

盐酸依托必利片治疗功能性消化不良的临床研究

朱长清^{1*},茅益民¹,曾民德¹,董胜翔¹,
许国铭²,王根生³,厉有民⁴,蔡建庭⁵

(¹上海第二医科大学附属仁济医院,上海 200127; ²上海第二军医大学附属长海医院,上海 200433; ³上海华东医院,上海 200040;

⁴浙江大学医学院附属第一医院,杭州 310003; ⁵浙江大学医学院附属第二医院,杭州 310009)

【摘要】 目的:评价盐酸依托必利片在功能性消化不良治疗中的疗效及安全。方法:采用随机、双盲双模拟、平行对照、多中心试验方法,以多潘立酮片为阳性对照药,236%随机分放试验组(119例)或对照组(117组),进行4周的双盲治疗,试验组给药剂量为盐酸依托必利片50 mg,每日3次、每次1片;对照组给药剂量为多潘立酮片10 mg,每日3次、每次1片,疗程4周。结果:试验组和对照组总症状改善率分别为(78.33±22.55)%和(75.08±24.55)%。两组比较无显著差异。两组在上腹胀和早饱症状改善的有效率和胃排空改善的有效率两组无显著差异,各有3例不良反应,不良反应发生率分别为2.52%和2.61%。结论:盐酸依托必利能安全、有效地治疗功能性消化不良。

【关键词】 功能性消化不良;盐酸依托必利;多潘立酮;疗效;安全性

【中图分类号】 R975; R969 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-5048(2005)06-0580-04

盐酸依托必利是新一代的胃动力药,主要用于治疗功能性消化不良,本试验采用随机、多中心试验、双盲双模拟、平行对照(多潘立酮片)的方法,对盐酸依托必利片在功能性消化不良治疗中的疗效及安全性进行临床研究。

1 材 料

1.1 病例入选标准

患者年龄为18~65岁,性别不限,无严重心、肝、肾疾病;具有下述症状:早饱、上腹胀、恶心、呕吐、上腹痛、烧心、食欲不振、嗳气和其他,其中早饱和上腹胀至少具备1项,严重程度≥2分。上述症状至少存在4周以上。确诊(胃镜、B超)为功能性消化不良。患者至少于研究前1周停用影响本试验的药物。

1.2 病例排除标准

患消化性溃疡、炎症性肠病、胆石症、胰腺炎、肠梗阻或穿孔者;肝、肾功能不全患者;患严重心脏疾病、癌症及其他严重疾病者;患糖尿病、结缔组织病、甲状腺疾病者。

1.3 试 药

盐酸依托必利片(宁波市天衡制药厂,规格:50

mg,批号:001109);多潘立酮(吗丁啉,西安杨森制药有限公司,规格:10 mg,批号:001101572)。

2 方 法

2.1 实验设计和治疗方案

2.1.1 实验设计 采用随机、双盲双模拟、平行对照、多中心试验方法,以多潘立酮片为阳性对照药,将至少200例(100对)有效病例,随机分成试验组或对照组,进行4周的双盲治疗,试验组用盐酸依托必利片治疗;对照组用多潘立酮片治疗。

2.1.2 治疗方案 受试者将接受4周的药物治疗,盐酸依托必利片给药剂量为50 mg,1天3次口服,多潘立酮片给药剂量为10 mg,1天3次口服。每周对症状、不良事件进行评价,治疗前后分别对胃排空检查、实验室安全性指标进行评价。为保证盲法而采用双盲双模拟法,试验组患者:盐酸依托必利片(1片)+多潘立酮模拟片(1片);对照组患者:多潘立酮片(1片)+盐酸依托必利模拟片(1片)。

2.2 观察项目及指标

症状评分:于治疗前、治疗第2、3、4次就诊时分别对早饱、上腹胀、恶心、呕吐、上腹痛、烧心、食

欲不振、嗳气、其他诸症状进行评分。严重程度均以0~3分计,其标准如下:严重程度:0分;无症状;1分:轻度,稍加注意感到有症状;2分:中度,自觉有症状不影响工作;3分:重度,明显影响生活和工作;胃排空检查:采用常规吞钡试验进行胃排空检查。实验室安全性评价:血常规;尿常规;血电解质、肾功能、肝功能;心电图(ECG)。不良事件:研究者应对不良事件和研究药物以及合并用药之间可能存在的关联作出评估。

2.3 疗效判断标准

2.3.1 总症状疗效评定 计算治疗前后的症状总计分(早饱×2+上腹胀×2+恶心+呕吐+上腹痛+烧心+食欲不振+嗳气+其他),统计分析总体改善情况。总症状改善率=(治疗前症状总计分-治疗后症状总计分)/治疗前总症状计分×100%。

2.3.2 上腹胀、早饱疗效评定 痊愈:治疗后症状

Tab 1 Main clinic symptom compare on the before and after treatment

| Symptom Group | Before treatment | | Treatment for 2 weeks | | | | Treatment for 4 weeks | | | | |
|---------------|---------------------------|--------|------------------------|----------|------------------------|--------|------------------------|----------|------------------------|--------|-------|
| | Comparison between groups | | Intra-group comparison | | Inter-group comparison | | Intra-group comparison | | Inter-group comparison | | |
| | Statistical | P | Statistical | P | Statistical | P | Statistical | P | Statistical | P | |
| 1 | A | 0.4093 | 0.6823 | 2328.000 | 0.0000 | 0.9177 | 0.3588 | 3052.500 | 0.0000 | 1.7975 | 0.072 |
| | B | | | 2185.500 | 0.0000 | | | 2889.000 | 0.0000 | | |
| 2 | A | 0.4174 | 0.6764 | 2157.500 | 0.0000 | 2561.8 | 0.0104 | 2730.000 | 0.0000 | 0.5655 | 0.571 |
| | B | | | 1785.000 | 0.0000 | | | 2475.000 | 0.0000 | | |
| 3 | A | 0.7588 | 0.4480 | 315000.0 | 0.0000 | 0.1069 | 0.9149 | 473.0000 | 0.0000 | 0.5839 | 0.559 |
| | B | | | 317000.0 | 0.0000 | | | 517.5000 | 0.0000 | | |
| 4 | A | 0.3026 | 0.7622 | 282500.0 | 0.0000 | 1.1204 | 0.2626 | 370.5000 | 0.0000 | 0.7485 | 0.454 |
| | B | | | 150000.0 | 0.0000 | | | 283.5000 | 0.0000 | | |
| 5 | A | 0.9796 | 0.3273 | 5.0000 | 0.1250 | 1.1124 | 0.2660 | 7.5000 | 0.0625 | 1.1125 | 0.265 |
| | B | | | 1.0000 | 1.0000 | | | 1.5000 | 0.5000 | | |
| 6 | A | 0.0523 | 0.9583 | 203000.0 | 0.0000 | 0.4763 | 0.6339 | 248.0000 | 0.0000 | 0.1086 | 0.913 |
| | B | | | 150000.0 | 0.0000 | | | 235.5000 | 0.0000 | | |
| 7 | A | 1.3100 | 0.1902 | 715500.0 | 0.0000 | 0.3640 | 0.7158 | 1139.000 | 0.0000 | 0.5910 | 0.554 |
| | B | | | 770000.0 | 0.0000 | | | 1105.500 | 0.0000 | | |
| 8 | A | 2.0152 | 0.0439 | 1540.500 | 0.0000 | 3.1153 | 0.0018 | 2093.000 | 0.0000 | 2.0444 | 0.040 |
| | B | | | 829000.0 | 0.0000 | | | 1350.500 | 0.0000 | | |

1: Epigastric fullness; 2: Early satiety; 3: Epigastric pain; 4: Disgust; 5: Vomit; 6: Hete burning; 7: Appetiteless; 8: Belch

由表1可见,治疗前各临床症状除嗳气($P=0.0439$)外,其余症状两组无显著差异(P 值均分别大于0.05)。试验组中,除呕吐改善不明显外,其余症状在治疗4周后均有显著改善(P 值均分别小于0.05)。对照组中,除呕吐改善不明显外,其余症状在治疗4周后均有显著改善(P 值均分别小于0.05)。治疗2周时,除早饱($P=0.0104$)和嗳气($P=0.0018$)症状改善治疗组明显优于对照组外,其余各症状变化两组间比较均无显著差异(P 值均

完全消失;显效:治疗后症状评分下降2分,但未完全消失;有效:治疗后症状评分下降1分,但未完全消失;无效:治疗后症状加重或无变化。

2.3.3 胃排空功能疗效评定 显效:治疗后胃排空检查5 h排空率 $\geq 50\%$;有效:治疗后5 h胃排空率 $\geq 30\%$ 但 $< 50\%$;改善:治疗后5 h胃排空率 $\geq 10\%$ 但 $< 30\%$;无明显改善或加重:治疗5 h后胃排空率 $< 10\%$ 。

2.4 数据的统计分析

采用t检验、 χ^2 检验或非参数方法来比较基础值指标,以评估两组均衡性。

3 结果

3.1 观察项目的结果及分析

临床症状的变化:治疗前后临床症状变化及两组临床症状比较见表1。

分别大于0.05)。治疗4周时各症状变化两组间比较均无显著差异(P 值均分别大于0.05)。胃排空治疗前后的变化:治疗前5 h排空率两组相比较均无显著差异($P=1.0000$)。治疗后,两组5 h排空率均较治疗前显著改善(P 值分别小于0.05)。5 h排空率改善两组间相比无显著差异($P=0.448$)。其他实验室检查:两组在治疗前除甘油三酯($P=0.0406$)试验组稍高于对照组外,其余实验室检查和心电图QTc间期无显著差异(P 值分别大于

0.05);治疗后试验组中除血小板($P=0.0450$)、AST($P=0.0444$)和总蛋白($P=0.0250$)在正常范围内波动与治疗前相比有显著差异外,其余指标治疗前后均无显著差异(P 值分别大于0.050);对照组各指标治疗前后均无显著差异(P 值分别大于0.05)。试验组和对照组均未发现治疗前QTc间期正常而治疗后QTc间期延长超过440 ms。不良反应:经过4周治疗,试验组和对照组各有3例病人出现不良反应,不良反应发生率分别为2.52%和2.61%,两组间比较无显著差异($P=1.0000$)。不良反应主要表现为腹泻、腹痛、头晕和ALC升高,程度均为轻、中度。

3.2 疗效判断

主要症状疗效判断:治疗4周后,试验组上腹胀和早饱症状达到痊愈的分别为58例和76例,有效率分别为70.94%和69.03%;对照组上腹胀和早饱症状达到痊愈的分别为44例和66例,有效率分别为61.95%和70.37%。上腹胀和早饱症状治疗4周后两组间疗效的比较无显著差异, P 值分别为0.0853和0.8952。治疗2周后,早饱症状改善的有效率试验组(51.33%)明显好于对照组(32.41%)($P=0.0041$)。治疗4周后,上腹胀和早饱症状两组间有效率的比较无显著差异, P 值分别为0.1625和0.6441。

两组总症状改善率的比较结果显示:两组治疗前总计分无显著差异($P=0.4087$),治疗4周后,试验组与对照组总症状改善率分别为(78.33±23.55)%和(75.08±24.55)%¹,两组比较无显著差异($P=0.3250$)。

胃排空疗效判断:试验组和对照组胃排空改善达到显效的分别为9例和14例,总有效率分别为64.29%和62.50%,无显著差异。

4 讨 论

研究结果表明:治疗4周后,试验组上腹胀和早饱症状改善的有效率分别为70.94%和69.03%,对照组有效率为61.95%和70.37%,两组间比较无显著差异。试验组和对照组总症状改善率分别为(78.33±23.55)%和(75.08±24.55)%¹。两组比较无显著差异。试验组和对照组总症状改

善的有效率分别为64.29%,62.50%,两组胃排空改善有效率的比较无显著差异。印度学者 Sawant等^[1]亦作过相同的临床试验,他们认为试验组(依托必利)总症状改善率达到81%,对照组(多潘立酮)则为70%,两组之间有显著差异($P>0.05$),他们认为依托必利的疗效优于多潘立酮,病人更易耐受。另一印度学者 Amarapurkar DN等^[2]用依托必利和莫沙必利对比,他认为依托必利更有效、更安全。

不良反应方面,依托必利的不良反应主要是腹泻、腹痛、头昏等,陈熙等^[3]曾报道依托必利有皮疹的不良反应,均不严重,停药后消失。而同类的西沙比利有很多关于引起心动过速,QTc间期延长,甚至尖端扭转型室速的报道^[4-6],国内现已停止使用。本研究中,试验组中有3例发生不良反应,为腹泻,腹痛,头昏,各一例。不良反应发生率为2.52%。对照组中有3例发生不良反应,为腹泻2例,腹痛1例,不良反应发生率为2.61%。实验室检查无明显异常。两组均未发现治疗前QTc间期正常而治疗后QTc间期延长超过440 ms。

依托必利克服了胃复安的锥体外系的不良反应,防止了多潘立酮能使血清泌乳素升高的问题,避免了西沙比利的心律失常的危险。因此,盐酸依托必利能安全、有效地治疗功能性消化不良。

【参考文献】

- [1] Sawant P, Das HS, Desai N, et al. Comparative evaluation of the efficacy and tolerability of itopride hydrochloride and domperidone in patients with non-ulcer dyspepsia[J]. *Assoc Physicians India*, 2004, 52: 628—628.
- [2] Amarapurkar DN, Rane P. Randomised, double-blind, comparative study to evaluate the efficacy and safety of ganaton (itopride hydrochloride) and mosapride citrate in the management of functional dyspepsia[J]. *Indian Med Assoc*, 2004, 102(12): 735—760.
- [3] 陈熙(Chen X), 胡乃中(Hu NZ), 谢惠君(Xie HJ), 等. 盐酸依托必利片治疗功能性消化不良的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志(*Chin J Chin Pharmacol*), 2004, 20(87): 25—29.
- [4] Wysocki DK, Bacsanyi J. Cisapride and fatal arrhythmia[J]. *N Engl J Med*, 1996, 335(4): 290—294.
- [5] 王玲(Wang L). FDA加强普瑞博思的标签警信息[J]. 中国药品不良反应通讯, 1998, (3): 20—22.
- [6] Olsson S, Edwards R. Tachycardia during cisapride treatment[J]. *BMJ*, 1992, 305: 748—751.

Clinical Study of Itopride Hydrochloride on Treatment of Functional Despepsia

ZHU Chang-Qing¹, MAO Yi-Min¹, ZENG Min-De¹, DONG Sheng-Xiang¹, XU Guo-Ming², WANG Gen-Sheng³, LI You-Min⁴, CAI Jian-Ting⁵

¹Renji Hospital of Shanghai Second Medical University, Shanghai 200127;

²Shanghai Hospital of Second Military Medical University, Shanghai 200433;

³Shanghai Donghua hospital, Shanghai 200040;

⁴The First Affiliated Hospital of Medical School of Zhejiang University, Hangzhou 310003;

⁵The Second Affiliated Hospital of Medical School of Zhejiang University, Hangzhou 310009, China)

【ABSTRACT】 AIM: To evaluate the clinical efficacy and safety of itopride hydrochloride. METHODS: 236 cases of functional despepsia were randomised, multicentric, double-blinded divided into Itopride group (119 cases) which was treated with Itopride hydrochloride 50 mg three times daily for 4 weeks and domperidone group (117 cases) which was treated with domperidone three times daily for 4 weeks. RESULTS: The general efficacy of Itopride group was 78.33 \pm 23.55% and domperidone group was 75.08 \pm 24.55%, there was no significant difference between two groups. The improvement of symptoms of the epigastric fullness, early satiety and the rating of gastric emptyings was 61.95% and 64.29%. Whereas was 70.37% and 62.50% in domperidone group. There was no significant difference between two groups. The adverse effect rate of Itopride group was 2.52% and 2.61% in domperidone group. CONCLUSION: Ito-pride hydrochloride can treat functional despepsia effectively and safely.

【KEY WORDS】 Functional despepsia; Domperidone; Itopride hydrochloride; Efficacy; Safety

°校园信息°

中国药科大学 9 项课题获得国家自然科学基金资助

近日,中国药科大学接受国家自然科学基金委的通知,2005 年度国家自然科学基金项目评审工作已经结束,中国药科大学共有 8 项面上项目获得资助,总经费为 219 万元。另有一项由中药学院李萍教授承担的“中药复杂体系药效物质基础研究新方法的建立及中药质量控制新体系研究”被立为重点项目,资助经费 130 万元,为中国药科大学赢得了荣誉。

中国药科大学 2 项国家重大科技专项平台通过专家组检查

中国药科大学负责承担建设的“十五创新药物与中药现代化”国家重大科技专项平台“临床前药物代谢动力学关键技术及平台”和“新药筛选技术平台研究”已完成建设任务和目标。10 月 14 日,国家科技部组织了以王晓良为组长的专家组,对上述两个平台的建设和运行情况进行了检查。专家组通过听取汇报、审阅《自验收报告》及实地察看后,对平台的建设和运行情况表示满意。

(科技处)