

围术期预防使用质子泵抑制剂的合理性评价

聂晓静, 白荷荷, 王金萍, 赵萌

(西安市中心医院 药剂科, 西安 710003)

【摘要】 目的: 调查某院围术期预防性使用质子泵抑制剂的使用现状, 评价使用合理性。方法: 抽取某院2016年1—12月围术期预防使用质子泵抑制剂的病例共3 798例, 采用回顾性分析法从用药指征、用法用量、疗程、药物选择等方面评价预防用药的合理性。结果: 预防用药的合理率为7.35%, 不合理用药例次累计5 214次。主要表现为: 无指征预防用药2 278例次(43.69%)、用法用量不适宜1 696例次(32.53%)和疗程过长1 190例次(22.82%)。结论: 围术期预防使用质子泵抑制剂的不合理现象较为突出, 亟待使用标准和规范来促进该类药物的合理使用。

【关键词】 质子泵抑制剂; 围术期; 应激性溃疡; 合理用药

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)09-0042-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.09.010

Rationality of preventive medication of proton pump inhibitors(PPIs) during perioperative period

NIE Xiao-jing, BAI He-he, WANG Jin-ping, ZHAO Meng

(Department of Pharmacy, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, China)

【Abstract】 Objective: Investigate the current status of preventive medication of proton pump inhibitors(PPIs) during perioperative period and analyze the rationality of PPIs for preventing stress ulcer. **Methods:** 3 798 cases preventively used PPIs between January and December 2016 were extracted. Then, the rationality of these drugs in the 3 798 cases was evaluated in terms of indications, usage and dosage, course of treatment and drug selection. **Results:** The overall rational rate of preventive medication was 7.35%, 5 214 cases of irrational drug use were counted. In these results above, the major problems were inappropriate indications (2 278, 43.69%), improper usage and dosage (1 696, 32.53%) and excessive medication regimen (1 190, 22.82%). **Conclusion:** Based on the survey results, irrational use of PPIs during perioperative period in our hospital is an outstanding problem and hospital needs to further strengthen the standardized the preventive use of the PPIs during perioperative period.

【Key words】 proton pump inhibitors; perioperative period; stress ulcer; rational drug use

应激性溃疡(stress ulcer, SU)是指机体在各类严重创伤、危重疾病或严重心理疾病等应激状态下,发生的急性胃肠道黏膜糜烂、溃疡等病变,严重者可并发消化道出血、甚至穿孔,可使原有疾病的程度加重及恶化,增加病死率^[1]。因而,预防SU是救治危重患者不可忽视的环节。质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)是一类通过抑制胃酸分泌的最后环节H⁺-K⁺-ATP酶,从而阻断胃酸分泌的药物,广泛应用于胃肠道溃疡出血的防治^[2]。我国《急性性溃疡防治专家建议(2015版)》推荐PPIs作为预防SU的首选药物^[3],以降低术

后并发症、提高安全性、加速术后康复和缩短住院时间^[4]。但也有资料显示其不合理用药现象普遍存在^[5-6],如无适应证用药、超剂量、超疗程等,势必造成医疗资源的浪费、加重患者经济负担以及导致潜在不良反应增多^[7]。基于西安市中心医院质子泵抑制剂的用量呈逐年递增的趋势,本文调查了该院围术期PPIs的预防使用情况,以期促进该类药物在临床上的合理使用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

[收稿日期] 2017-05-19

[作者简介] 聂晓静,女,主管药师;研究方向:临床合理用药、内分泌科临床药师药学服务、肠内肠外营养支持等方面;Tel: 18509236534; E-mail: niexiaojingwell@163.com

利用医院临床药学管理系统(PASS),抽取2016年1—12月该院围术期预防使用PPIs的病例共3798份。入选与排除标准:入选围术期使用过PPIs且住院时间大于3d的病例,病史资料和手术资料完整。排除入院诊断为胃肠道出血、胃食管反流或食管炎的病例。

1.2 方法

统计:①患者基本信息:病例号、性别、年龄、科室、住院天数、出院主要诊断;②手术情况:手术名称、手术持续时间、出血量;③SU风险因素;④PPIs使用情况:PPIs种类、用法用量、疗程、溶媒;⑤费用统计:PPIs金额、药物总金额、住院总金额。回顾性分析相关数据。

1.3 统计学方法

应用Microsoft Excel 2010软件对数据进行统计学处理。

1.4 预防SU合理用药的评价指标

①SU危险因素指标^[1,8]:具有以下1项高危因素者应预防使用PPIs:高龄(年龄≥65岁);严重创伤(颅脑外伤、烧伤、胸、腹部复杂手术等);合并休克或持续低血压;呼吸衰竭,机械通气超过48h;凝血机制障碍(INR>1.5,或血小板计数 $<50 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 或部分凝血酶原时间>正常值2倍);长期应用免疫抑制剂药物和肠外营养(禁食>7d,术后短暂进食除外);既往有消化道溃疡或出血病史;急性肾功能衰竭、急性肝功能衰竭、并发多器官功能障碍综合征;手术时间>4h,失血量;各种类型的肝切除术,重度黄疸,各种类型的胰腺外科手术等。若同时具有以下任意两项危险因素时也应考虑预防用药:ICU住院时间>1周;粪便隐血持续时间>3d;应用大量皮质醇(如氢化可的松 $>250 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$);合并使用非甾体抗炎药。②给停药时间:对拟做重大手术的患者,估计术后有并发SU可能者,可在手术前开始应用口服PPIs以提高胃内pH值^[1]。对于择期手术患者,原则上术前使用1剂,术后使用不超过24h。对于禁食或给予肠外营养的患者,在建立肠道营养后,即可停用PPIs。

2 结果

2.1 患者基本信息

本研究共纳入有效病例3798份,其中胃肠

手术861(22.67%)例、肝胆手术962(25.33%)例、骨科手术405(10.67%)例、颅脑手术279(7.33%)例、腹部创伤76(2.00%)例、乳腺手术127(3.33%)例、甲状腺手术76(2.00%)例、疝气手术51(1.33%)例、介入手术658(17.33%)例以及其他手术303(7.98%)例。男性1772例(46.66%),女性2026例(53.34%);年龄14~88岁,平均(54.82±16.48)岁;住院天数4~28d,平均(10.40±5.66)d。

2.2 PPIs的使用情况

3798例预防使用PPIs的患者中,无联合用药。使用例次数合计3899例次,其中注射用泮托拉唑使用例次最高,占45.81%;其次为兰索拉唑粉针,占39.98%;第3位为奥美拉唑冻干粉,占9.69%,详见表1。

表1 PPIs的品种例次分布情况

PPIs品种	使用例次	构成比(%)
注射用泮托拉唑	1786	45.81
兰索拉唑粉针	1559	39.98
奥美拉唑冻干粉	378	9.69
埃索美拉唑冻干粉	24	0.62
奥美拉唑肠溶胶囊	101	2.59
兰索拉唑肠溶片	51	1.31
合计	3899	100.00

2.3 高危因素和PPIs费用

3798例预防用药的患者中,仅1520例患者存在高危因素,可以预防性使用PPIs,占预防用药总例数的40.02%,59.98%的患者属于无适应证用药。居于前3位的高危因素分别为高龄、手术时间>4h和肠外营养(禁食>7d)。具体分布情况见表2。3798例预防用药患者住院总费用97477.28万元,住院药品总费用31252.40万元,PPIs使用总费用2271.70万元。具体费用情况见表3。

2.4 PPIs预防用药合理性分析

3798例预防使用PPIs的患者中,不合理病例3519例,不合理率92.65%,部分病例同时存在两种或两种以上不合理用药情况,不合理用药例次累计5214例次。不合理用药类型中,以无指征用药的情况最多,占不合理用药总例次的43.69%;其次是用法用量不适宜,占32.53%。3798例病例中,

表2 风险因素分布情况

高危因素	例次	构成比 (%)
年龄 ≥ 65 岁	1 046	54.85
严重创伤	151	7.92
机械通气 > 48 h	76	3.99
休克	22	1.15
有消化道溃疡或出血病史	54	2.83
肠外营养 (禁食 > 7 d)	229	12.01
长期应用免疫抑制剂	25	1.31
手术时间 > 4 h, 失血量大	253	13.27
肝切除术, 重度黄疸, 胰腺外科手术	51	2.67
合计	1 907	100.00

注: 部分病例同时包含两个或两个以上高危因素

表3 预防使用 PPIs 患者费用明细

组别	PPIs 费用(万元)	药物总费用(万元)	住院总费用(万元)	PPIs/药物总费用 (%)	PPIs/住院总费用 (%)
高危因素组	1 274.02	19 844.30	62 232.16	6.42	2.05
非高危因素组	997.68	11 408.10	35 245.12	8.75	2.83

PPIs 的疗程为 1~28 d, 平均用药天数 (5.84 ± 4.56) d, 其中 1 190 例 (33.82%) 存在疗程过长的问題, 占不合理用药总例次的 22.82%。在科室分布方面, 肿瘤科和重症医学科用药规范, 无不合理预防使用 PPIs 的情况, 其他 12 个科室均存在预防使用 PPIs 不合理的情况, 其中妇科、耳鼻喉头颈外科、泌尿

外科、心血管内科和普外科主要存在的问题为无指征预防用药; 产科、泌尿外科、骨科、神经外科和烧伤整形科的主要问題为预防用药疗程过长, 未及时停药; 用法用量不适宜的情况主要分布在心胸外科、消化科和烧伤整形科; 药物选择不适宜的情况较少, 主要存在于心血管内科和骨科。具体见表 4。

3 讨论

3.1 无指征预防用药

SU 是危重患者最常见、最严重的并发症之一, 一旦 SU 引发消化道出血、穿孔, 病死率高达 50%^[8], 因此临床上尤其重视预防。根据《应激性溃疡防治专家建议 (2015 版)》^[1], SU 预防用药应限于高危人群, 但此次调查发现, 该院围术期无论患者是否存在 SU 的风险因素都给予静脉注射使用 PPIs。如骨科的骨折内固定物取出术; 普外科的腹腔镜下阑尾切除术、腹腔镜下胆囊切除术、甲状腺切除术、腹股沟疝修补术、乳腺病损切除术; 神经外科的皮肤病损切除术等。这些手术仅为短期禁食, 在做好充分的术前准备的前提下, 不存在 SU 的高危因素, 因此不建议预防性使用 PPIs。无指征使用 PPIs, 不仅增加药物的不良反应, 还会加重患者的经济负担, 所以预防用药应该在有高危因素的前提下合理使用。

表4 各科室 PPIs 不合理使用分类和构成比 [n (%)]

科室	病例数	不合理例数	不合理率 (%)	PPIs 不合理使用分类 (例次)			
				无指征用药	疗程过长	用法用量不适宜	药物选择不适宜
产科	23	23	100.00	0 (0.00)	23 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
妇科	28	28	100.00	28 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
耳鼻喉头颈外科	75	75	100.00	74 (78.72)	20 (21.28)	0 (0.00)	0 (0.00)
泌尿外科	26	26	100.00	26 (57.58)	19 (42.22)	0 (0.00)	0 (0.00)
心胸外科	51	51	100.00	21 (21.21)	27 (27.27)	51 (51.52)	0 (0.00)
肾内科	76	76	100.00	50 (29.07)	76 (44.19)	46 (26.74)	0 (0.00)
普外科	1 443	1 418	98.25	937 (49.34)	228 (12.01)	734 (38.65)	0 (0.00)
心血管内科	684	658	96.25	449 (65.93)	191 (28.05)	17 (2.50)	24 (3.52)
消化科	658	632	96.00	456 (36.19)	172 (13.65)	632 (50.16)	0 (0.00)
骨科	354	304	85.76	183 (41.50)	232 (52.61)	0 (0.00)	26 (5.90)
神经外科	279	202	72.53	54 (12.47)	177 (40.88)	202 (46.65)	0 (0.00)
烧伤整形科	52	26	50.00	0 (0.00)	25 (64.10)	14 (35.90)	0 (0.00)
肿瘤科	31	0	0.00	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
重症医学科	18	0	0.00	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)
合计	3 798	3 519	92.65	2 278 (43.69)	1 190 (22.82)	1 696 (32.53)	50 (0.96)

注: 部分病例同时存在两种或两种以上不合理用药类型

3.2 用法用量不合理

PPIs的预防用药一般首选口服途径,只有在口服效果不佳或患者不宜口服时才选择静脉途径给药。对拟行重大手术的患者,且估计术后有并发SU可能者,可在术前开始应用口服PPIs以提高胃内pH。术后预防仅适用于具有至少1项高危因素的患者。PPIs预防用药的常用剂量如下^[9-10]:奥美拉唑20~40 mg;兰索拉唑30 mg;泮托拉唑40 mg;埃索美拉唑20~40 mg。一般每天1次即可,对危及生命的严重创伤和复杂大手术等患者可每天2次^[11]。调查结果显示,大部分预防性使用PPIs的患者给药频次偏多。因PPIs是非竞争性抑制剂,增加剂量未必能达到期望疗效,美国FDA曾多次发出警告:要求医师尽量采取小剂量、短疗程,因小剂量仍可获得与高剂量同等的疗效,减少不良反应发生,同时具有重要的药物经济学意义^[12]。

3.3 疗程不合理

PPIs使用疗程过长也是本次调查中较为突出的一个不合理现象。《应激性溃疡防治专家建议(2015版)》建议当患者病情稳定可耐受肠内营养或已进食、临床症状开始好转或转入普通病房后可改为口服用药或逐渐停药。本次调查有932例患者预防用药疗程超过7 d,最长用药天数长达28 d。有研究证实,长期使用PPIs可导使感染发生率增高、影响微量元素及维生素的吸收、增加骨折的风险以及酸相关性疾病(如夜间酸突破)等。

3.4 药物选择不合理

本次调查用于预防SU的PPIs共有6种,除了注射用泮托拉唑外,其他5种都是主要经过CPY3A4和CPY2C19代谢,对细胞色素P450酶系均有竞争性抑制作用。而CPY2C19同时参与氯吡格雷的代谢,使其转化为活性代谢产物而发挥抗血小板的作用。因此当这两类药物合用时,可发生竞争性抑制,从而降低其抗血小板聚集的作用^[13],不但影响其疗效,还可能增加心血管事件的风险。泮托拉唑在体内主要通过P450酶系第I系统进行代谢,但同时也可通过第II系统代谢。当与通过P450酶系的其他药物合用时,其代谢途径可转移至第II系统,因而不易发生药物间的相互作用^[14]。据报道^[15],常用的几种PPIs中,奥美拉唑和兰索拉唑对氯吡格雷的抑制作用最强,泮托拉唑的抑制作用最弱。此次调查有50例为注射用兰索拉唑与

氯吡格雷合用,均为药物选择不合理。另外,临床还应重视与PPIs联合使用时影响药物吸收、代谢或不良反应增加的药物,如华法林、地西洋、硝苯地平、克拉霉素、硫糖铝、维生素C等。

3.5 溶媒选择不合理

PPIs具有相同的硫酸酰基苯并咪唑结构,在酸性条件下不稳定,容易导致静脉炎、皮疹、发热等输液反应的发生,因此不能用偏酸性的葡萄糖作为溶媒,只能用生理盐水,且必须在溶解稀释后的4 h内用完。本次调查的3 798例预防使用PPIs的病例均以0.9%的氯化钠溶液作为药物溶媒,没有发现溶媒选择不合理的情况。

3.6 药物经济学分析

本次调查中,无SU风险因素使用PPIs的占59.98%,共支出PPIs费用997.68万元,每人平均多支出4 379.63元。无SU风险因素患者的PPIs金额占药物总金额的8.75%,高于有SU风险因素患者,既浪费了资源又增加了患者的经济负担。

综上所述,该院围术期不合理预防使用PPIs的问题较为突出,总体不合理率高达92.65%,无指征用药、用药频次偏高、疗程过长以及药物选择不合理等情况普遍存在。分析其原因可能涉及以下几个方面:应激性黏膜病变的防治越来越引起临床的重视;临床医师对PPIs的了解不足,欠缺合理使用该类药物的知识;临床药师对临床合理用药的宣教不够,干预力度小;医院缺乏对该类药物合理使用的监管;其他经济和道德因素对临床用药的影响等。虽然在调查的病例中没有患者发生SU,说明PPIs的预防使用确实起到了一定的作用,但该类药物的过度使用却引发一系列不良后果,例如PPIs在该院的不良反应发生率增高、医疗资源的浪费以及患者经济负担的增加等。针对以上问题,该院已着手起草质子泵抑制剂的使用规范及奖惩措施,初步建立了PPIs的专项点评制度,组织临床药师对每个科室的特殊情况进行有针对性的宣教,逐步加强临床合理使用PPIs的监管,以确保PPIs的用药安全性、有效性和经济性。

【参考文献】

- [1] 柏愚,李延青,任旭,等.应激性溃疡防治专家建议(2015版)[J].中华医学杂志,2015,95(20):1555-1557.
- [2] 陈启乾,赵琦.质子泵抑制剂的临床应用分析[J].中国现代药物应用,2012,6(13):45-46.

- [3] Madsen K R, Lorentzen K, Clausen N, et al. Guideline for stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit[J]. Dan Med J, 2014, 61(3):C4811.
- [4] 陈敏, 黄敏. 300 例外科手术患者预防应激性溃疡药物调查 [J]. 中国药师, 2012, 15(2):235-237.
- [5] 隋百灵, 于万军, 李智平. 医院围术期应激性溃疡预防用药情况调查分析 [J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(34): 1-3.
- [6] 刘晓玲, 李静燕, 张鹏, 等. 围手术期质子泵抑制剂预防应激性溃疡用药分析 [J]. 实用药物与临床, 2015, 18(4): 496-499.
- [7] Monnig A A, Prittie J E. A review of stress-related mucosal disease[J]. J Vet Emerg Crit Care(San Antonio), 2011, 21(5):484-495.
- [8] 罗燕国, 陈建. 注射用质子泵抑制剂预防应激性溃疡合理性评价 [J]. 中国药物滥用防治杂志, 2013, 18(6): 364-365.
- [9] Zeitoun A, Zeineddine M, Dimassi H. Stress ulcer prophylaxis guidelines: Are they being implemented in Lebanese health care centers[J]. World J Gastrointest Pharmacol Ther, 2011, 2(4):27-35.
- [10] 邓健浩, 修连喜, 林素珍, 等. 我院质子泵抑制剂临床应用的合理性分析 [J]. 中国执业药师, 2015, 12(9): 10-14.
- [11] Larson A, Ahrndt S, Jansen T. Stress ulcer prophylaxis: who, when, and why stress out about it [J]. S D Med, 2016, 69(4): 176-177.
- [12] 张石革. 质子泵抑制剂临床应用的药学监护 [J]. 中国执业药师, 2015, 12(7): 31-37.
- [13] 沈驰, 刘娜. 某院质子泵抑制剂预防应激性溃疡的合理性分析 [J]. 中国药物警戒, 2015, 12(6): 373-375.
- [14] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学 [M]. 17 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 470.
- [15] 罗密, 郑丽云, 刘节君, 等. 胃酸分泌抑制剂相互作用研究进展 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2014, 14(1): 94-96.