

· 合理用药 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.03.030

我院质子泵抑制剂临床合理应用评价

杨丽萍, 陈丽, 胡丹[△]

(四川省自贡市第三人民医院, 四川 自贡 643020)

摘要:目的 促进质子泵抑制剂(PPIs)的临床合理应用。方法 以药品说明书、相关指南和共识为评价标准,通过医院信息管理系统抽取某三级综合医院2016年每月30份使用PPIs的医嘱,共360份,针对其适应证、药物选择、给药时机、用法及用量、溶剂、疗程进行评价。结果 共发现不合理医嘱29例,占8.06%;第1,2,3,4季度不合理率分别为4.17%(15/360),2.22%(8/360),1.11%(4/360),0.56%(2/360),差异有统计学意义($\chi^2=15.4$, $P<0.001$),其中第2,3,4季度均低于第1季度($P<0.05$),第4季度合理率最高;不合理用药类别为治疗应用无适应证(4例),预防应用无适应证(9例),选择药物不合理(5例),给药时机不合理(1例),用法及用量不合理(1例),溶剂选择不当(2例),疗程不合理(7例)。结论 PPIs临床应用广泛,通过综合干预后,其合理使用率逐季提高,但仍需加强监管,促进临床合理用药。

关键词:质子泵抑制剂;合理应用;评价;治疗性应用;预防性应用;不良反应

中图分类号:R969.3;R975+.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)03-0093-03

Evaluation of Rational Clinical Application of Proton Pump Inhibitors

YANG Liping, CHEN Li, HU Dan

(Zigong Third People's Hospital, Zigong, Sichuan, China 643020)

Abstract: Objective To promote the rational clinical application of proton pump inhibitors(PPIs). **Methods** With drug instructions, relevant guidelines and consensus as evaluation standard, a total of 360 PPIs prescriptions were extracted from a tertiary general hospital every month in 2016 through hospital information system(HIS), 30 cases per month. The indications, drug selection, timing of administration, usage and dosage, solvents and course of treatment were evaluated. **Results** A total of 29 cases of unreasonable medical advice were found, accounting for 8.06%. The unreasonable rates of the first, second, third and fourth quarter were 4.17% (15/360), 2.22% (8/360), 1.11% (4/360), 0.56% (2/360), the difference was statistically significant($\chi^2=15.4$, $P<0.001$). The unreasonable rates of the second, third and fourth quarters were lower than that of the first quarter($P<0.05$), and the fourth quarter had the highest reasonable rate. The unreasonable drug use types were treatment application without indications(4 cases), prevention application without indications(9 cases), unreasonable drug selection(5 cases), unreasonable time of administration(1 case), unreasonable use and dosage(1 case), improper solvent selection(2 cases), unreasonable course of treatment(7 cases). **Conclusion** PPIs are widely used in clinic. After comprehensive intervention, the rational use rate of PPIs is increasing seasonally. However, supervision should be strengthened to promote rational drug use in clinic.

Key words: proton pump inhibitor; reasonable application; evaluation; therapeutic application; preventive application; adverse drug reaction

质子泵抑制剂(PPIs)通过特异性和非竞争性地作用于胃壁细胞上的 H^+ , K^+ -ATP酶,降低后者活性而强效抑制胃酸分泌。PPIs作为多数酸相关性疾病首选治疗药物,在治疗和预防应激性溃疡(SU)、急性胃黏膜病变、幽门螺杆菌(HP)、卓-艾综合征、胃食管反流病(GERD)及非静脉曲张性上消化道出血等疗效较好,临床应用较安全,但近年来其不合理使用情况逐渐凸显,潜在的用药风险日益增多^[1],既影响患者用药安全,又增加其经济负担。自2016年4月以来,我院组织了PPIs等重点监控药品的合理用药培训和考试,每月监控用量,开展专项点评,并对不合理用药进行处罚,向全院通报点评结果等。根据现有有关PPIs临床应用和处方点评的共识、指南^[2-6],回顾性评价我院PPIs临床使

用情况,分析医院采取加强重点监控药品管理后,PPIs临床合理使用变化情况,促进临床合理用药。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用回顾性调查分析法,通过我院信息系统随机抽取2016年每月30份使用PPIs的医嘱,共360份。评价内容有患者信息(包括年龄、性别、体质量、特殊人群、临床诊断),用药不适宜原因(包括药物选择、适应证、溶剂选择、用法用量、用药时机、用药疗程),药物相互作用及其他不合理情况。

1.2 评价标准

参考药品说明书及《四川省医疗机构质子泵抑制剂处方点评指南》《应激性溃疡防治专家建议(2015版)》

第一作者:杨丽萍,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)345390992@qq.com。

[△]通信作者:胡丹,硕士研究生,研究方向为儿童合理用药,(电子信箱)66709587@qq.com。

《老年人功能性消化不良诊治专家共识》《中国慢性胃炎共识意见(2012版)》。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 15.0 统计软件处理数据。计数资料行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不合理用药率

共发现 PPIs 不合理医嘱 29 例, 占总抽取医嘱的 8.06% (29/360)。第 1, 2, 3, 4 季度医嘱不合理率分别为 4.17% (15/360), 2.22% (8/360), 1.11% (4/360), 0.56% (2/360), 第 2, 3, 4 季度均低于第 1 季度 ($P < 0.05$), 其中第 4 季度最低。

2.2 不合理医嘱分类

29 例不合理医嘱类型包括治疗应用无适应证 (4 例), 预防应用无适应证 (9 例), 药物选择不合理 (5 例), 给药时机不合理 (1 例), 用法用量不合理 (1 例), 溶剂选择不合理 (2 例), 疗程不合理 (7 例)。

3 讨论

3.1 适应证

《中国慢性胃炎共识意见(2012年, 上海)》^[13]指出慢性胃炎治疗以缓解症状和改善胃黏膜组织学为目的, 包括炎症、萎缩及肠化等。慢性胃炎是否选用 PPIs 治疗需根据不同的情况, 治疗时应根据患者具体症状体征, 并结合相关内镜及胃黏膜活检组织学检查选择合适的药物, 并非都需常规选用 PPIs, 尤其是注射剂型。如 HP 阳性的慢性胃炎有胃黏膜萎缩、糜烂或消化不良症状者, 推荐根除 HP, 需使用 PPIs; 上腹饱胀、恶心或呕吐等为主要症状者则使用促动力药。本研究中, 呼吸内科 2 例急性支气管炎及心内科 2 例冠状动脉粥样硬化性心脏病均合并慢性胃炎, 患者仅感腹胀、恶心, 无消化不良, 无明显反酸、上腹痛, HP 检查示阴性。但医嘱均为铝碳酸镁片联合注射用奥美拉唑钠, 评价为无适应证用药。

PPIs 预防用药主要用于有创或无创机械通气超过 48 h、严重颅脑外伤等可能引起 SU 情况的预防^[12, 71]。本研究中发现无指征预防用药医嘱 9 份, 骨科 3 份, 泌尿外科、肝胆外科及耳鼻喉科各 2 份。上述手术如前列腺手术、声带息肉摘除术等均未涉及重要脏器、血管, 非复杂大手术, 均不符合 SU 高危因素, 不需预防用药。

3.2 药物选择

我院使用的 PPIs 有奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑及埃索美拉唑。对于采用氯吡格雷与阿司匹林“双抗”治疗且具有消化道出血高危因素的患者常

使用 PPIs 预防消化道出血。在代谢过程中 PPIs 与氯吡格雷可能竞争同一结合位点, 从而降低氯吡格雷的抗血小板作用, 疗效减弱。《抗血小板治疗中国专家共识(2013年版)》^[6]提示应尽量选择与氯吡格雷相互作用少的泮托拉唑、雷贝拉唑, 不推荐使用奥美拉唑和埃索美拉唑。本研究中, 3 例使用 PPIs 预防“双抗”引起消化道出血的患者仍选用了奥美拉唑。

PPIs 是治疗 GERD 的首选药物, 治疗时需维持胃内 pH > 4 的时间不得少于 18 h, 单剂量 PPIs 治疗无效时可改用双倍剂量, 此时应分 2 次分别于早、晚餐前服用。根据 PPIs 药代动力学及药物效应学特点, 奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑维持胃内 pH > 4 的时间较雷贝拉唑及埃索美拉唑短; 另外, 埃索美拉唑和雷贝拉唑抑制酸速度更快, 可快速缓解症状, 提示维持治疗和按需治疗的效果均优于其他品种。本研究结果显示, 有 2 份医嘱选药不合理, 选用泮托拉唑肠溶片 40 mg 每日早餐前 1 次治疗 GERD, 用药 1 个月后疗效不佳, 而医嘱既未调整方案, 也未调整剂量。

3.3 给药时机

SU 多发生于术后 2~6 d, 对严重创伤或高危人群等需要预防应用 PPIs 时, 宜在疾病发生后立刻静脉给药, 或手术后 1 d 内给药; 对拟行重大手术的患者, 若估计术后可能并发 SU, 宜于术前 1 周内口服抑酸药, 以升高胃内 pH^[12]; 对化学治疗 (简称化疗) 患者, 如选择非高致吐性药物时, 建议化疗当日静脉给予单剂 PPIs; 如选择顺铂等高致吐性药物化疗时, 可在化疗期内连续 5 d 静脉应用 PPIs^[8]; 预防 SU 首选口服制剂, 当效果差或患者不能口服时才选择静脉给药。所抽查病历大部分能合理把握预防用药时机, 尤其是重症监护室 (ICU), 但骨科 1 例拟行右侧人工股骨头置换术的患者, 术前 1 周内未口服抑酸药 (PPIs 或 H₂ 受体拮抗剂) 预防, 而是于术后第 2 天才开始使用注射用泮托拉唑钠, 为预防应用时机不合理。

3.4 用法用量

PPIs 在治疗反流性食管炎、消化性溃疡时, 一般推荐使用每次 20~60 mg、每日 1~2 次, 根据病情严重程度, 4~8 周可以治愈^[9]。治疗急性胰腺炎、上消化道溃疡出血时, 宜使用大剂量或/和增加频次, 用量可增加至每次 80 mg, 每日 2 次, 也可在大剂量静脉注射后, 再以 8 mg/h 静脉注射 72 h^[10]。PPIs 用于预防 SU 时, 推荐用法为每次 40~80 mg, 每日 1~2 次; 对于 ICU 的严重创伤或高危人群, 预防 SU 的用药频率可根据患者具体病情调整至每 12 h 1 次、每 8 h 1 次, 甚至更多^[11]。本研

究中,1例严重创伤患者使用注射用奥美拉唑钠 40 mg,每日1次后仍发生消化道出血,除应考虑病情进展的因素外,还应考虑与给药频次不正确导致有效药物浓度不足有关。应提醒临床医师重视,并充分评估患者病情,选择合适的给药频次和剂量,避免贻误病情,增加患者经济负担。

3.5 溶剂选择与配伍禁忌

溶剂选择与用量:PPIs呈弱碱性,一般推荐使用0.9%氯化钠注射液(pH为4.5~7.0,pH约为6)100 mL作为溶剂,稳定性相对5%葡萄糖注射液更高。另外,规定溶剂量一般不超过100 mL。溶剂量过多,配置后的注射液pH降低,且滴注时间延长,稳定性下降,配置后放置或使用中均易出现变色或产生沉淀等。本研究中发现,2份医嘱溶剂选择不合理,分别为奥美拉唑钠和兰索拉唑的注射剂型,溶剂选用5%葡萄糖注射液;另1份医嘱选用250 mL 0.9%氯化钠注射液,溶剂量偏大。

静脉用PPIs的配伍:静脉用PPIs的稳定性受溶液的pH、温度、光线和金属离子等多因素影响,与其他药物混合输注时,易发生理化变化而出现配伍禁忌^[12]。如维生素C注射液加入PPIs中可发生混浊,另还有多种药物与PPIs配伍输注或上下组衔接输注时可发生化学变化。本研究未发现PPIs与其他药物配伍输注的情况,但因应用广泛,故在输液过程中应注意与其他药物上下组衔接输注时要冲管。

3.6 疗程

疗程与疾病种类密切相关,因治疗性用药的疗程大多较长,故未纳入非本研究范围。本研究中主要评价其预防用药疗程,特别是预防SU。《应激性溃疡防治专家建议(2015版)》^[12]中建议预防SU首选PPIs,推荐在原发病发生后以标准剂量PPIs静脉滴注,每12h1次,连用一般不超过3d,当患者病情稳定可进食或耐受肠内营养、症状好转或转入普通病房后可改为口服用药或逐渐停药。调查发现7份医嘱(分别为肝胆外科2份,呼吸内科和消化内科各1份,骨科3份)存在用药疗程偏长的情况。如消化内科1例结肠息肉切除术,术后愈合良好,患者7d后能自主进食,但仍继续使用注射用泮托拉唑直到出院,共用药18d。

3.7 用药监护

PPIs的短期应用有较好的耐受性,药师应告知患者在用药过程中应警惕,如有头晕、头痛、恶心、腹痛、皮疹、瘙痒、便秘等不适时要及时告知医务人员。长期大量应用PPIs可能会导致胃肠道营养物质(维生素B₁₂及铁、钙、镁等多种矿物质)吸收异常,感染(肺炎、肠道菌群紊乱),胃肠道黏膜增殖异常,骨代谢异常(骨质疏松、

骨折)等风险增加。对于长期服用患者,临床要严格掌握用药指征,选用适宜的药物、剂量、途径、疗程等,有效降低上述风险。

4 小结

我院经采取培训、点评、考核等加强重点监控药品管理的一系列举措以来,PPIs的不合理率从16%降至3%,合理率逐渐提高,不合理用药情况得到持续改进,但仍存在不合理现象。目前,国内已有指南、共识等指导PPIs的合理应用。不同种类的PPIs抑酸强弱各有差异,其药代动力学/药物效应学亦有所不同,临床应用应个体化,尽量采用小剂量和短疗程,不仅能减少药品不良反应,还具有重要和深远的药物经济学意义。临床应避免滥用现象,建议医务人员加强学习,医院继续加强处方点评及完善信息化干预,增大行政干预的力度,促进临床合理用药。

参考文献:

- [1] 王建国,陈建. 质子泵抑制药过度使用常见不良事件的循证评价[J]. 中国医药杂志,2013,33(11):1741-1745.
- [2] 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.
- [3] 中华医学会消化病学分会,房静远,刘文忠,等. 中国慢性胃炎共识意见(2012年,上海)[J]. 中华消化杂志,2013,33(1):5-16.
- [4] 中华医学会老年医学分会. 老年人功能性消化不良诊治专家共识[J]. 中华老年医学杂志,2015,34(7):698-705.
- [5] 中国医学会消化病学分会. 2014年中国胃食管反流病专家共识意见[J]. 中华消化杂志,2014,34(10):649-661.
- [6] 中华医学会心血管病学分会. 抗血小板治疗中国专家共识(2013年版)[J]. 中华心血管病杂志,2013,41(3):183-194.
- [7] MADSEN KR, LORENTZEN K, CLAUSEN N, et al. Guideline for stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit[J]. Dan Med J, 2014,61(3):C4811.
- [8] 许国铭,萧树东,李兆申,等. 应激性溃疡的防治建议[J]. 中华医学杂志,2002,82(14):1000-1001.
- [9] FRIEDLANDER EA, PALLENTINO J, MILLER SK, et al. The evolution of proton pump inhibitors for the treatment of gastroesophageal reflux disease[J]. J Am Acad Nurse Pract, 2010,22(12):674-683.
- [10] 高申. 质子泵抑制药临床应用的药学监护[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:84-88.
- [11] ALHAZZANI W, ALENEZI F, JAESCHKE RZ, 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.
- [12] 丁庆明,陆进. 质子泵抑制药注射剂型的稳定性和安全性[J]. 药品评价,2012,9(14):24-27.

(收稿日期:2017-11-03;修回日期:2018-05-20)