid	3	④

2.2 纳入研究方法学质量评价结果

纳入的 6 项研究中只有 1 项研究报道了具体的随机方法^[12], 1 项研究报道了双盲的方法^[10], 所有研究均未提供分配隐藏的方法, 可能存在选择偏倚和实施偏倚。纳入研究方法学质量评价结果详见表 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 溃疡治愈率 6 项研究均报道了溃疡治愈率^[7, 9-13], 各研究间无统计学异质性($P=0.94, I^2=0$), 采用固定效应模型分析, 详见图 1。Meta 分析结果显示, 两组患者溃疡治愈率比较差异无统计学意义[RR=1.05, 95% CI(0.97, 1.15), $P=0.24$]。根据疗程不同, 分为 5 个亚组进一步行 Meta 分析, 结果见表 3。由表 3 可知, 不同的疗程, 泮托拉唑与奥美拉唑治疗胃溃疡

表 2 纳入研究方法学质量评价结果

Tab 2 Results of methodological quality of included studies

第一作者及发表年份	随机方法	分配隐藏	是否对患者实施盲法	是否对评估者实施盲法	不完整资料偏倚	选择性报道偏倚	其他偏倚
杨景林(2004) ^[7]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
刘中宏(2002) ^[9]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
Witzel L(1995) ^[10]	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
李英(2010) ^[11]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
胡学琼(2002) ^[12]	低风险	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
崔玉霞(2011) ^[13]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险

的治愈率相当。

2.3.2 总有效率 4 项研究报道了总有效率^[7, 9, 11-12], 各研究间无统计学异质性($P=0.99, I^2=0$), 采用固定效应模型分析, 详

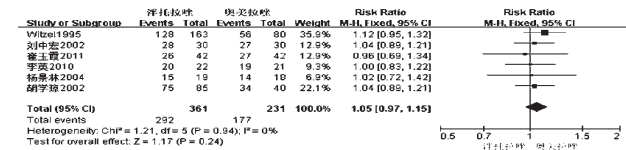


图1 两组患者溃疡治愈率的Meta分析森林图

Fig 1 Meta-analysis forest plot of ulcer cure rate in 2 groups

表3 不同疗程溃疡治愈率的Meta分析结果

Tab 3 Results of Meta-analysis of ulcer cure rate at different period of treatment

不同疗程,周	纳入研究数	Meta分析模型	RR(95%CI)	P
2	1 ^[12]	固定效应模型	1.04(0.89,1.21)	0.63
3	1 ^[13]	固定效应模型	0.96(0.69,1.34)	0.82
4	3 ^[9-11]	固定效应模型	1.08(0.97,1.21)	0.16
6	1 ^[7]	固定效应模型	1.02(0.72,1.42)	0.93
8	1 ^[10]	固定效应模型	1.00(0.90,1.10)	0.93

见图2。Meta分析结果显示,两组患者总有效率比较差异无统计学意义[RR=1.01,95%CI(0.96,1.06),P=0.77]。根据不同疗程,分为3个亚组进一步行Meta分析,结果详见表4。由表4可知,不同的疗程,泮托拉唑与奥美拉唑治疗胃溃疡的总有效率相当。

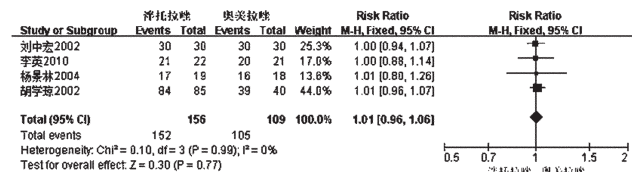


图2 两组患者总有效率的Meta分析森林图

Fig 2 Meta-analysis forest plot of total effective rate in 2 groups

表4 不同疗程总有效率的Meta分析结果

Tab 4 Results of Meta-analysis of total effective rate at different period of treatment

疗程,周	纳入研究数	Meta分析模型	RR(95%CI)	P
2	1 ^[12]	固定效应模型	1.01(0.96,1.07)	0.63
4	2 ^[9,11]	固定效应模型	1.00(0.94,1.07)	0.98
6	1 ^[7]	固定效应模型	1.01(0.80,1.26)	0.95

2.3.3 腹痛症状缓解率 4项研究报道了腹痛症状缓解率^[7,9-12],各研究间统计学异质性较大(P<0.000,I²=85%),采用随机效应模型进行分析,详见图3。Meta分析结果显示,两组患者腹痛症状缓解率比较差异无统计学意义[RR=1.15,95%CI(0.95,1.38),P=0.15]。根据不同疗程,分为4个亚组进一步行Meta分析,结果详见表5。由表5可知,用药初期(3d),泮托拉唑缓解胃溃疡患者腹痛症状的效果优于奥美拉唑;但随着疗程延长,两者效果逐渐相当。

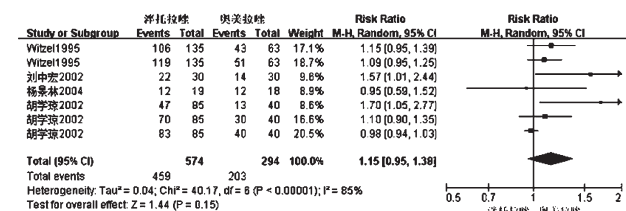


图3 两组患者腹痛症状缓解率的Meta分析森林图

Fig 3 Meta-analysis forest plot of abdominal pain remission rate in 2 groups

表5 不同疗程腹痛症状缓解率的Meta分析结果

Tab 5 Results of Meta-analysis of abdominal pain remission rate at different period of treatment

疗程	纳入研究数	Meta分析模型	RR(95%CI)	P
3d	2 ^[9,12]	固定效应模型	1.63(1.18,2.30)	0.004
1周	1 ^[12]	固定效应模型	1.10(0.90,1.35)	0.37
2周	3 ^[7,10,13]	随机效应模型	1.03(0.81,1.31)	0.78
4周	1 ^[10]	固定效应模型	1.09(0.95,1.25)	0.22

2.3.4 不良反应发生率 6项研究报道了不良反应发生率^[7,9-13],主要不良反应包括头晕、头痛、口干、腹泻、食欲降低等,但耐受性均较好。由于2项研究报道未出现不良反应^[11-12],因此仅纳入4项研究进行分析,各研究间无统计学异质性(P=0.83,I²=0),采用固定效应模型分析,详见图4。Meta分析结果显示,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义[RR=1.09,95%CI(0.57,2.07),P=0.80],提示泮托拉唑与奥美拉唑的安全性相当,耐受性均较好。

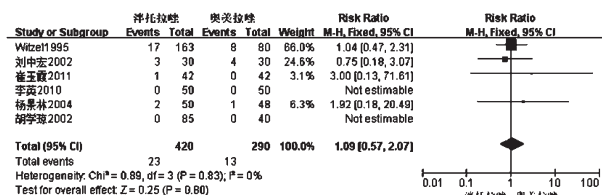


图4 两组患者不良反应发生率的Meta分析森林图

Fig 4 Meta-analysis forest plot of ADR incidence in 2 groups

2.4 发表偏倚分析与敏感性分析

通过倒漏斗图进行发表偏倚分析,结果各图形基本对称,说明本次Meta分析的发表偏倚风险较低。此外,通过改变统计模型、排除个别低质量研究进行敏感性分析,前后结果一致,说明本次Meta分析的结果稳定,所得结论较为可信。

2.5 药物经济学分析

2.5.1 疗效指标计算 根据Meta分析的结果,以4周为治疗疗程,计算得到泮托拉唑与奥美拉唑4周的溃疡治愈率分别为P_{1,n}=0.89,P_{2,n}=0.82,而泮托拉唑与奥美拉唑4周溃疡未愈合但有效的概率分别为P_{1,e}=0.09,P_{2,e}=0.17;将治愈的疗效赋值为1,溃疡未愈合但有效的疗效赋值为0.5,未治愈的疗效赋值为0。

2.5.2 成本计算 以患者损失为考虑角度。由于两组患者的其他基础治疗相同(包括内镜检查、内镜止血等),而且患者的不良反应均较轻,无需特殊处理,且不良反应发生率相当,因此两种方案的间接成本暂不考虑。此外,由于给患者造成的生活不便的隐性成本无可借鉴标准,因此亦未予考虑。最终,本文选择以两种方案的直接成本(单次使用价格)进行计算。通过查询我国药物经济信息网数据库,确定泮托拉唑的成本(I_{PAN})为2.80元/d,奥美拉唑的成本(I_{OME})为2.33元/d。

2.5.3 经济学模型的选择 根据《临床诊疗指南消化系统疾病分册》^[1],胃溃疡的治疗疗程一般不超过6周,结合查阅的相关经济学研究^[14-15],选择决策树模型进行分析,详见图5。

2.5.4 经济学指标的计算 根据决策树模型计算两药的成本及效果值,详见表6。

由表6可知,奥美拉唑的CER低于泮托拉唑,ICER=438.67。根据药物经济学成本-效果分析原理,成本-效果比越小,则药物经济学优势越明显,提示奥美拉唑的经济性较泮托

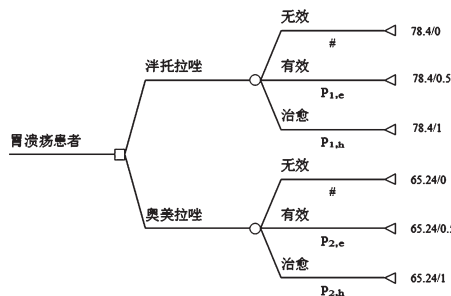


图5 泮托拉唑与奥美拉唑治疗胃溃疡的决策树模型图

Fig 5 Decision tree model diagram of pantoprazole and omeprazole in the treatment of GU

表6 泮托拉唑与奥美拉唑治疗胃溃疡的药物经济学评价结果

Tab 6 Results of pharmacoeconomics evaluation for pantoprazole and omeprazole in the treatment of GU

药品	C,元	E,%	CER	ICER
奥美拉唑	65.24	0.905	72.09	
泮托拉唑	78.40	0.935	83.85	438.67

拉唑更优。

3 讨论

本研究系统评价了泮托拉唑对比奥美拉唑治疗胃溃疡的临床疗效和安全性,并对其进行了经济学分析。Meta分析结果显示,泮托拉唑治疗胃溃疡的治愈率和总有效率与奥美拉唑相当,且该结论与疗程无关;而对于腹痛症状缓解率,泮托拉唑在治疗初期(3 d)优于奥美拉唑,但随着治疗进行,两者的效果逐渐相当。安全性方面,两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义,说明两药的耐受性均较好。经济学分析结果显示,奥美拉唑的CER低于泮托拉唑,说明其经济性较泮托拉唑更优。

本研究的局限性包括:(1)原始研究整体质量较低且样本量偏小;(2)本研究只纳入了中文及英文研究,可能漏掉其他语言发表的临床研究,存在发表偏倚;(3)成本-效果分析中,由于药品的实际零售价格无法获得,假定的指标为政府最高零售限价,因此可能高估药物的成本;(4)决策树模型是建立在一定假设条件下的理想模型,其分析结果与实际情况可能存在偏差,会受到其他混杂因素的影响。

综上所述,泮托拉唑与奥美拉唑治疗胃溃疡疗效与安全性相当,而奥美拉唑的经济性较好。由于纳入研究数量较少、质量一般,该结论有待大样本、高质量的RCT进一步验证。

参考文献

[1] 中华医学会.临床诊疗指南:消化系统疾病分册[M].北京:人民卫生出版社,2004:32-34.
 [2] Haman A, Weil J, Broom C, et al. Effect of oral pantoprazole on the 24 A-hour intragastric acidity and plasma

gastrin profile[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1992, 6(3): 373.

[3] Shin JM, Besancon M, Simon A, et al. The site of action of pantoprazole in the gastric H⁺/K⁺-ATPase[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1993, 1148(2):223.
 [4] Kromer W. Similarities and differences in the properties of substituted benzimidazole: a comparison between pantoprazole and related compounds[J]. *Digestion*, 1995, 56(6):443.
 [5] Huber R, Kohil B, Sachs G, et al. Review article: the continuing development of proton pump inhibitors with particular reference to pantoprazole[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1995, 9(4): 363.
 [6] Iechk, Steijnijans VW, Buber R, et al. Pharmacokinetics and drug interactions-relevant factors for the choice of a drug[J]. *Int J Clin Pharmacol*, 1996, 34(1):3.
 [7] 杨景林,杨卫文,陈薇,等.泮托拉唑治疗消化性溃疡50例疗效观察[J]. *Journal of Chinese Physician*, 2004, 6(4):556.
 [8] Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0*[EB/OL].(2011-03)[2014-07]. <http://www.Cochrane-handbook.org>.
 [9] 刘中宏,王秀江,马香华.泮托拉唑与奥美拉唑治疗胃溃疡的疗效观察[J]. *中国基层医药*, 2002, 9(2):111.
 [10] Witzel L, Gütz H, Hüttemann W, et al. Pantoprazole versus omeprazole in the treatment of acute gastric ulcers[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 1995, 9(1):19.
 [11] 李英,李未华.(泮托拉唑)泮立苏治疗消化性溃疡临床疗效观察[J]. *中外医疗*, 2010, 34(3):22.
 [12] 胡学琼,习绍彪.泮托拉唑钠肠溶片治疗胃溃疡疗效观察[J]. *中国基层医药*, 2002, 9(12):1129.
 [13] 崔玉霞,董玉清,高建.泮托拉唑治疗胃溃疡的疗效观察[J]. *中国中医药咨讯*, 2011, 3(8):168.
 [14] Ikeda S, Tamamuro T, Hamashima C, et al. Evaluation of the cost-effectiveness of helicobacter pylori eradication triple therapy vs. conventional therapy for ulcers in Japan[J]. *Aliment Pharm Ther*, 2001, 15(11):1777.
 [15] Barkun AN, Adam V, Martel M, et al. Cost-effectiveness analysis: stress ulcer bleeding prophylaxis with proton pump inhibitors, H₂ receptor antagonists[J]. *Value Health*, 2013, 16(1):14.

(收稿日期:2014-11-04 修回日期:2015-03-03)

(编辑:申琳琳)

《中国药房》杂志——《文摘杂志》(AJ)收录期刊,欢迎投稿、订阅