

# 從實證醫學觀點探討制酸劑用於上腹痛

Antacid Use in Epigastralgia from Evidence Point of View

楊治國 謝博生<sup>1</sup>

慈濟醫院內科部 行政院衛生署全民健康保險爭議審議委員會<sup>1</sup>

## 案情摘要

個案為 70 歲女性病人，經診斷為「消化不良及其他胃功能性疾患、急性上呼吸道感染、曼尼爾氏病」，使用 Simagal、dramanine 與 medicon-A 藥物。健保局初核以「Antacid 對食慾不振有幫助嗎？」為由核刪 Simagal 之費用。複核以「主訴未提及胃酸之症狀」為由，不補付費用。申請人不服，以「病患食慾不振及胃酸症狀，故使用 Simagal。制酸劑目的在使 pH 增加至 5(胃液)，以減少胃酸對胃造成潰瘍之損害。」為由，向爭審會提請審議。

## 審定結果

申請審議駁回。

## 審定理由

查所附病歷資料，無法顯示需給付所請費用之適當理由，健保局原核定爰予維持。

## 健保局申報相關規定

健保局在民國九十四年十月七日以前，並無明文標定制酸劑的使用適應症，因此無明文准許或禁止用制酸劑，去預防所有之胃痛。制酸劑相關之健保藥品給付規定，只有一項，健保局規定如下：「需使用 NSAID 者(註：非類固醇抗發炎劑)，而且曾經上消化道內視鏡或 X 光攝影，證實有過潰瘍，得於使用 NSAID 期間內，經消化系專科醫師確認後，可使用制酸懸浮劑。」，惟對其他劑型之制酸劑尚無明文規範。

自民國九十四年十月一日起，健保局已經改變政策，決定對於制酸劑，取消指示用藥健保給付，此方案已經可於民國九十四年十月七日以後的中央健保局網站，看到此項資訊。

## 實證醫學探討

一般所指的制酸劑，是指含鋁、鎂、鈣或鈉的藥劑。最常見者，是利用鋁或鎂離子其鹼性氫氧基，與胃酸的氫離子結合，而中和胃酸；至於含鈣或鈉的藥劑，則借碳酸鈣、碳酸氫鈉的碳酸根，與胃酸的氫離子結合後，而中和胃酸。兩者皆是造成胃內酸鹼值增加，以企圖減少胃酸對胃壁或對十二指腸的傷害。

含鈣或鈉的制酸劑，因為需靠碳酸根與酸結合後，產生二氧化碳氣體，令人打嗝不舒適，而且鈉鹽過量，對心血管負擔大；鈣離子會刺激胃酸的分泌增加，反而有反效果，無法中和胃酸；故目前的制酸劑，皆為含鋁或鈉的藥劑。有些制酸劑會添加 simethicone 表面作用劑，以企圖減少泡沫形成。此案例所用的 Simagal，就是屬於含鋁、鎂、氫氧根錯合物的制酸劑，混合 simethicone 而成的藥劑。在胃內，此錯合物會分解成氫氧化鋁、氫氧化鎂兩種成分，達到中和胃酸的效果。

利用酸鹼中和原理，推想設計出以制酸劑，治療胃或十二指腸潰瘍，是早在仍未知道幽門螺旋桿菌與消化性潰瘍的關係之前，就開始使用的方法。制酸劑的使用，確實短期可減少消化性潰瘍的疼痛症狀，但是制酸劑無法完全去除同症狀，也無法預防潰瘍再發；因為目前已知潰瘍的發生與再發，最常見原因並非胃酸，而是幽門螺

旋桿菌。幽門螺旋桿菌(*H. pylori*)在 1982 年被一位澳洲醫師培養出來[1]，經過十多年的研究，幽門螺旋桿菌已被認為和上消化道多項病理變化有關，這些非癌症的變化包括慢性活動性胃炎[2]、消化性潰瘍包括胃及十二指腸潰瘍[3]。消化性潰瘍是一種慢性、反覆發作性的疾病，制酸劑無法預防潰瘍再發，若沒有清除胃內的 *H. pylori*，估計有 70~80% 的病人會於一年內再發生潰瘍。最近一些報告指出，若同時將胃內的 *H. pylori* 加以清除，則潰瘍的再發率將明顯的減少[4-7]。因此 1994 年美國國家衛生研究院，由專家會議得到消化性潰瘍患者應該施以除菌療法的共識[8]，而非以中和胃酸為治療法。對於消化性胃潰瘍、十二指腸潰瘍治療觀念的改變，其中一項是實証醫學觀念的興起，醫學的治療方法，不再是單純的邏輯推演而出的方法，更是要在人體使用，證明有效的方法。

除了消化性潰瘍引起的上腹痛外，另外有些病人的上腹痛症狀，類似消化性潰瘍引起的上腹痛，但是胃鏡檢查卻無一致性的結論，有些人胃鏡檢查甚至正常，此類的上腹痛或類似消化不良的感覺，而無潰瘍變化者，統歸於稱作「非潰瘍消化不良」，英文叫做 *non-ulcer dyspepsia*。此類病人因為原因不明，不知如何治療或預防，也是傳統以制酸劑治療的對象。此種不管原因，純推理性的治療法，甚至被衍伸至任何情況，都要加點制酸劑，作為預防胃痛的措施。

「非類固醇抗發炎藥物」的長期使用者，容易發生消化性潰瘍或「非潰瘍消化不良」，傳統上也是常常合併使用制酸劑的案例。一篇台灣的調查報告，使用「非類固醇抗發炎藥物」者，有 87.3% 同時使用制酸劑以圖預防抗發炎止痛藥引起之上腹痛[9]。在台灣，使用制酸劑是非常普遍的行為。不論開立任何藥，譬如開高血壓藥、抗生素，都習慣加上制酸劑，以圖預防上腹胃痛。此爭議案使用 *dramanine* 與 *medicon-A*，也是如此，感冒時開藥，加上制酸劑。

「以制酸劑嘗試中和胃酸，是否能達到保護胃的效果？預防所有會傷害胃的原因？」、「以制酸劑嘗試中和胃酸，是否能治療非潰瘍性的消化不良？」，此兩大議題，現在以實証醫學的角

度作為依據，討論此醫療習慣之合理性，並且作為回應此案件之爭執。論述如下：

## 目標

評估含鋁或鎂或鈣之制酸劑，是否能預防任何原因引起之胃痛。分為任何不明原因引起者、止痛藥引起者、與類固醇引起者。

第二項評估含鋁或鎂或鈣之制酸劑，是否能治療任何原因引起之胃痛。分為任何不明原因引起者、止痛藥引起者、與類固醇引起者。

## 搜尋策略

所搜尋的資料庫包括 Medline, EMBASE, Cochrane library, Science Citation Index (-2005), AIDS, Bioethics, Cancer, Complementary Medicine, Core clinical journals, Dental journals, History of Medicine, Nursing journals, OLDMEDLINE for Pre1966, PubMed central, Toxicology。

## 選擇標準

依據科學證據的強度，作為優先採納與否的依據。以良好的系統回顧或 *meta-analysis* 作為第一級強度的證據，其次為隨機對照臨床實驗為優先，再其次為近似於實驗的人體研究；此項包括缺乏隨機之實驗，或者為個案對照分析，或者是同對象追蹤的 *Cohort* 研究。所有治療與對照者，皆要有後續的追蹤，而且追蹤的時間必須至少一個月。其改善指標包括胃痛之減少頻率、或胃鏡檢查的變化。

## 資料收集與分析

以 MeSH 之 *dyspepsia* 詞做搜尋，共出現 4041 篇文章，限制於 *dyspepsia/drug therapy OR dyspepsia/prevention、NSAID adverse effect AND antacid/therapeutic effect、Helicobacter pylori NOT peptic ulcer*，仍有 902 篇。限制於人類、臨床試驗、有摘要者，符合選擇標準者，剩下 50 篇。分析此 50 篇，去除研究設計不良，僅餘 15

篇。21 篇中有 5 篇是 metanalysis 的文章[10-14]。

## 主要結果

利用制酸劑，對於任何不明原因引起的胃痛，不論是預防胃痛的發生、或是治療已發生的胃痛，目前無任何研究文章報導，此項制酸劑的預防或治療方法，可說無證據支持。

對於制酸劑用於人體可查到的研究報告，主要皆是針對「非類固醇抗發炎藥物」引起之上腹痛或胃痛，所做的研究報告。「非類固醇抗發炎藥物」引起之上腹痛，高達 53% [15]；54.8% 使用者要被迫停藥[16]；引起潰瘍則高達 16.7% [17]；「非類固醇抗發炎藥物」引起之胃潰瘍者，更可怕的是 50% 的人無症狀[18]。因此「非類固醇抗發炎藥物」，是一類值得小心的藥物。

在較大型的臨床實驗裡，只有氫離子阻斷劑(proton pump inhibitor) omeprazole 與高劑量的前列腺素 E(prostaglandin E)作用劑 misoprostol，可以預防「非類固醇抗發炎藥物」引起之上腹痛或潰瘍[10,11,15,17,19]；但是抗組織氨的藥物(anti-histamine type 2 blocker)如 cimetidine、ranitidine 皆無效。含鋁或鎂的制酸劑無法預防「非類固醇抗發炎藥物」引起之上腹痛或潰瘍[20]，甚至比不用制酸劑者，可引起更多胃鏡可見的胃糜爛[21]與胃腸副作用[20] (odds ratio 2.14; 95% CI 1.06-4.32)，有害無益；發生嚴重副作用者，發生前也不會有輕微的症狀警告。

資料庫搜索中，僅有一篇研究，報告制酸劑可以改善「非類固醇抗發炎藥物」引起之上腹痛[22]，同時無多大副作用。但是此篇研究效度(validity)極低，需小心。此篇研究屬於「交叉實驗 crossover study」，並未注意「期間效應 period effect」，也未有「交換期間沖洗 wash out 或初期沖洗 wash in」應該要有的等待時間，因此制酸劑效果也可能出於此錯誤方法的結果；此篇採用多重比較，而未注意多重比較本來就是容易產生統計學的差異，因此這篇制酸劑可預防胃痛的結論，並非來自正確的統計分析法。此篇全文未提供研究結果的任何原始數據，讀者完全無法自行分析。此篇的觀察期也太短，只有六週。此研

究只收了 32 位受試者，人數少，而且無 power 估計需至少多少受試者，才不會誤導出無副作用的結論(type II error)，因此這篇研究結論之一：制酸劑無副作用，是無法令人相信的。此篇無註明如何控制對照與實驗組，多少人作不同分配與對照，雖然標明「安慰劑的對照研究」，卻不是真正的對照研究。實証醫學的精神之一，就是挑出嚴謹的研究結果作為證據，因此這唯一一篇研究結果，不同於其他大多數者，是無法被採納為證據的。

高劑量的前列腺素 E (prostaglandin E)作用劑 misoprostol，有嚴重腹瀉等副作用。對於「非潰瘍性的上腹痛」(non-ulcer dyspepsia)，氫離子阻斷劑(proton pump inhibitor)omeprazole 之效果不大(number needed to treat = 25) [23]；omeprazole 預防「非類固醇抗發炎藥物」引起之上腹痛或潰瘍，效果則比較大(Number Needed to Treat 4-5) [17,19]，但是在停藥後，保護效果迅速消失[11]。

「非潰瘍性的上腹痛 (non-ulcer dyspepsia)」，有 39.2% 的人有合併幽門桿菌(Helicobacter pylori)感染[24]。對於合併感染幽門桿菌的「非潰瘍性的上腹痛」，omeprazole 無法改善腹痛[24-25]，即使有改善，效果只持續不到 6 個月[26]。但是對於有幽門桿菌且使用「非類固醇抗發炎藥物」者，以三合一抗生素與 omeprazole 治療幽門桿菌後，即使不用藥，在短期內也不會因為「非類固醇抗發炎藥物」而胃痛 [15]。

對於胃酸逆流之上腹痛，如果以三合一抗生素與 omeprazole 治療幽門桿菌後，胃酸逆流之症狀反而會加劇[25-26]。

在民國九十四年，一篇嚴謹的有系統回顧報告裏(The Cochrane Database of Systematic Reviews)[13]，作者結論是制酸劑與 sucralfate，並不會比安慰劑好。作者分析「出版偏差 publication bias」，甚至發現研究有效的抗組織氨的藥物(anti-histamine type 2 blocker)，結果是出於「出版偏差 publication bias」，可能不是真正有效的。

對於類固醇的使用，與上腹部胃痛的關

係，文獻搜索並未發現有研究，更無研究報告，說明制酸劑是否能預防類固醇引起的併發症。

### 實証醫學之作者結論

含鋁或鎂之制酸劑，無預防效果，而且有害。無科學證據證明藥物可預防胃痛或腹部的其他症狀，唯一有效可預防「非類固醇抗發炎藥物」上腹痛或潰瘍，是 omeprazole 與 misoprostol，但是效果非持續性，有其副作用。因此應該儘可能少用「非類固醇抗發炎藥物」，而非濫用藥物，無效的以求預防的心態。

回到此爭議案件，此案件為 70 歲女性病人，因為診斷為「消化不良及其他胃功能性疾患」，「急性上呼吸道感染」，與「曼尼爾氏病」，醫師開立 Simagal，以配合 dramanine 與 medicon-A 之使用。被健保局核刪 Simagal，可說是符合實證醫學的觀念：因為尚無實証研究證明此 Simagal 制酸劑，可預防不明原因的胃痛。如果病人有「消化不良及其他胃功能性疾患」，仍然需查明原因，以科學證據證明有效的處理方法，作預防或治療。

### 建議

在某些時候，病人使用抗生素、或其他味道不佳的藥物，可能同時出現胃部不舒服，此時並不需要用制酸劑，更不需要因為擔心會出現胃部症狀，而使用制酸劑，因為無證據證明有此預防效果。目前對於此類議題無任何研究報告，在無資料可循的情況下，以實證醫學的觀念，若無法證明有效的任何治療，都不應該採用。

在使用「非類固醇抗發炎藥物」，會有許多人發生胃部的併發症，在最常使用「非類固醇抗發炎藥物」的風濕免疫科，已經有文章以實證醫學的角度，證明「非類固醇抗發炎藥物」，對於類風濕性關節炎，並非想像的有效(Theodore 1999)。以實証醫學的觀念，所有用藥都需比較好處與壞處，那就是療效與副作用，在目前無良好藥物可預防「非類固醇抗發炎藥物」的副作用情形下，使用「非類固醇抗發炎藥物」應該謹慎，盡可能節制。不要誤以為使用制酸劑，就可以輕

易使用「非類固醇抗發炎藥物」。

### 結語

隨著實証醫學觀念的流行，我們得以回顧以前用藥的觀念與習慣，才發現許多做法是無效的。制酸劑的使用，就是這其中一個例子。制酸劑使用，已經有長久的歷史，早已經廣為醫界多人所習慣，加上胃痛是很常見的症狀，因此制酸劑的不當使用，顯示的是一項需要重視的醫療問題。最好的醫療，從實証醫學的角度來看，常常會出現「應該節制用藥」，採用有效而非多用藥的原則。

### 推薦讀物

1. Warren JR and Marshall BJ: Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983;i:1273-5.
2. Morris A, Nicholson G: Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am J Gastroenterol* 1987;82:192-9.
3. Rauws EAJ, Tytgat GNJ: Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer. *Lancet* 1990;335:1233-5.
4. Coghlan JG, Humphries H, Dooley C, et al: *Campylobacter pylori* and recurrence of duodenal ulcers: a 12month follow-up study. *Lancet* 1987;2:1109-11.
5. Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, et al: Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet* 1988;2:1437-41.
6. Borody T, Cole P, Noonan S, et al: Recurrence of duodenal ulcer and *Campylobacter pylori* infection after eradication. *Med J Aust* 1989;151:431-5.
7. Graham DY, Lew GM, Klein PD, et al:

- Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. A randomized controlled study. *Ann Intern Med* 1992;116:705-8.
8. NIH Consensus Conference: *Helicobacter pylori* in Peptic Ulcer Disease. *JAMA* 1994;272: 65-9.
  9. Liu JY, Chen TJ, Hwang SJ: Concomitant prescription of non-steroidal anti-inflammatory drugs and antacids in the outpatient setting of a medical center in taiwan: a prescription database study. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:505-8.
  10. Hansen JM, Bytzer P: Prevention of NSAID induced gastroduodenal ulcers. *Ugeskr Laeger* 2001;163:6103-5.
  11. Hawkey CJ: Progress in prophylaxis against nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated ulcers and erosions. Omeprazole NSAID Steering Committee. *Am J Med* 1998;104:67S-80S.
  12. Moayyedi P, Soo S, Delaney B, et al: Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;1: CD002096.pub2.
  13. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al: Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005;1: CD001960
  14. Delaney BC, Moayyedi P, Forman D: Initial management strategies for dyspepsia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; 2: CD001961
  15. Labenz J, Blum AL, Bolten WW, Dragosics B, Rosch W, Stolte M, et al. Primary prevention of diclofenac associated ulcers and dyspepsia by omeprazole or triple therapy in *Helicobacter pylori* positive patients: a randomised, double blind, placebo controlled, clinical trial. *Gut* 2002 ;51:329-35.
  16. Gubbins GP, Schubert TT, Attanasio F, et al: *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with rheumatoid arthritis: effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gold compounds. *Am J Med* 1992;93:412-8.
  17. Ekstrom P, Carling L, Wetterhus S, et al: Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. A Nordic multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:753-8.
  18. Florent C: Digestive lesions related to N.S.A.I.D. (epidemiology and prevention). *Acta Gastroenterol Belg* 1992;55:423-9.
  19. Cullen D, Bardhan KD, Eisner M, et al: Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:135-40.
  20. Singh G, Ramey DR, Morfeld D, et al: Gastrointestinal tract complications of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A prospective observational cohort study. *Arch Intern Med* 1996;156:1530-6.
  21. Sievert W, Stern AI, Lambert JR, et al: Low-dose antacids and nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy in humans. *J Clin Gastroenterol* 1991;13 Suppl 1:S145-8.
  22. Roth SH: Efficacy of antacid therapy for NSAID-induced symptomatic gastropathy. *Prac Gastroenterol* 1994;18:14-20.
  23. Wildner-Christensen M, Moller Hansen J, Schaffalitzky De Muckadell OB: Rates of dyspepsia one year after *Helicobacter pylori* screening and eradication in a Danish

- population. *Gastroenterology* 2003;125:372-9.
24. Schilling D, Messerer P, Ott MG, et al: Dyspepsia and *Helicobacter pylori* infection in employees of a large industry. Results of a prospective BASF *Helicobacter pylori* prevention campaign. *Med Klin (Munich)*. 2002;97:6-11.
25. Peitz U, Raps S, Plein K, et al: Long-term course of reflux symptoms following *Helicobacter pylori* eradication. *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129:671-5.
26. Gilvarry J, Buckley MJ, Beattie S, et al: Eradication of *Helicobacter pylori* affects symptoms in non-ulcer dyspepsia. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32:535-40.