

围术期住院患者应用抑酸药预防应激性溃疡效果回顾性分析

邢晓璇, 白向荣, 褚燕琦, 侯凯旋, 闫素英*

(首都医科大学宣武医院 药剂科, 北京 100053)

【摘要】 目的: 通过分析首都医科大学宣武医院外科手术患者预防应激性溃疡的用药情况, 研究围术期患者应用抑酸药 (PPIs 和 H₂RAs) 预防应激性溃疡的合理性, 为临床合理应用抑酸药提供理论依据。方法: 随机抽取宣武医院 2015 年 1、4、7 和 10 月外科手术病例, 依据应激性溃疡预防用药相关指南进行评价分析。结果: 整体预防用药率为 55.25% (179/324), 平均预防用药天数为 (4.55±3.06) d。其中 168 例 (93.85%) 使用 PPIs; 174 例 (97.21%) 为静脉给药; 172 例 (96.10%) 为术后给药。1 例 (0.31%) 发生应激性溃疡出血; 10 例 (3.09%) 在应用抑酸药后发生肺炎, 用药疗程为 (5.50±3.75) d, 预防用药合理率为 45.99% (149/324)。其中预防用药组合合理率为 17.88% (32/179), 无指征预防用药增加了住院总费用、总药费, 但不能减少平均住院日和药物不良反应 (ADR) 风险。结论: 宣武医院预防应激性溃疡存在抑酸药 PPIs 过度使用及用法用量、给药途径、停药时机不合理现象, 建议临床医师在应用抑酸药时应严格掌握应激性溃疡适应证, 保证抑酸药的合理应用。

【关键词】 应激性溃疡; 预防; 围术期; 抑酸药; 合理用药

【中图分类号】 R587.2

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)01-0055-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.01.013

A retrospective study on the use of acid-suppressive drugs in the prevention of stress ulcer in perioperative patients

XING Xiao-xuan, BAI Xiang-rong, CHU Yan-qi, HOU Kai-xuan, YAN Su-ying*

(Department of Pharmacy, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China)

【Abstract】 Objective: This study retrospectively analyzed the acid-suppressive drugs (PPIs and H₂RAs) used for SU prophylaxis in perioperative patients and judged the rational use of acid-suppressive drugs for SU prophylaxis, and then provide the basis for the irrational application of acid-suppressive drugs. **Methods:** A retrospective case survey was conducted to collect 360 cases from January, April, July and October of 2015, and then we have a statistical analysis of the use of acid-suppressive drugs for SU prophylaxis. **Results:** The overall prevention rate was 55.25% (179/324) and the average number of days for preventive medication was (4.55±3.06) days. Of these, 168 (93.85%) used PPIs; 174 (97.21%) were intravenous; 172 (96.10%) were postoperative. A total of 1 patient (0.31%) developed SU hemorrhage; 10 cases (3.09%) suffer pneumonia after using acid-suppressive drugs and medication course are (5.50±3.75) days. The rational rate of prophylaxis was 45.99% (149/324). Among them, the combination rate was 17.88% (32/179), and the total cost of hospitalization was not increased, but the average hospitalization date and ADR risk were not reduced. **Conclusion:** The hospital has phenomena of overuse of acid-suppressive drugs, especially PPIs. Other irrational phenomena included in usage and dosage, route of administration, withdrawal time. It is recommended that the clinical application of anti-acid drugs should be strictly grasp the stress ulcer indications.

【Key words】 stress ulcer; prevention; perioperative period; acid-suppressive drug; rational drug use

应激性溃疡 (stress ulcer, SU) 出血, 一般是指严重创伤 (包括大手术)、感染、休克等应激情况下继发的胃十二指肠等黏膜发生糜烂、溃疡,

其主要临床表现为消化道出血^[1]。抑酸药近年来广泛用于预防 SU 出血, 包括质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPIs) 和 H₂ 受体阻滞剂 (H₂

[收稿日期] 2017-09-22

[作者简介] 邢晓璇, 女, 药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010) 83198352; E-mail: xxx1558981010@163.com

[通讯作者] * 闫素英, 女, 主任药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (010) 83198682; E-mail: yansuying10@sina.cn

receptor antagonists, H₂RAs)。随着医疗技术的改善,目前SU出血发生率已经非常低,一般在0%~2.8%之间,故不推荐常规药物预防SU^[2]。Mat Saad等指出^[3],住院患者使用PPIs用量大的原因是为了预防SU。有研究指出,入住外科病房是PPIs不合理使用的影响因素,外科多因手术预防SU,只有重大手术才需要预防用药^[4]。国内1项研究结果表明,474例围术期患者中304例(64.14%)预防使用PPIs,其中99.01%(301/304)用药不合理,74.75%(225/301)无预防用药指征,21.26%(76/301)用法用量不合理^[6]。

本文回顾性调查宣武医院外科手术患者预防SU的用药情况,分析了影响SU用药指征合理性的影响因素,以期为临床合理应用抑酸药提供参考。

1 方法

1.1 文献研究

选取国外已发表的与应激性溃疡预防相关的指南、专家共识、原始研究文献等,语种限定为中文、英文、日文、西班牙语。数据库包括Cochrane图书馆、Pubmed、Embase、Ovid、Medline、中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库(CNKI)和万方数据化期刊全文库,同时采用Google搜索引擎补充检索,检索时间截止2016年6月30日。提取文献中的应激性溃疡的危险因素,适应证,抑酸药的选择、给药剂量、给药频次、给药途径、给药疗程等信息并整理汇总。

1.2 实证研究

1.2.1 最小样本量计算 样本量计算公式: $N=Z^2 \times (P \times (1-P))/E^2$ (N : 样本量; Z : 统计量, 当置信度为95%时, $Z=1.96$; E : 误差值; P : 概率值)。 $Z=1.96$, $E=0.05$, $p=0.60$, 计算样本量为322例。

1.2.2 遴选病例 提取2015年1、4、7和10月手术全部出院病历号,用EXCEL软件按月随机抽取病历号,每月90份,共抽取360份。

1.2.3 研究对象 ①入选标准: 年龄 ≥ 18 岁外科出院患者。②排除标准: PPI用于治疗: 如上腹痛或消化不良的经验治疗, 食管管反流病或食管炎、消化性溃疡疾病、卓-艾氏综合征或出血的病人; 用于预防抗血小板药出血; H₂RA用于过敏治疗。③剔除标准: 病历记录不全者。

1.2.4 病历信息收集 ①基本信息: 患者病历号、住

院次数、出生日期、年龄、性别、出/入院科室、出/入院时间、医生职称、住院天数、入住ICU天数、报销类别、出/入院诊断、住院总费用、总药费等。②手术信息: 手术名称、用药时机、切口类别、手术时间、术中出血量、麻醉情况。③生化指标: INR、APTT、血小板、肝肾功能、血常规。④疾病史: 有无溃疡或溃疡并发症史(伴或不伴出血)。⑤用药信息: 通用名、商品名、剂量、频率、给药方式、起止日期(标明术前术后)、价格(单价、总金额)⑥用药史: 筛查患者入院前药品清单, 是否包括非甾体抗炎药、抗血小板治疗、糖皮质激素、抗凝治疗。⑦营养情况: 是否禁食(禁食时间)、肠内营养起止时间、肠外营养起止时间。

1.2.5 临床终点指标 主要指标: 消化道出血发生率、死亡率及药物不良反应的发生率; 次要指标: 平均住院日、用药费用/住院费用及抑酸药费用/用药费用。

1.2.6 合理用药指标 用药指征、用法用量和停药指征。

1.2.7 数据处理方法 ①数据录入: 2007版EXCEL软件②统计学分析: SPSS12.0统计软件, 计数资料采取 χ^2 检验, 计量资料采取配对 t 检验。

2 结果

2.1 患者基线情况

本研究共调取病例360例, 根据纳入排除标准共排除病例36例, 最终纳入研究324例。其中男190例, 女134例; 平均年龄(55.20 \pm 14.60)岁, 其中 ≥ 65 岁80例; 平均住院时间为(12.67 \pm 11.07)d。基础疾病包括高血压、糖尿病、冠心病等, 51.85%的患者有至少1种基础疾病。调查主要科室为神经外科、普通外科、功能神经外科。用药组与未用药组的年龄、性别、平均住院天数和基础疾病数均无统计学差异。患者具体情况见表1, 用药组与未用药组基线情况比较见表2。

2.2 预防应激性溃疡的药物使用情况

324例病例中, 179例应用抑酸药预防SU, 整体预防用药率为55.25%。预防用药的179例患者中, 用药品种: 168例(93.85%)使用PPIs, 10例(5.59%)使用H₂RAs, 1例(0.56%)同时使用PPI和H₂RA。给药途径: 174例(97.21%)为静脉给药, 4例(2.23%)为口服给药, 1例(0.56%)

表1 324名患者基本情况汇总表

变量	例数 (%)
性别	
男	190 (58.64)
女	134 (41.36)
手术类型	
急诊手术	303 (93.52)
择期手术	21 (6.48)
科室	
骨科	29 (8.95)
耳鼻喉科	23 (7.10)
泌尿外科	21 (6.48)
普通外科	48 (14.81)
胸外科	18 (5.56)
神经外科	144 (44.44)
功能神经外科	41 (12.65)
基础疾病 (种)*	
0	156 (48.15)
1	77 (23.7)
2	51 (15.74)
≥ 3	40 (12.35)

注: *指糖尿病、高血压、冠心病、甲减等慢性疾病

表2 用药组与未用药组基线情况

变量	用药	未用药	总计	P值
病例数	179 (55.25%)	145 (44.75%)	324 (100%)	
年龄 (岁)	54.86 ± 14.64	55.62 ± 14.59	55.20 ± 14.60	0.603
性别 (男:女)	102:77 (4:3)	88:57 (3:2)	190:134 (3:2)	0.179
平均住院天数 (d)	13.72 ± 7.48	11.37 ± 14.23	12.67 ± 11.07	0.057
基础疾病数	0.82 ± 1.03	1.06 ± 1.10	0.92 ± 1.06	0.261

为先静脉后口服。给药时机: 172例 (96.10%) 为术后给药, 7例 (3.90%) 为术前给药。平均预防用药天数: (4.55 ± 3.06) d; 76例 (42.46%) 1~3 d, 77例 (43.02%) 为 4~7 d, 23例 (12.85%) 为 8~14 d, 3例 (1.68%) 为 15~21 d。预防应激性溃疡具体药物使用情况见表3 (部分患者同时使用两种抑酸药, 故用药例数大于患者例数)。

2.3 临床终点指标

2.3.1 应激性溃疡出血 本研究 324 例病例中, 预防用药组有 1 例 (0.31%) 发生 SU 出血, 未预防用药组未发生应激性溃疡出血。

2.3.2 抑酸药不良反应 10 例 (3.09%) 在应用抑酸药后发生不良反应类型为肺炎, 用药疗程平均为 (5.50 ± 3.75) d。未见低镁血症、难辨梭菌感染、

表3 抑酸药使用情况总结 (n=183)

药品类别与名称	用药例数	占比 (%)
PPIs	172	93.99
泮托拉唑	89	48.63
奥美拉唑	74	40.44
埃索美拉唑	9	4.92
H ₂ RAs	11	6.01
法莫替丁	6	3.28
西咪替丁	5	2.73

慢性肾脏病等不良事件发生。

2.3.3 肺炎发生率 324 例病例中, 共 12 例发生肺炎。按照是否具有应激性溃疡危险因素分层, 结果显示具有 SU 危险因素的病例中, 用药病例中肺炎发生率为 11.11% (7/63), 未用药的为 3.03% (1/33) 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 而无 SU 危险因素的病例中, 用药病例中肺炎发生率为 2.59% (3/116), 未用药的为 0.89% (1/112), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.4 用药合理性评价

2.4.1 预防 SU 危险因素 324 例患者中, 228 例 (70.37%) 无 SU 危险因素。96 例 (29.63%) 有危险因素的病例中, 主要为重大手术和使用大剂量激素。SU 的危险因素情况统计见表 4 (部分患者同时有多种危险因素, 因此危险因素例数大于患者例数; 预防用药指征: 1 项严重危险因素或 ≥ 2 项潜在危险因素)。

表4 SU 危险因素总结

危险因素	例数	比例 (%)
重大手术 (手术时间 ≥ 4 h)*	55	46
使用大剂量激素 [#]	46	38
ICU 住院时间大于 1 周 [#]	9	8
机械通气 > 48 h*	5	4
ICU 患者合并 GCS 评分 ≤ 10 (或无法服从简单的指示)*	2	2
部分肝切除术*	1	1
脓毒血症 [#]	1	1
急性肾功能衰竭 [#]	1	1

注: *严重危险因素; [#]潜在危险因素

2.4.2 预防用药指征合理性评价 324 例患者中, 149 例 (45.99%) 患者用药合理, 175 例 (54.01%) 患者用药不合理。在 179 例预防用药的患者中, 32 例 (17.88%) 用药合理, 147 例 (82.12%) 用药不合理。145 例未预防用药的患者中, 28 例 (19.31%)

有预防用药指征但未用药。预防用药的合理性与未预防用药的病例合理性相比有统计学差异 ($P=0.000$, $OR=0.057$, $95\%CI:0.032 \sim 0.098$), 具体见表5。

表5 预防SU合理用药情况

用药指征	用药	未用药	总计
合理	32 (17.88)	116 (80.69)	149 (45.99)
不合理	146 (82.12)	29 (19.31)	175 (54.01)
总计	179 (100)	145 (100)	324 (100)

2.4.3 用药指征合理性影响因素分析 将年龄、性别、科室、基础疾病数、住院天数、ICU住院天数、术后并发症、手术类型(急诊手术、择期手术)、手术切口、入住ICU作为变量,分析是否会影响预防用药指征的合理性。结果显示,科室和入住ICU有统计学差异。功能神经外科的用药合理性低于其他科室(除普通外科)并有统计学差异 ($P<0.05$),入住ICU是用药合理性的影响因素之一 ($OR=0.496$, $P \leq 0.05$; $OR=0.440$, $P<0.05$)。

2.5 预防用药情况

无用药指征的147例病例给药疗程为(4.30 ± 2.82)d,137例(93.20%)使用PPI,142例(96.60%)为静脉给药,141(95.92%)为术后给药,分别有35例(23.81%)和3例(2.04%)用法用量和停药时机合理;在有用药指征的32例病例给药疗程为(5.70 ± 3.68)d,32例(100%)均为术后静脉注射PPI,分别有11例(34.28%)和15例(46.88%)用法用量和停药时机合理。具体见表6。

2.6 综合评价

2.6.1 预防应用抑酸药费用分析 抑酸药占有所有药品花费的比例平均为4.03%,抑酸药花费人均444.22元。无指征使用抑酸药占有所有药品花费的比例平均为4.67%,少数病例高达43%。由此增加不必要的花费人均均为385.17元。预防用药患者的住院费用、住院药费、药占比、抑酸药费用及占总药费百分比结果具体见表7。

2.6.2 预防用药综合评价 预防用药的住院总费用是未预防用药的1.58倍,总药费是1.69倍。无指征预防用药增加了住院总费用、总药费,但是不能减少平均住院日和ADR风险,详见表8。

3 讨论

对于外科大手术患者同时伴有SU危险因素的

表6 预防应激性溃疡抑酸药应用情况 [n (%)]

用药指标	无指征用药	有指征用药
药物选择		
PPI	137	32 (100.00)
H ₂ RA	10	0 (0.00)
给药途径		
静脉	142	32 (100.00)
口服	4	0 (0.00)
先静脉后口服	1	0 (0.00)
用法用量		
合理	35	11 (34.38)
不合理	112	21 (65.63)
给药时机		
术前	6	0 (0.00)
术后	141	32 (100.00)
停药时机		
合理	3	15 (46.88)
不合理	144	17 (53.13)

注:用法用量合理性标准:PPI qd或H₂RA bid,有多项高危因素的危重患者PPI可用bid;停药时机合理性判断标准:用药适应证消失、从重症监护室转出或能进食肠内营养

表7 抑酸药预防SU费用统计

项目	住院费用(元)	药费(元)	药费占抑酸药费用比(%)	抑酸药费用(元)	抑酸药费用占住院药费(%)
预防用药($n=179$)					
合计	12 115 395	1 972 390	16.28	79 514.79	4.03
平均值	67 683.77	11 018.94	16.28	444.22	4.03
无指征用药($n=146$)					
合计	8 953 671	1 204 192	13.45	56 234.98	4.67
平均值	61 326.52	8 247.89	19	385.17	4.67
有指征用药($n=33$)					
合计	3 161 724	768 197.9	24.30	23 279.81	3.03
平均值	95 809.82	23 278.72	24.30	705.44	3.03

表8 预防用药综合评价

变量	无用药指征		P值
	用药($n=147$)	未用药($n=117$)	
总住院费用(元)	61 326.52	41 438.84	0.02
总药费(元)	8 247.89	6 636.29	0.590
平均住院天数(d)	12.38	11.36	0.426
ADR发生率	4/146	1/116	0.295

患者来说,使用抑酸药能预防可能的SU出血。但并非所有的外科手术均需预防用药,对于那些手术时间短,出血量小的手术,其本身并不具备预防用药的适应证,没必要常规使用抑酸药预防SU。

本次研究显示,324名患者中,总的预防用药率为55%(179/324),其中56%(145/179)为无指征用药。本研究中具有SU危险因素的患者中,多数为重大手术和大剂量糖皮质激素,且绝大多数只有1种危险因素。本研究中因过度用药增加不必要的用药花费共计55 985.38元,人均均为385.17元。故外科医生应严格按照适应症预防用药,进而避免抑酸药的过度使用。

1例发生应激性溃疡出血患者为61岁女性,实施颅内动脉栓塞术,手术时长2h,出血量少,术前2h一次性给予静脉滴注奥美拉唑40mg,术后未用药。该患者同时存在机械通气>48h,同时使用大剂量糖皮质激素、格拉斯哥(Glasgow Coma Scale, GCS)评分≤10分3项危险因素但用药剂量过小,仅用药1次,导致SU出血的发生。

本研究显示,所有病人预防用药疗程在1~21d之间,其中有用药指征的患者中,平均给药疗程是5.7d,而无用药指征的患者平均给药疗程是4.3d。可能由于医生担心患者因存在SU的危险因素导致SU出血的可能性大所致。在停药时机方面,综合各指南标准,较公认的为可肠内营养、从ICU转出或SU危险因素解除。究其原因,近年来肠内营养用于预防SUB的地位逐渐上升^[7-8]。2010年1项比较H₂RAs预防SUB的meta分析得出结论,使用肠外营养的H₂RAs组预防用药能降低出血风险,而使用肠内营养的H₂RAs组则不会降低出血风险^[9]。肠内营养可诱导胃黏液分泌,改善黏液血流^[10-11]。

目前国内外一致认可PPIs和H₂RAs的预防SU的作用。在PPIs和H₂RAs如何选择方面,目前国内外指南并无明确标准。2012年Alhazzani等^[12]针对重症患者应用PPI和H₂RA预防应激性溃疡的meta分析,排除偏倚风险高的RCT,结果发现H₂RA组与PPI组在预防SU出血方面无显著性差异($RR=0.60$, $95\%CI: 0.27\sim 1.35$, $P=0.21$)。Alhazzani等^[13]2016年更新其2012年meta分析,认为PPIs在预防SUB方面优于H₂RAs为中等证据强度。宣武医院目前预防用药PPI的使用率高达94%,建议医生在选药时,应充分考虑药物的安全性、有效性和经济性,合理选药。

本研究中尽管很多患者可以口服PPI,但是临床均采用静脉注射的给药途径。Tsoi等^[14]的系统评

价结果显示:在消化性溃疡出血患者中口服PPIs和静脉用PPIs的临床效果无统计学差异,在再发出血事件、输血量、需要手术及全因死亡率方面无显著性差异。且PPIs口服生物利用度比较高,如兰索拉唑高达85%,泮托拉唑为77%。故建议临床医生权衡药物经济性和安全性等因素合理选择给药途径。

我国《应激性溃疡防治专家建议2015版》^[15]指出,对拟作重大手术的患者及估计术后有并发SU可能者,可在手术前1周内口服抑酸药,提高胃内pH值,减少术后SU出血的发生。本研究显示,有用药指征的患者中,均采取术后给药,有个别病例在术后1d后才给予抑酸药。而对于术后给药,其抑制胃酸的作用并不能覆盖手术过程,若给药时间与手术间隔过长,会增加SU出血的风险。故建议医生对于择期手术且存在危险因素的患者,应于手术前1周内口服抑酸药。

分析影响用药指征合理性的影响因素,科室、入住ICU能影响用药合理性。其中对于科室来说,功能神经外科的用药合理性最低,其次为普通外科,用药合理性最高的科室为胸科,其次为泌尿科。入住ICU能影响用药指征的合理性,且为负相关。由此可推测出ICU用药合理性差,多为无指征用药。

本研究324例患者中,11例应用抑酸药后发生肺炎,未发现低镁血症、难辨梭菌感染、慢性肾脏病等长期应用的不良反应。有研究显示,长期应用抑酸药可能导致肺炎、难辨梭菌感染、低镁血症等不良反应的风险增加^[16-18]。胃酸环境可通过杀灭细菌使其不能在胃肠道生长,而抑酸治疗后细菌会在胃肠道过度生长,导致呼吸道感染和肺炎的发生,PPIs增加感染的风险还可能与其免疫调节作用有关^[19-20]。4项关于抑酸药是否增加肺炎发生风险的系统评价和meta分析(其中2个研究抑酸药只涉及PPI并未纳入H₂RA),其中Lambert等的meta分析认为H₂RAs与肺炎发生无关,Eom等则认为H₂RA与肺炎发生有关,但4项研究均认为PPI与肺炎发生有关($OR:1.04\sim 1.92$)^[21-24]。5项meta分析均认为PPI能增加肠道感染的风险,尤其是难辨梭菌感染(clostridium difficile infections, CID)($OR:1.69\sim 3.33$)^[25-29]。

4 结论

通过本次回顾性研究可知,该院存在过度使用

抑酸药 PPIs 预防 SU 的用药现状, 主要表现在无适应证用药、用法用量偏大、给药疗程过长等方面, 不仅增加了患者的用药费用, 还可能由于用药时间过长导致不良反应的出现。本研究为单中心非全样本调研, 样本量较少, 可能导致结果具有一定争议性, 故有待多中心、大样本的研究证实目前使用抑酸药预防 SU 的用药现状。

【参考文献】

- [1] 林金锋. 应激性溃疡预防性治疗的研究进展 [J]. 中国急救医学, 2014, 34(5):468-472.
- [2] Allen M E, Kopp B J, Erstad B L. Stress ulcer prophylaxis in the postoperative period[J]. Am J Health Syst Pharm, 2004, 61(6):588-596.
- [3] Mat Saad A Z, Collins N, Lobo M M, et al. Proton pump inhibitors: a survey of prescribing in an Irish general hospital [J]. Int J Clin Pract, 2005, 59(1):31-34.
- [4] Bez C, Perrotet N, Zingg T, et al. Stress ulcer prophylaxis in non-critically ill patients: a prospective evaluation of current practice in a general surgery department [J]. J Eval Clin Pract, 2013, 19(2):374-378.
- [5] 赵玉沛. 应激性黏膜病变预防与治疗——中国普通外科专家共识 (2015) [J]. 中国实用外科杂志, 2015, 7(11):728-730.
- [6] 董玉华, 张慕华, 陈嘉宁等. 围手术期预防使用质子泵抑制剂合理性分析 [J]. 国际医药卫生导报, 2015, 21(1):96-98.
- [7] Hurt R T, Frazier T H, Mc Clave S A, et al. Stress prophylaxis in intensive care unit patients and the role of enteral nutrition [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2012, 36(6):721.
- [8] Marik P E: Stress ulcer prophylaxis in the new millennium [J]. ICU Director, 2010, 1(1):12-16.
- [9] Marik P E, Vasu T, Hirani A, et al: Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis [J]. Crit Care Med, 2010, 38(11):2222.
- [10] Kles K A, Wellig M A, Tappenden K A: Luminal nutrient exacerbate intestinal hypoxia in the hypoperfused jejunum [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutrition, 2001, 25(5):246-253.
- [11] Smith J S, Karlstadt R, Blatcher, et al. Gastric pH from NPO to enteral-fed period with intermittent intravenous (IV) pantoprazole (P) vs continuously infused cimetidine (C) [J]. Am J Gastroenterol, 2002, 97(Suppl.):S47-S48.
- [12] Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke R Z, et al. Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis [J]. Crit Care Med, 2013, 41(3):693-705.
- [13] Alshamsi F, Belley-Cote E, Cook D, et al. Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials [J]. Crit Care, 2016, 20(1):120.
- [14] Tsoi K K, Hirai, Sung J J. Meta-analysis: comparison of oral vs intravenous proton pump inhibitors in patients with peptic ulcer bleeding [J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2013, 38(7):721-728.
- [15] 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.
- [16] Barletta J F, El-Ibiary S Y, Davis L E, et al. Proton pump inhibitors and the risk for hospital-acquired clostridium difficile infection [J]. Mayo Clin Proc, 2013, 88(10):1085-1090.
- [17] Barletta J F, Sclar D A: Proton pump inhibitors increase the risk for hospital-acquired Clostridium difficile infection in critically ill patients [J]. Crit Care, 2014(18):714.
- [18] 朱珠, 蔡乐. 质子泵抑制剂的安全性与合理应用 [J]. 药物不良反应杂志, 2005, 7(2):81-90.
- [19] Yoshida N, Yoshikawa T, Tanaka Y, et al. A new mechanism for anti-inflammatory actions of proton pump inhibitors-inhibitory effects on neutrophil-endothelial cell interactions [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2000, 14(Suppl.):S74-S81.
- [20] Zedtwitz-Liebenstein K, Wenisch C, Patruta S, et al: Omeprazole treatment diminishes intra- and extracellular neutrophil reactive oxygen production and bactericidal activity [J]. Crit Care Med, 2002(30):1118-1122.
- [21] Lambert A A, Lam J O, Paik J J, et al. Risk of community-acquired pneumonia without proton-pump inhibitor therapy: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2015, 10(6):0128004.
- [22] Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2010(31):1165-1177.
- [23] Giuliano C, Wilhelm S M, Kale-Pradhan P B. Are proton pump inhibitors associated with the development of community-acquired pneumonia? A meta-analysis [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2012(5):337-344.
- [24] Eom C S, Jeon C Y, Lim J W, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis [J]. CMAJ, 2011(183):310-319.
- [25] Kwok C S, Yeong J K, Loke Y K. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication [J]. Bone, 2011(48):768-776.
- [26] Shukla S, Shukla A, Guha S, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of clostridium difficile-associated diarrhea: a meta-analysis [J]. Gastroenterology, 2010(138):209.
- [27] Janarthanan S, Ditah I, Adler D G, et al. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis [J]. Am J Gastroenterol, 2012(107):1001-1010.
- [28] Deshpande A, Pant C, Pasupuleti V, et al. Association between proton pump inhibitor therapy and clostridium difficile infection in a meta-analysis [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2012(10):225-233.
- [29] Leonard J, Marshall J K, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression [J]. Am J Gastroenterol, 2007(102):2047-2056.