

· 临床研究 ·

福松治疗儿童便秘的多中心 随机对照临床研究

王宝西¹,王茂贵¹,江米足²,许春娣³,邵彩虹⁴,贾立英⁵,黄志华⁶,徐晓华⁷

(1. 第四军医大学唐都医院儿科,陕西 西安 710038; 2. 浙江大学医学院附属儿童医院,浙江 杭州 310003;
3. 上海第二医科大学附属瑞金医院,上海 200025; 4. 复旦大学医学院附属儿科医院,上海 200032; 5. 首都儿科
研究所,北京 100020; 6. 华中科技大学同济医学院附属同济医院,湖北 武汉 430030; 7. 天津市儿童医院,天津 300074)

[摘 要] 目的 儿童便秘的药物治疗至今尚未形成方案,该研究拟通过观察福松(聚乙二醇 4000)治疗 8 岁以上儿童便秘的疗效及安全性,为儿科临床医师提供儿童便秘治疗的药物选择依据。方法 采用多中心、随机、开放、阳性药物(乳果糖)对照方法研究,在国内 7 家医院按入选标准纳入患儿 216 例,福松组 105 例(男 43,女 62,年龄 11.29 ± 2.80 岁),乳果糖组 111 例(男 47,女 64,年龄 11.20 ± 2.75 岁)。设福松组(口服福松)及乳果糖组(口服乳果糖)分别按 20 g/d 及 15 mL/d 口服,疗程 2 周。观察主要疗效指标(每周排便次数、每周主要大便性状、大便性状正常率)、次要疗效指标(临床完全缓解率、腹痛情况)及安全性评价(不良事件、实验室检查、体格检查)。结果 ①福松组及乳果糖组服药第 1、2 周后每周排便次数分别增加 4 次、5 次(中位数)和 3 次、4 次,差异有统计学意义。②两组患儿治疗后大便性状均有明显改善,1 周后大便性状评分分别为 3.41 ± 1.11 及 3.64 ± 1.33;2 周后为 4.26 ± 0.89 及 3.63 ± 1.33,差异有统计学意义。③两组临床完全缓解率分别为第 1 周 70% 及 40%,第 2 周为 72% 及 41%;在 123 例治疗前伴有腹痛患儿中,治疗 14 d 时福松组 75% 腹痛消失,乳果糖组为 57%,差异有统计学意义。④两组患儿均未发生严重不良事件,实验室及体格检查均未发现异常。结论 福松治疗 8 岁以上儿童便秘安全有效。 [中国当代儿科杂志,2007,9(5):429-432]

[关键词] 便秘;福松;乳果糖;儿童
[中图分类号] R725.7 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2007)05-0429-04

Forlax in the treatment of childhood constipation: a randomized, controlled, multi-center clinical study

WANG Bao-Xi, WANG Mao-Gui, JIANG Mi-Zu, XU Chun-Di, SHAO Cai-Hong, JIA Li-Ying, HUANG Zhi-Hua, XU Xiao-Hua. Department of Pediatrics, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China (Email: erkeubx@fmmu.edu.cn)

Abstract: Objective To determine the therapeutic effectiveness and safety of polyethylene glycol 4000 (forlax) in the treatment of constipation in children over 8 years old. **Methods** This study was designed as a randomized, positive medicine (lactulose) controlled multicenter trial. A total of 216 children with constipation from 8-18 years old from 7 hospitals across China who were matched with a uniform entry criteria were enrolled in this study. The 216 patients were randomized to receive either oral forlax (20 g/d, n = 105) or lactulose (15 mL/d, n = 111) for 2 weeks. The therapeutic effects, including bowel movement frequency, stool consistency, clinical complete remission rate of constipation and abdominal symptoms, and the safety of forlax and lactulose were evaluated at 1 and 2 weeks of treatment. **Results** The median weekly frequency of bowel movement in the forlax group increased by 4 and 5 times respectively after 1 and 2 weeks of treatment, and increased by 3 and 4 times in the lactulose group ($P < 0.05$). The stool consistency of the two groups was both improved significantly after treatment. The Bristol score of stool consistency of the forlax and lactulose groups were 3.41 ± 1.11 and 3.64 ± 1.33 respectively ($P < 0.05$) after 1 week of treatment, and were 4.26 ± 0.89 and 3.63 ± 1.33 respectively ($P < 0.05$) after 2 weeks of treatment. The clinical complete remission rate of constipation in the forlax and lactulose groups was 70% and 40% respectively ($P < 0.05$) by week 1 of treatment, and that was 72% and 41% respectively ($P < 0.05$) by week 2 of treatment. Abdominal pain disappeared in 75% of patients in the forlax group but in only 57% in the lactulose group by week 2 of treatment ($P < 0.05$). No serious adverse events happened and no abnormalities were found in laboratory tests and physical examinations in the two groups after medication. **Conclusions** Forlax is safe and effective in the treatment of constipation in children over 8 years old.

[Chin J Contemp Pediatr, 2007, 9 (5):429-432]

Key words: Constipation; Forlax; Lactulose; Child

[收稿日期]2007-06-12;[修回日期]2007-07-18
[作者简介]王宝西,男,硕士,主任医师,教授。主攻方向:小儿消化系统疾病。

便秘是儿童常见消化道症状,国外资料报道小儿便秘的发生率为0.3%~8.0%,以此症状就诊的患儿占儿科综合门诊的3%~5%,占儿科消化病门诊的25%以上^[1]。儿童便秘通常是指排便次数少,粪便干燥,排便困难、疼痛,常伴哭闹及拒绝排便,影响精神、食欲及生活质量,处理便秘应首先强调基础治疗^[2],包括排便习惯训练、合理饮食、足量饮水、增加活动量及心理行为治疗。药物治疗可及时解除粪便嵌塞,调节肠管运动,尽早恢复良好的排便反射,为基础治疗提供良好前提。聚乙二醇4000(商品名福松Forlax)系渗透性泻剂,为无毒易溶于水的高分子聚合物,口服后在胃肠道内不吸收,结合水分子,增加粪便中水分产生轻泻作用。国外大量临床研究已经证实福松能安全有效地治疗成人便秘,并已逐渐成为儿童便秘药物的首选^[3~7]。本研究为国内7家医院自2004年7月至2005年3月对216例8岁以上儿童便秘进行的福松散剂和乳果糖口服液多中心、随机、对照、Ⅲ期临床研究,报告如下。

1 对象和方法

1.1 研究对象

2004年7月至2005年3月于课题组所在医院儿科消化门诊以便秘为主诉就诊者随机入选227例8~18岁患儿,男女不限。入选标准:①大多数粪便呈布里斯托(Bristol)分型1~3型^[8,9](Bristol粪便分型标准为可见的描述性评估粪便标准,目前已在国际消化专业通用。1型:分散的硬块,似坚果;2型:腊肠状硬块;3型:腊肠状硬块,但表面有裂缝;4型:似腊肠或蛇,光滑柔软;5型:软团,边缘清楚;6型:绒状物,边缘不清,糊状便;7型:水样,无固状物),每周排便2次或不足2次至少2周;②排除消化道器质性疾病或全身系统性疾病;③1周内未使用其他治疗便秘或服用影响胃肠动力的药物;④父母或监护人签署知情同意书,并获本人同意。

1.2 分组

本组227例,其中福松组113例,乳果糖组114例。其中有11例患儿(5例患儿签署知情同意书未服药主动退出研究,6例患儿失访)因无任何服药记录而不纳入任何统计分析。最终216例进入疗效统计(ITT,intention-to-treat意向性治疗人群)和安全性分析(Safety人群),其中福松组105例,乳果糖组111例。在研究过程中,又有25例患儿中途退出研究,包括福松组10例和乳果糖组15例,以上患儿不进入PP(per-protocol,符合方案)人群。

1.3 研究用药

①福松组:服用福松散剂,每次2包(20g),溶于一杯水或饮料中,晨起1次服用,连服14d;②乳果糖组:服用乳果糖口服溶液,起始剂量,每次1袋(15mL),1次/d,服药3d后改为维持剂量,每次2/3袋(10mL),于早餐后服用,连服14d。

1.4 研究设计

本研究采用多中心、随机、阳性药物对照的研究方法。由于本研究两组研究用药的剂型及用法用量不同,为尽可能减少试验过程中可能发生的偏性,采用盲法措施进行随机分组,由生物统计学专业人员采用SAS统计分析软件模拟产生随机数字表,申办单位将两组研究药物采用相同的外包装和标签重新包装,内装有药物说明书。各研究中心研究者将符合入选标准的患儿按先后顺序,从药品管理员处领取相应顺序的研究药物。

1.5 观察指标和评估方法

①主要疗效指标:每周排便次数、每周主要大便性状、大便性状正常率。②次要疗效指标:a临床完全缓解率:最近1周大便次数和最近1次记录的大便性状恢复正常(排便次数>3次/周,大便性状Bristol分型4~6型)的患儿百分数;b腹痛次数、腹痛严重程度的变化、腹痛的缓解率。③安全性评价:a不良事件;b实验室检查(血、尿常规、肝肾功能);c体格检查:包括各系统体检、血压、脉搏、身高、体重。

1.6 统计学分析

应用SAS V8.2进行数据统计分析。所有的统计检验采用双侧检验, $P \leq 0.05$ 为差别有统计学意义。

用Wilcoxon秩和检验对两组的每周排便次数进行比较。采用按中心分层的CMH- χ^2 分析方法对每周排便次数正常率、最后一次大便性状正常率、每周主要大便性状进行比较。此外,采用Mantel-Haensze法计算每周排便次数正常率的95%可信区间。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

福松组男43例(41%)、女62例(59%),平均年龄 11.3 ± 2.8 岁。乳果糖组男47例(42%)、女64例(58%),平均年龄 11.2 ± 2.8 岁。两组患儿身高、体重均无统计学差异,两组资料具有可比性(表1)。

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	性别		年龄(岁)	体重(kg)	身高(cm)
		男例(%)	女例(%)			
福松组	105	43(41)	62(59)	11.29±2.80	36.23±11.65	143.57±14.21
乳果糖组	111	47(42)	64(58)	11.20±2.75	35.74±10.99	144.22±14.12

两组比较,均 $P>0.05$

表 2 两组治疗后 1 周、2 周排便次数,Bristol 分型、大便性状恢复正常情况比较

组别	例数	排便次数(中位数)		Bristol 分型($\bar{x}\pm s$)		大便性状恢复正常例数	
		1 周	2 周	1 周	2 周	1 周	2 周
福松组	105	6	7	4.34±1.11	4.26±0.89	77	27
乳果糖组	111	5	6	3.64±1.33	3.63±1.33	47	48
Z 值		11.59	14.55	10.17	10.31	-3.05	-3.36
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01

2.2 用药前两组患儿病程、排便次数及大便性状

病程最长者为 887 周,最短为 2 周,福松组及乳果糖组病程(中位数)均为 104.4 周,平均排便次数分别为 1.9 ± 0.6 次和 1.9 ± 0.5 次,所有患儿大便性状(Bristol 分型)均为 1~3 型,以 2 型为主,分别占 50% 和 41%。两组在病程、每周排便次数和大便性状方面差异无统计学意义($P>0.05$)。

治疗前两组肛指检查发现异常的共有 11 例患儿,其中福松组 4 例(均为粪便阻塞),乳果糖组 7 例(2 例肛裂,5 例粪便阻塞)。治疗前有粪便阻塞的患儿共 21 例,其中福松组 11 例,乳果糖组 10 例,19 例在医生指导下使用了甘油栓进行灌肠清除硬便。福松组 105 例患儿中,有 63 例(占 60%)有腹痛症状,乳果糖组 111 例中有 60 例(占 54%)有腹痛症状,严重程度以轻、中度为主。差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 疗效评价

经治疗后两组患儿每周排便次数均明显增加。福松组第 1 周和第 2 周分别增加 4 次和 5 次(中位数),乳果糖组分别为 3 次和 4 次。两组差异具有统计学意义($P<0.05$)。

福松组和乳果糖组治疗后,大便性状均有明显改善。治疗后 1 周,治疗后 2 周,Bristol 分型的差异均有统计学意义(均 $P<0.01$)。治疗后 1 周,福松组和乳果糖组分别有 77 例(82%)和 47 例(63%)大便性状正常,第 2 周分别为 77 例(84%)和 48 例(61%),两组差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

福松组和乳果糖组临床完全缓解率第 1 周分别为 70% 和 40%;第 2 周分别 72% 和 41%,经 χ^2 检验差异具有统计学意义($P<0.01$)。

在 216 例患儿中有 123 例患儿治疗前有腹痛的

症状(福松组 63 例,乳果糖组 60 例)。治疗后 1 周,福松组有 71%(45/63)的患儿腹痛症状消失,乳果糖组为 57%(34/60),两组经 χ^2 检验差异无统计学意义($P>0.05$),第 2 周时,福松组和乳果糖组分别有 75%(47/63)和 57%(34/60)的患儿腹痛症状消失,两组经 χ^2 检验差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 安全性评价

两组均未发生严重不良事件,福松组中在观察期间发生腹泻、腹痛及上呼吸道感染各 1 例次,程度为轻、中度,1 例继续用药,2 例退出研究。仅有 1 例腹泻之不良事件与药物有关,故福松组不良事件发生率 2.85%,乳果糖组无不良事件。在 216 例患儿中有 210 例完成治疗前后的 2 次实验室检查,其中仅有乳果糖组 1 例在治疗后出现 AST 轻度升高,2 周后因失访未能复查。血、尿常规及肾功能检查均未见异常。治疗前后患儿的血压、脉搏、身高、体重均无明显变化,体格检查未发现异常,两组差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

儿童便秘治疗研究近年正在不断深入,首先强调基础治疗,有预防便秘和防止便秘复发的重要作用。但临床实践中经常遇到的问题是如何尽快解除便秘,此时药物治疗作用即显突出。虽然治疗便秘的药物种类繁多,但适合治疗儿童便秘的药物应谨慎选择。如有粪便嵌塞应予首先解除(多选用开塞露或灌肠等),随即给予口服通便药物,其中渗透性通便剂(如福松及乳果糖)及膨松剂(如麦麸及欧车前等)经常应用。本研究选择福松用于治疗儿童便秘,基于该药为无味、无毒、易溶于水的高分子聚合物,在肠道内不吸收亦不被细菌分解,以原形自肠道

排出,制剂为芳香水果味,患儿依从性良好。乳果糖组选择乳果糖口服液,因该药治疗便秘应用已久,国内亦有治疗儿童便秘的报告^[10],安全有效,可资对照。

鉴定某种药物是否可用于临床,首先是安全,其次为有效。福松由法国在1995年注册,1996年开始用于临床治疗成人便秘,1999年在中国注册销售,其适应证为成人便秘的症状治疗。2003年在法国将其适应证扩展至治疗8岁以上儿童便秘,同年我国相关的制药公司提出申请,在中国增加福松的儿科适应证,用于治疗8岁以上儿童便秘,故开展此项研究。

本研究在全国7家临床单位进行,随机入选患有便秘的8岁以上儿童,其中216例服用了研究药品,福松组为105例,乳果糖组111例。研究结果显示,经过2周治疗,两组患儿排便次数和大便性状均较治疗前有明显增加和改善。治疗第1周福松组患儿每周排便6次(中位数),乳果糖组患儿为5次;治疗第2周,福松组与乳果糖组患儿每周排便次数分别为7次及6次。治疗结束时大便性状Bristol分型正常者在福松组与乳果糖组分别为84%与61%,两组临床缓解率分别为72%及41%。以上结果表明福松治疗儿童便秘明显优于乳果糖。

本研究结果显示,福松与乳果糖均可明显改善患儿腹痛症状。治疗前两组患儿有腹痛者共123例,治疗结束时,81例患儿腹痛消失。两组腹痛缓解率分别为75%(47/63)和57%(34/60)。其差异有统计学意义,表明福松在缓解便秘患儿腹痛方面优于乳果糖^[11]。

福松和乳果糖的不良反应主要为腹泻、腹痛和腹胀等。但本研究中,以上二药治疗8岁以上儿童便秘均未出现严重不良事件和预期外的不良反应,治疗前后血、尿常规及肝肾功能检查均未出现任何明显异常。福松在胃肠道内不吸收,服用后不会出现全身毒性反应,用于治疗儿童便秘安全有效^[12,13]。

福松于服药前在散剂溶于水时在水杯中通过氢键作用每克锁定2.7g水,本研究观察组患儿每晨服本品20g可固定水54g(mL)足以软化粪便,此部分水不被肠管吸收,在肠道内与肠内容物混匀形成软便(即Bristol4型粪便),具有适当的体积与重量可增加对肠壁压力感受器的刺激而促进结肠蠕动,严格意义评价福松并非渗透性泻剂,而是“带着水的”粪便软化剂。一般患儿在服药24~48h后开

始形成软便,5日后即可基本恢复每日1次的正常排便,继续治疗2~3周多数患者可保持已恢复的正常排便规律,从而解除便秘,防止复发应强调基础治疗。

综上所述,本研究显示福松治疗8岁以上儿童便秘安全有效。

[参 考 文 献]

[1] Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D, Guiraldes E, Hyams JS, Staiano A, et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent [J]. *Gastroenterology*, 2006, 130(5):1527-1537.

[2] 王茂贵,王宝西. 儿童便秘的基础治疗[J]. *实用儿科临床杂志*, 2006, 21(7):446-448.

[3] Corazzari E, Badiali D, Habib FI, Reboa G, Pitto G, Mazzacca G, et al. Small volume isosmotic polyethylene glycol electrolyte balanced solution (PMF-100) in treatment of chronic nonorganic constipation[J]. *Dig Dis Sci*, 1996, 41(8):1636-1642.

[4] Attar A, Lemann M, Ferguson A, Halphen M, Boutron MC, Flourie B, et al. Comparison of a low dose polyethylene glycol electrolyte solution with lactulose for treatment of chronic constipation[J]. *Gut*, 1999, 44(2):226-230.

[5] Dipalma JA, DeRidder PH, Orlando RC, Kolts BE, Cleveland MB. A randomized, placebo-controlled, multi-center study of the safety and efficacy of a new polyethylene glycol laxative[J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(2):446-450.

[6] Loening-Baucke V. Polyethylene glycol without electrolytes for children with constipation and encopresis[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2002, 34(4):372-377.

[7] Aashankar DS, Bishop WP. Efficacy and optimal dose of daily polyethylene glycol 3350 for treatment of constipation and encopresis in children[J]. *J Pediatr*, 2001, 139(3):428-432.

[8] Riegler G, Esposito I. Bristol scale stool form. A still valid help in medical practice and clinical research [J]. *Tech Coloproctol*, 2001, 5(3):163-164.

[9] 杨劲威,王茂贵,王宝西. 健康儿童粪便重量、长度测量及分型[J]. *实用儿科临床杂志*, 2005, 20(9):916-917.

[10] 董声焕,贾立英,张燕玲,王玉坤,马继东,叶蓁蓁,等. 杜秘克治疗小儿便秘23例疗效观察[J]. *中国实用儿科杂志*, 2001, 26(1):35-36.

[11] Voskuil W, de Lorijn F, Verwijs W, Hogeman P, Heijmans J, Makel W, et al. PEG 3350 (Transipeg) versus lactulose in the treatment of childhood functional constipation: a double blind, randomised, controlled, multicentre trial [J]. *Gut*, 2004, 53(11):1590-1594.

[12] Kinservik MA, Friedhoff MM. The efficacy and safety of polyethylene glycol 3350 in the treatment of constipation in children[J]. *Pediatr Nurs*, 2004, 30(3):232-237.

[13] Pashankar DS, Loening-Baucke V, Brishop WP. Safety of polyethylene glycol 3350 for the treatment of chronic constipation in children[J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2003, 157(7):661-664.

[14] Loening-Baucke V, Krishna R, Pashankar DS. Polyethylene glycol 3350 without electrolytes for the treatment of functional constipation in infants and toddlers [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004, 39(5):536-539.

(本文编辑:吉耕中)