

- [10] Tucci A, Vardi O., Corinaldesi R, et al. Ital J Gastroenterol, 1993, 25 (2):65
- [11] Logan RPH. Lancet, 1991, 338(8777): 1249
- [12] 陈中和. 新药与临床, 1994, 13(1):29
- [13] Scrip, 1993, (1861):23
- [14] Rune SJ, Justesen T, Hansen JM, et al. Scand J Gastroenterol, 1993, 28(5):438
- [15] Labenz J, Gyenes E, Ruhl GH, et al. Gut, 1993, 34(9):1137
- [16] Bayerdorffer E, Mannes GA, Sommer A, et al. Scand J Gastroenterol, 1993, 193 (suppl):19
- [17] Labenz J, Gyens E, Ruhl GH, et al. Am J Gastroenterol, 1993, 88(4):491
- [18] Bayerdorffer E, Mannes GA, Sommer A, et al. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1992, (4):697
- [19] Collins R, Beattie S, Xia HX, et al. Aliment pharmacol Ther, 1993, 7(3): 313
- [20] Scrip, 1993, (1829):29
- [21] Scrip, 1992, (1762):19
- [22] Tucci A, Corinaldesi R, Stanghellini V, et al. Pig Dis Sci, 1993, 38(9):1670
- [23] Logan RP, Gummett PA, Misiewicz JJ, et al. Aliment Pharmacol Ther, 1993, 7(2):149
- [24] 吴旭升, 丘金全, 吴汉鑫等. 广州医药, 1991, (4):16
- [25] Yokoya Y, Ikeda F, Mine Y. Kansenshogak Zasshi, 1993, 67(9):803
- [26] Nagata K, Satoh H, Iwahi T, et al. Antimicrob Agents chemother, 1993, 37 (4):769

西米替丁上市后安全性监测——10年死亡率报告

陈征宇 徐军致 节译 张钧 校

对格拉斯哥(Glasgow)诺丁汉(Nottin-gham)牛津(Oxford)和朴次茅斯(Portsmouth)四个中心进行了调查。在1977—1980年间共有9928名服用西米替丁的病人通过由处方定价局(Prescription Pricing Bureau)或药师提供的处方复印件获得鉴定。在随访的第一年末,原来同组中的存活者在Southport和爱丁堡(Edinburgh)的国家卫生服务中心注册。经编码附有基本死因(UCD)的死亡证明复印件通常在死后6个月内送到牛津监测中心。诺丁汉等其他三个中心可收到非专科医生提供的死亡病人的病历档案。同时,所有的中心在需要时可获得住院记录和验尸报告。关于死亡对象药物使用情报是向

非专科医生问询调查证实的,他们负责照顾存活人群10%样本,目的是为了得到西米替丁、雷尼替丁以及在1987年中用于治疗消化不良的一些其他药物的一般典型的简单评价法。

死亡率根据性别,年龄,基本死因,研究年限来检验。预计死亡数是从1979—1987年人口普查办公室(OPCS)对英格兰和威尔士死亡统计中估计得到的。1984年,OPCS采用了测定基本死因标准的变动因素,减少了因支气管肺炎和一些其他非特异性疾病的死亡数,但也增加了一些其他疾病例如内分泌疾病,精神紊乱和肌与骨骼疾病的死亡数:1985年,OPCS公布了与死亡证明上提到的

所有疾病有关的情报,因此我们能够把这些材料与相应的研究数据相比较。

结果:根据《疾病的国际分类法》(ICD,第九修订版)一书主要章节中的基本病因,各个中心将死亡数作了汇总。尽管以前报告中讨论过第1和第2—4年有统计上显著性发现,但除消化系统疾病外,相对于预计观察到的比率并不是在任何时候都一样高。

在每个时间段中检查了每种疾病,对于食道癌,气管,支气管,肺癌,食道,胃和十二指肠疾病包括胃肠出血以及慢性肝病和肝硬化来说,危险性仍保持着统计学显著增长。另外,关于胰腺炎和神经系统疾病也有一些发现。由于第一年西米替丁的数据很难解释,因此下面仅给出了第2—10年的简单的临床死亡细节。

食道癌、胃癌(ICD150—151)

(食道癌:男性16人,期望值9.1;女性10人,期望值4.0。胃癌:男性35人,期望值21.6;女性14人,期望值9.0)

有4位病人未见任何异常;特别值得注意的是,使用西米替丁的典型病例与由于其他病因(消化道疾病除外)而死亡的病人典型并没有区别。6个病人在用西米替丁药前就诊断为恶性,还有6位病人在诊断为肿瘤的前5年就停止了治疗。已证实的胃溃疡和非特异性疾病是用西米替丁在胃癌组中治疗的首选适应症,比以十二指肠溃疡为主的剩余样本更常使用。

气管、支气管和肺癌(ICD:162)

(男性151人,期望值95;女性25人,期望值22)

死于肺癌和其他非消化道疾病的病人中,服用西米替丁的量并没有差别。死于肺癌的176人中,至少有141人是吸烟者,并且其他患者也可能吸过烟。

食道、胃、十二指肠疾病包括胃肠道出血(ICD:530—537,578)

(男性31人,期望值9.4;女性28人,期望

值7.6)

59例死亡包括食道11例,胃16例,十二指肠22例,非特异性消化性溃疡7例和非特异性胃肠道出血3例。较高的死亡年龄范围是:70—79岁24例,80—89岁19例,90岁以上4例。5名男性病人死时年龄在53—57岁;5人在其他部位都有严重的病理症状。除了11人没有药物使用的情报外,在剩下的48人中,29人死前没用过H₂受体拮抗剂(其中3人仅在他们死前几天停用)。同时死前,13人服用西米替丁,6人服用雷尼替丁,都在维持剂量。

慢性肝病和肝硬化(ICD 571)

(男性10人,期望值4.5 女性14人,期望值2.3)。

用西米替丁前,已有18名病人患有此病(12人是酒精成瘾者)。3人在死前6个月用此药,2名服用了雷尼替丁;另有3名病人患病3年,在停止使用该药一年后分别死于慢性活动性肝炎和胆汁性肝硬化。我们没有其他4名死者的情况,但似乎食道和胃损伤以及伴随肝病的腹痛(和酗酒)都要求用西米替丁。

胰腺炎(ICD:577)

(男性6人,期望值1.4 女性无,期望值1.0)

男性死亡数过多具有统计显著性。该病与酒精(至少2例),十二指肠溃疡(1例),胆结石(1例)以及损伤(1例)有关。在5位病人中,至少3人在本病发作前6年中未服过西米替丁,另2人在服用该药前已得此病。第6位病人87岁,他晚期急性胰腺炎住院时,服用维持量的西米替丁。他在过去的9年中至少用了6年西米替丁,但最后3年用药史不全。

神经系统疾病(ICD:320—389)

(男性19人,期望值15;女性13人,期望值10)

在这组中死亡的32人包括:肺炎双球菌性脑膜炎2例,帕金森氏症7例,Alzheimer

氏症 2 例,原发性神经病(MND) 8 例,多发性硬化(MS) 4 例,偏瘫 6 例,脑中风 1 例,假球性中风 1 例,不明病因的外周性神经病 1 例。

3 名多发性硬化症病人在用西米替丁之前已患该病,同时大部分其他死亡病因与脑血管疾病相关。MND 死亡人数虽然少,但已显著的过量了(观察值(obs)/预期值(exp) 2.6) 其中 1 人被误报成 MND(其实是严重的颈椎炎引起的骨髓炎)。1 名 MND 患者死时年仅 45 岁,所有的症状都被神经学家确诊,并在 11—35 个月内死亡。2 个病人也许在诊断为该病前 2 和 4 年就停止使用西米替丁,然而 5 个病人在诊断之前就已服用了多个疗程。其中 2 人基本上是连续的,但是 1 位病人在诊断前 3 年开始转服雷尼替丁。一位死因为外周性神经病的 81 岁男病人也服用了多个疗程的西米替丁,但在症状发作前 4 个月一个大的坏死瘤从膀胱上摘除。

2 例死于 Alzheimer 氏病的病人分别为 82 岁和 83 岁,但在医疗报告中没有提及该病,还有其他 3 例也提到了该病,但数据不太多,2 例在老年病人中也是可疑的诊断。前老年痴呆(ICD: 290—1)有时作为一种常规来解释 Alzheimer 氏症,但这里没有这种死因。在死因为前老年痴呆的 3 名病人中至少有 2 例起因可能是脑血管疾病。

H₂受体拮抗剂的使用

发给普通医生的简单调查表(n=690)表明:在 1987 年存活的人群样本中有 20% 使用西米替丁,比 1984 年少 9%。从 1984 年开始雷尼替丁的使用增加了 8%,因此在 1987 年,有 15% 使用该药。除二药外,其他抗分泌药很少使用(1%)。在西米替丁使用者中,41% 全年收到处方,27% 仅为一个季度,在诺丁汉,牛津和朴次茅斯 3 个中,第 8、9 和 10 年通常每年有 22% 垂死者曾使用过雷尼替丁。

我们观察在死前 6 个月, 1 年和 2 年中服用西米替丁病人,把他们与临死前 3 年中未

用该药的病人比较,没有发现重大的差异。同样也没有任何疾病与通常处方更相关联。

讨论:在第一个死亡率报告中,我们注意到西米替丁往往在许多疾病的晚期使用,并且也有不良胃反应,这个发现在第二个死亡率报告中由于超出死亡数稳定下降而被强调,而且在本报告结果中进一步强调。只有因食道癌、肺癌、某些消化系统紊乱和肝病而死的病例在第 5—10 年的随访中仍比预期的高。

我们仔细研究了因食道癌、胃癌而死的病例,未发现西米替丁的使用和食道癌或胃癌危险性之间有偶然关系的证据。此外,La Vecchia 等人在意大利进行的胃癌病例对照研究和 Moller 等人在丹麦实施的大样本研究得到了一个结论。

肺癌死亡在我们样本中仍超过预计。以前的调查表提供了少量有关西米替丁样本中过量吸烟的证据,这个结果可归因于吸烟的影响,而且其他与吸烟有关的疾病(食道癌除外)的死亡病例在样本中并不太多。然而,吸烟和肺癌的联系是非常紧密的,同时在先前的调查表中获得的相对原始的情报可能低估了吸烟这一习惯,除这以外,已公布的报告暗示,在开始使用西米替丁的一段时期消化性溃疡和肺癌之间有联系。Bonnie 列举了肺癌,支气管炎和肺气肿、肝硬化以及胰腺癌是和消化性溃疡有统计显著性联系的疾病。在一篇前西米替丁的综述中,Langman 等人证实溃疡可能发生在正处于慢性肾衰治疗的病人,更可能与肝硬化、心血管和慢性呼吸系统疾病并发。Ross 等人称已发现与吸烟有关的疾病并发消化性溃疡的过量死亡数。但仅与肺癌统计显著性联系。同时 Moller 等人在 1977 年—1981 年对丹麦 16739 名用西米替丁进行治疗的病人一次随访研究中注意到没有潜伏迹象的呼吸器官癌症的相对危险率为 1.5—2.0,暗示消化性溃疡和肺癌有相同的危险因子。

因一定的消化紊乱和慢性肝病以及肝硬化而引起的死亡超出量都与我们的报告一样, 归因于接受西米替丁治疗的病人的特性而不是药物本身的不良反应。值得注意的是, 即使这些疾病也由于食道、胃等的紊乱而使观察相对于预期的比率值从第1年的6.3降至第8—10年的2.3, 慢性肝病从第1年的17.3降至第8—10年的3.3。同样, 在男

性中, 由于胰腺炎引起的死亡超出量似乎与酗酒和疾病本身需要西米替丁的症状有关, 而不是其他不良因素。

有关神经系统的疾病, 只有MND的发现有意义, 但8例死亡中有1例编码错误, 其第2—10年观察的相对期望的比率2.6是统计显著性的临界点。

(Gut 1992, 33: 1280—1284)

丽珠肠乐治疗慢性腹泻的疗效观察

福建省三明市第一医院(三明市 365000) 朱贤道 张明诚 黄婉珍

摘要 丽珠肠乐治疗各种原因的慢性腹泻62例, 设补脾益肠丸组和强力正露丸组各42例相对照。结果: 丽珠肠乐组明显优于对照组, 并无副作用。

关键词: 丽珠肠乐、补脾益肠、强力正露丸。

1. 临床资料和方法

1.1 病例选择: 选择住院病人62例、消化专科门诊病人84例, 均经详细病历、全面体检

和钡剂灌肠或肠镜检查, 化验检查, 证实各例慢性腹泻的原因, 然后按病因随机分为丽珠肠乐组(治疗组)62例(住院30例、消化门诊32例), 补脾益肠丸组(对照组)42例(住院16例、消化门诊26例), 强力正露丸组(对照组)42例(住院16例、消化门诊26例)。

1.2 一般资料(见表1、2、3、4)

表1 三组病例一般资料比较

组别	例数	性别(男/女)	平均年龄	平均病程(年)
丽珠肠乐组	62	40/22	38.2	6.8
补脾益肠组	42	28/14	37.5	5.2
强力正露组	42	26/16	36.5	5.7

表2 三组病例大便化验结果

组别	例数	粘液	脓细胞	红细胞
丽珠肠乐组	62	44	32	25
补脾益肠组	42	10	20	14
强力正露组	42	12	23	16