

## ·专题论坛:幽门螺杆菌根除治疗中抗生素的合理应用·

# 阿莫西林用于幽门螺杆菌根除治疗的 几点问题

杨桂彬

北京大学航天临床医学院 航天中心医院消化科,北京 100049,Email:yanggb@sina.com

## Several issues on amoxicillin in *Helicobacter pylori* eradication therapy

Yang Guibin

Department of Gastroenterology, Aerospace Clinical School of Beijing University, Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China, Email: yanggb@sina.com

**【摘要】** 阿莫西林杀菌作用强、耐药率低、一直是幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)根除治疗的常用抗菌药物,但临床应用时仍有很多注意事项和需要把控的不良反应。合理且正确使用阿莫西林可以提高杀菌效果,减少不良反应,是 *H. pylori* 规范治疗的重要方面。

**【关键词】** 阿莫西林; 幽门螺杆菌; 根除治疗

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200522-01623

阿莫西林又称羟氨苄西林,是临床上常用的广谱  $\beta$ -内酰胺类抗生素,也是幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*)治疗中常用的抗菌药物。相对于 *H. pylori* 治疗中其他常用抗生素,阿莫西林杀菌作用强,原发和继发耐药率都很低,不仅在初治患者中优先选用,还可以在补救治疗时重复使用。在目前 *H. pylori* 耐药日益严重的形势下,阿莫西林在根除 *H. pylori* 治疗中的作用更是举足轻重。尽管阿莫西林在 *H. pylori* 治疗中应用广泛,有几个问题仍需要临床医生充分注意,以提高阿莫西林的杀菌作用,提高 *H. pylori* 根除率,降低其不良反应。

一、阿莫西林的杀菌作用依赖充分的抑酸治疗

阿莫西林口服吸收好,并且可以被分泌到胃液和黏膜中,在胃酸环境下其结构可以保持稳定,尽管如此,单独应用阿莫西林 *H. pylori* 根除率不到 20%。阿莫西林对 *H. pylori* 的杀菌作用受胃内 pH 值影响较大,与质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)联合应用可以显著提高其杀菌活性。这一方面是因为 PPI 减少了胃液分泌,使阿莫西林的胃内浓度明显增加,超过 *H. pylori* 的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC);另一方面,胃内 pH 值增加可以降低阿莫西林的 MIC。因

此,采用新一代的,受 CYP2C19 多态性影响小、作用强的 PPI,适当增加 PPI 的剂量或服用次数可以有效地提高阿莫西林的杀菌作用,进而提高 *H. pylori* 根除率。

二、选择阿莫西林,还是阿莫西林克拉维酸?

*H. pylori* 对阿莫西林总体耐药率较低,但是最近的研究显示,在一些地区 *H. pylori* 对阿莫西林耐药率也有升高的趋势。有人担心 *H. pylori* 对阿莫西林耐药问题,在根除治疗的时候选用了阿莫西林-克拉维酸治疗,这样做是否合适呢?

细菌产生  $\beta$ -内酰胺酶是细菌对  $\beta$ -内酰胺类抗生素耐药的主要机制。克拉维酸是第一个应用于临床的  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂,虽然其本身的抗菌活性很弱,但能增强青霉素类及头孢菌素类抗生素对产  $\beta$ -内酰胺酶细菌的抗菌活性。阿莫西林-克拉维酸是阿莫西林与克拉维酸的复合制剂,在临床有着广泛应用。但是, *H. pylori* 不是通过合成  $\beta$ -内酰胺酶产生对阿莫西林的耐药性,在 *H. pylori* 耐药株中并不能检出  $\beta$ -内酰胺酶活性。*H. pylori* 对阿莫西林的耐药与青霉素结合蛋白(penicillin-binding proteins, PBPs)变异有关。PBPs 是一类具有糖基转移酶和酰基转移酶活性的蛋白质,参与细胞壁主要成分肽聚糖的合成。阿莫西林通过与 PBPs 共价结合阻止了肽聚糖的合成,从而抑制细胞壁的形成。编码特

定 PBP<sub>s</sub> 的基因突变是 *H. pylori* 对阿莫西林的耐药的常见机制, 另外有报道孔蛋白的改变导致膜通透性降低, 引起细菌内阿莫西林积累减少, 也可导致耐药的发生。因此, 阿莫西林对 *H. pylori* 的耐药与  $\beta$ -内酰胺酶产生无关, 在 *H. pylori* 根除治疗中, 克拉维酸并不会增加阿莫西林杀菌效果, 不会提高根除疗效。

另外, 使用阿莫西林-克拉维酸相当于根除方案中增加了一种药物, 使治疗方案更复杂, 克拉维酸本身会增加患者胃肠道反应、肝损伤、Stevens-Johnson 综合征等不良反应<sup>[1]</sup>。因此, *H. pylori* 根除治疗中应选用单独的阿莫西林, 避免选用与克拉维酸的复合制剂。

三、根据药效学、药动学特点, 优化阿莫西林的给药方案

阿莫西林为时间依赖性药物, 其杀菌效果主要取决于药物浓度维持在细菌 MIC 之上的时间, 而与血药的峰浓度关系不密切, 当其血药浓度达到 MIC 的 4~5 倍时杀菌效应便达到饱和, 继续增加血药浓度, 杀菌效应不会再增加, 但是其不良反应仍会随着剂量的增加成比例的增加。结合阿莫西林的药效学特点, 选择合理、科学的给药方案可以提高其杀菌效果, 减少其不良反应。

与其他时间依赖性抗菌药物一样, 提高阿莫西林疗效的关键在于增加细菌暴露于有效药物浓度的时间。阿莫西林虽然半衰期较短, 但其 MIC 值较低, 按照《第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告》(以下简称“共识”)<sup>[2]</sup>推荐的治疗方案, 采用每次 1 000 mg, 2 次/d, 可以达到理想的杀菌效果。

有研究表明, 阿莫西林每日给药次数增加至 3 或 4 次可显著提高 *H. pylori* 根除率, 但增加给药次数会影响患者的依从性, 因此需考虑患者的具体情况, 予以个体化给药<sup>[3]</sup>。在标准四联方案治疗好的地区, 对于依从性稍差的患者, 可根据共识的标准给药方案治疗, 对于标准四联方案治疗失败的, 依从性较好的患者, 可适当增加阿莫西林的给药次数以提高根除率。

近年来有些阿莫西林联合 PPI 高剂量二联疗法根除 *H. pylori* 的研究<sup>[4]</sup>, 将阿莫西林剂量增加至 3g/d, 甚至更高, 这种做法有待商榷。虽然在这些研究中高剂量二联疗法显示了良好的安全性和有效性, 但是有些剂量相关的严重不良反应, 比如阿莫西林相关的肾损伤, 发生率并不高, 在这些以疗效评价为主要目的、样本量有限的随机对照研究中

很难发现。这些高剂量方案在真实世界的安全性仍需进一步探索。另外, 有研究采用常规剂量的阿莫西林和大剂量 PPI 组成的二联疗法, 将阿莫西林的给药次数增加至 4 次/d, 也取得了良好的根除效果<sup>[5]</sup>, 提示大剂量的阿莫西林并非必须。

四、处方阿莫西林是否需要青霉素皮试?

阿莫西林作为青霉素类抗生素, 过敏反应是其最严重的不良反应, 其中由 IgE 介导的速发型过敏反应可出现过敏性休克, 危及患者生命。因此在患者首次用药后的 30 min 内, 应密切观察患者的不良反应情况, 一旦出现过敏性休克, 给予及时处理。

青霉素皮试对青霉素速发型过敏反应的阴性预测值可以达到 97%~99%, 并且具有安全、快捷、经济的优势, 是预防速发型过敏反应的有效手段<sup>[6]</sup>, 已获得很多国际共识的推荐<sup>[7]</sup>。《中华人民共和国药典临床用药须知》规定, 患者在使用青霉素类抗生素前均需进行青霉素皮试。因此, 无论成人或儿童, 无论口服、静脉滴注或肌肉注射等不同给药途径, 应用青霉素类药物前均应进行皮试<sup>[8]</sup>。“药典”不同于学术团体发布的“指南”或者“共识”, 其具有强制性。我国相当多的医院在处方阿莫西林的时候不进行皮试, 需要注意其中潜在的法律风险。

青霉素皮试除了保证阿莫西林用药安全外, 还可以去掉大部分患者通过问诊戴上的青霉素过敏标签。大约 5%~10% 的患者声称对青霉素存在某种类型过敏反应, 但其中 85%~90% 的患者青霉素皮试阴性, 可以安全接受阿莫西林治疗。这可能有几个方面的原因, 首先, 可能将儿童常见的病毒所致的皮疹或荨麻疹误认为阿莫西林的过敏反应; 此外, 可能将“胃肠道不适”等可预见的阿莫西林不良反应当做过敏反应; 另外, 即使儿童时期的确存在阿莫西林过敏, 随着年龄增长, 这种过敏反应也有较高自发缓解率。阿莫西林是 *H. pylori* 根除治疗的核心抗生素, 如果换用其他的抗生素, 将影响根除效果, 并且可能会增加不良反应。青霉素皮试去掉大部分患者的过敏标签, 可以有效提高阿莫西林的使用率, 提升 *H. pylori* 根除治疗效果和安全性。

五、关注阿莫西林的不良反应

阿莫西林是临床上常用的抗生素, 总体安全性良好。2015 年的一项荟萃分析对阿莫西林的不良反应做了总结, 结果表明, 与使用安慰剂的患者相比, 有显著差别的不良反应只有两种, 一个是阿莫西林克拉维酸导致的腹泻, 另一个是阿莫西林或阿



莫西林克拉维酸导致的念珠菌感染<sup>[9]</sup>。这似乎和我们的临床经验不完全一致,可能因为很多不良反应只能通过上市后再评价的途径发现,而这个荟萃分析仅纳入了随机安慰剂对照试验的资料,这些试验的目的是评价疗效,样本量较少。另外,在临床试验中,药物的不良反应存在被低估的可能。尽管如此,这个结果从另一个方面也说明阿莫西林具有良好的安全性。

与其他抗菌药物一样,阿莫西林可以导致肠道菌群失调,临床上可能出现如腹泻、腹痛等胃肠道症状,严重者可导致伪膜性肠炎。PPI 是肠道菌群失调、艰难梭菌肠炎的另外一个重要危险因素。在 *H. pylori* 根除治疗中,二者联合应用,加剧了对肠道微生态的负面影响,增加了肠道菌群失调、艰难梭菌肠炎发生机会。

肝肾功能损伤是处方阿莫西林时需要关注的问题。阿莫西林相关的肝损伤表现为体质特异性,与用药剂量及给药方式无关,绝大多数病例在正常用法用量下发生。克拉维酸在肝脏代谢,使用阿莫西林克拉维酸患者发生肝损伤的风险要远大于单纯使用阿莫西林者,有多个报道显示使用阿莫西林克拉维酸出现肝损伤的患者,换用阿莫西林后没有再出现肝损伤。阿莫西林相关的肝损伤一般表现为淤胆性损伤,也可表现为肝细胞损伤或混合型肝损伤。肝损伤发生的时间变异很大,平均在用药 8~9 d 后出现,有的甚至在停药 8 周后出现,给明确肝损伤和用药的关系带来困难。

阿莫西林相关的肾损伤虽然在阿莫西林总体不良反应中占比不大,但在严重病例报告中非常突出,约占 1/3。2012 年,国家药品监督管理局发布了“警惕超剂量使用注射用阿莫西林钠可能增加肾损害发生风险”的警示<sup>[10]</sup>,尽管这个警示针对的是注射剂,但对口服阿莫西林也有很重要的警示意义。阿莫西林相关的肾损伤多发生于老年人及儿童,主要表现为血尿、蛋白尿、间质性肾炎、急性肾功能衰竭。其发生多因药物剂量过大引起尿液中析出结晶导致结晶性肾病<sup>[11]</sup>,还可由药物直接损害肾小管上皮细胞引起间质性肾炎。阿莫西林肾损害不同于肝损伤,呈剂量相关性,90% 以上的病例属于超剂量用药。因此,尽管阿莫西林相对安全,但还是应严格把控剂量,避免不必要的大剂量。对老年人、儿童以及肾功能不全患者,给药剂量更应慎重。

总之,阿莫西林杀菌作用强、耐药率低、不良反应较轻,在 *H. pylori* 根除治疗中占有重要的地位。我们可以通过加强抑酸治疗,增加给药次数提高其治疗效果。同时,通过青霉素皮试,避免使用其与克拉维酸的复合制剂,避免过大剂量,在使用中注意监测肝肾功能等途径,增加其使用安全性。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Salvo F, De Sarro A, Caputi AP, et al. Amoxicillin and amoxicillin plus clavulanate: a safety review[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2009, 8(1): 111-118. DOI: 10.1517/14740330802527984.
- [2] 中华医学会消化病学分会幽门螺杆菌和消化性溃疡学组, 全国幽门螺杆菌研究协作组, 刘文忠, 等. 第五次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告[J]. *中华消化杂志*, 2017, 37(6): 364-378. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.06.002.
- [3] Furuta T, Sugimoto M, Yamade M, et al. Effect of dosing schemes of amoxicillin on eradication rates of *Helicobacter pylori* with amoxicillin-based triple therapy[J]. *J Clin Pharmacol*, 2014, 54(3):258-266. DOI: 10.1002/jcph.195.
- [4] Yang JC, Lin CJ, Wang HL, et al. High-dose dual therapy is superior to standard first-line or rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015, 13(5):895-905.e5. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.10.036.
- [5] Furuta T, Shirai N, Kodaira M, et al. Pharmacogenomics-based tailored versus standard therapeutic regimen for eradication of *H. pylori*[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2007, 81(4):521-528. DOI: 10.1038/sj.clpt.6100043.
- [6] Lang DM. The malady of penicillin allergy[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2016, 116(4): 269-270. DOI: 10.1016/j.anai.2016.02.009.
- [7] Gonzalez-Estrada A, Radojicic C. Penicillin allergy: a practical guide for clinicians[J]. *Cleve Clin J Med*, 2015, 82(5): 295-300. DOI: 10.3949/ccjm.82a.14111.
- [8] 国家卫生计生委抗菌药物临床应用与细菌耐药评价专家委员会. 青霉素皮肤试验专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(40): 3143-3146. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.40.005.
- [9] Gillies M, Ranakusuma A, Hoffmann T, et al. Common harms from amoxicillin: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials for any indication[J]. *CMAJ*, 2015, 187(1):E21-E31. DOI: 10.1503/cmaj.140848.
- [10] 国家药品监督管理局. 药品不良反应信息通报(第 47 期)警惕超剂量使用注射用阿莫西林钠可能增加肾损害发生风险 [EB/OL]. [2012-05-17]. <http://www.nmpa.gov.cn/WS04/CL2155/318863.html>.
- [11] Thomas L, Le Beller C, Trenque T, et al. Amoxicillin-induced crystal nephropathy: a nationwide French pharmacovigilance databases study[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2020. DOI: 10.1111/bcp.14328. Online ahead of print.

(收稿日期:2020-05-22)

(本文编辑:周阳)