

中图分类号: R969.3; R975⁺.2
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.04.029

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2023)04-0123-04



广东省东莞市4家综合医院患儿围术期质子泵抑制剂 预防用药合理性评价*

解 燕¹, 彭 昊¹, 朱永坤¹, 李伟勋², 袁志辉³, 李 健⁴

(1. 广东省东莞市松山湖中心医院, 广东 东莞 523326; 2. 广东省东莞市东部中心医院, 广东 东莞 523570;
3. 广东省东莞市茶山医院, 广东 东莞 523378; 4. 广东省东莞市滨海湾中心医院, 广东 东莞 523899)

摘要:目的 评价综合医院患儿围术期预防性使用质子泵抑制剂(PPI)的合理性。方法 从广东省东莞市4家综合医院的医院信息系统(HIS)中抽取2020年7月1日至9月30日住院行择期手术且预防性使用PPI患儿的病历,统计患儿的基本情况、手术情况、PPI使用情况(包括药品名称、用法用量、溶剂、疗程),根据《质子泵抑制剂临床应用指导原则》(2020年版)、《儿童质子泵抑制剂合理使用专家共识》(2019年版)及药品说明书点评医嘱的合理性,分析不合理原因。结果 共纳入病历284份,涉及患儿284例。患儿年龄1~17岁、中位年龄13.3岁;PPI不合理使用率为100.00%,主要表现为无适应证用药(256例,90.14%)和给药途径不合理(246例,86.62%);术前给药26例(9.15%);用药疗程1~22 d,中位疗程3.14 d;涉及科室以骨科(82例,28.87%)和耳鼻咽喉科(80例,28.17%)占比较高。主要涉及4个PPI品种(奥美拉唑,艾司奥美拉唑,兰索拉唑,雷贝拉唑),总使用频次为310次,其中奥美拉唑(静脉滴注+口服,198次)和艾司奥美拉唑(静脉滴注+口服,42次)合计占77.42%。结论 纳入医院患儿围术期预防性使用PPI不合理情况较严重,临床应积极改进。

关键词: 东莞市;综合医院;儿童;围术期;预防用药;质子泵抑制剂;合理用药

Evaluation of the Rationality of Prophylactic Use of Proton Pump Inhibitors for Children During the Perioperative Period in Four General Hospitals in Dongguan, Guangdong Province

XIE Yan¹, PENG Hao¹, ZHU Yongkun¹, LI Weixun², YUAN Zhihui³, LI Jian⁴

(1. Dongguan Songshan Lake Central Hospital, Dongguan, Guangdong, China 523326; 2. Dongguan Eastern Central Hospital, Dongguan, Guangdong, China 523570; 3. Chashan Hospital of Dongguan, Dongguan, Guangdong, China 523378; 4. Dongguan Binhai Bay Central Hospital, Dongguan, Guangdong, China 523899)

Abstract: Objective To evaluate the rationality of the prophylactic use of proton pump inhibitors (PPI) in children during the perioperative period in general hospitals. **Methods** The medical records of children hospitalized for surgical treatment and prophylactic use of PPI from July 1 to September 30, 2020 were collected from the hospital information system (HIS) of four general hospitals in Dongguan, Guangdong Province, and the basic information, operation status, and use of PPI (including drug name, usage and dosage, solvent, and course of treatment) of the children were counted. According to the *Guidelines for the Clinical Use of Proton Pump Inhibitors* (2020 Edition), the *Expert Consensus on the Rational Use of Proton Pump Inhibitors in Children* (2019 Edition) and the package insert of drugs, the rationality of the doctor's order was reviewed and the unreasonable reasons were analyzed. **Results** A total of 284 medical records were included, involving 284 children. The age of the children ranged from 1 to 17 years old, with a median age of 13.3 years old. The irrational use rate of PPI was 100.00%, which was mainly manifested by the use of drugs without indications (256 cases, 90.14%) and the unreasonable route of administration (246 cases, 86.62%). A total of 26 cases (9.15%) were given drugs before the operation. The course of treatment was ranged from 1 d to 22 d, with a median course of 3.14 d. The proportion of departments involved in PPI use was relatively high in the orthopedics department (82 cases, 28.87%) and the otorhinolaryngology department (80 cases, 28.17%). Four PPI varieties (omeprazole, esomeprazole, lansoprazole and rabeprazole) were involved, with a total use frequency of 310 times, of which omeprazole (intravenous drip + oral, 198 times) and esomeprazole (intravenous drip + oral, 42 times) accounted for 77.42%. **Conclusion** The irrational prophylactic use of PPI during the perioperative period of children included in the hospitals is serious, which should be actively improved in the clinic.

Key words: Dongguan; general hospitals; children; perioperative period; prophylactic use of drugs; proton pump inhibitor; rational drug use

质子泵抑制剂(PPI)为临床常用制酸药^[1],一直被 年新的严重不良反应报道明显增加,且更易发生于儿童。WANG等^[2]针对瑞士儿童的全国性队列研究显示,认为是使用相对安全的药物,但随着其大量使用,近几

*基金项目:广东省东莞市社会科技发展(一般)项目[202050715024893]。

第一作者:解燕,女,硕士,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)xieyan_1985@126.com。

既往PPI的使用会明显增加儿童哮喘的风险;FREED-BERG等^[3]研究发现,青少年使用PPI会显著增加骨折风险。国内外儿科专家对儿童使用PPI一直持谨慎态度,2019年中华医学会儿科学分会临床药理学组发布《儿童质子泵抑制剂合理使用专家共识(2019年版)》^[4],明确了儿童PPI治疗性应用与预防性应用的适应证、用药方法等,但综合医院儿童围术期预防性使用PPI滥用现象仍较严重,国内缺乏对此现象深入分析的报道。在此,拟对东莞市4家综合医院儿童围术期PPI预防性使用情况进行调查及分析,旨在规范儿童PPI的使用,规避用药风险。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用回顾性研究方法,通过医院信息系统(HIS)收集东莞市4家综合医院(其中三级甲等2家,包括松山湖中心医院、滨海湾中心医院;二级甲等2家,包括东部中心医院、茶山医院)2020年7月1日至9月30日在院且行择期手术患儿(年龄<18岁)的病历,围术期均预防性应用PPI,且病历与手术资料完整、住院时间不少于3 d;排除未进行手术(包括进行有创操作)、PPI作为治疗用药(用于胃十二指肠溃疡、消化道出血、幽门螺杆菌感染等)、临床医师认为有PPI使用禁忌证等情况的病历,最终纳入有效病历284份,涉及患儿284例。

1.2 方法

查阅病历及医嘱,按提前设定的表格逐项填写患儿信息:1)基本情况,包括患儿的性别、年龄、科室、主要诊断。2)手术情况,包括手术名称及其操作持续时间。3)PPI使用情况,包括药品名称、用法用量、溶剂、疗程。双人录入、核对病例资料信息。根据《质子泵抑制剂临床应用指导原则》(2020年版)、《儿童质子泵抑制剂合理使用专家共识》(2019年版)^[4]及药品说明书,从适应证、遴选药品、给药途径、用法用量、溶剂及疗程等方面点评医嘱的合理性,并记录不合理原因。

1.3 儿童预防应激性黏膜病变(SRMD)指征

符合以下一项高危情况者可预防性使用PPI:机械通气超过48 h;凝血功能障碍,服用抗凝或抗血小板药物;原有消化道溃疡或出血病史;严重颅脑、颈脊髓损伤;严重烧伤、严重创伤、多发伤;慢性肝脏疾病或急性肝功能衰竭;急性肾功能衰竭或接受肾脏替代治疗;急性呼吸窘迫综合征;心脑血管意外;脓毒症、败血症;休克或持续低血压;严重心理应激,如精神创伤等;各种困难、复杂手术。若符合以下两项者也可预防用药:重症监护室住院时间>1周;大剂量使用糖皮质激素(氢化可的松剂量>250 mg/d);粪便隐血持续时间>3 d;合并用非甾体抗炎药(NSAIDs)。

2 结果

2.1 基本情况

284例患儿中,男173例(60.92%),女111例(39.08%)。患儿年龄1~17岁,中位年龄13.3岁。

2.2 PPI不合理使用类型

全部病例均存在不合理用药,主要表现为无适应证用药(均为用于预防SRMD),其次为给药途径不合理等。详见表1。

表1 PPI不合理使用类型分布(n=284)

Tab. 1 Distribution of irrational use types of PPI (n=284)

类型	例数	占比(%)	类型	例数	占比(%)
无适应证用药	256	90.14	给药剂量不合理	118	41.55
给药途径不合理	246	86.62	品种选择不合理	84	29.58
术后疗程过长	166	58.45			

2.3 PPI使用品种

258例患儿使用1种PPI(90.85%),26例使用2种PPI(9.15%)。共涉及4个PPI品种,以奥美拉唑(静脉滴注)为主。详见表2。

表2 PPI使用品种分布(n=310)

Tab. 2 Distribution of different types of PPI (n=310)

品种(用法)	频次	占比(%)	品种(用法)	频次	占比(%)
奥美拉唑(静脉滴注)	190	61.29	奥美拉唑(口服)	8	2.58
雷贝拉唑(静脉滴注)	56	18.06	艾司奥美拉唑(静脉滴注)	6	1.94
艾司奥美拉唑(口服)	36	11.61	雷贝拉唑(口服)	2	0.65
兰索拉唑(静脉滴注)	12	3.87			

2.4 PPI用药时机及疗程

PPI的给药时机主要为术后(258例,90.85%),其余为术前(26例,9.15%);PPI用药疗程1~22 d,中位疗程3.14 d。

2.5 PPI不合理使用科室

涉及科室以骨科不合理使用PPI情况较严重,其次为耳鼻咽喉科。详见表3。

3 讨论

3.1 总体情况

围术期预防性使用PPI是药物滥用的重灾区,

表3 PPI不合理使用科室分布(n=284)

Tab. 3 Distribution of departments in unreasonable use of PPI (n=284)

科室	例数	构成比(%)
骨科	82	28.87
耳鼻咽喉科	80	28.17
普通外科	74	26.06
乳腺甲状腺外科	24	8.45
胸心外科	20	7.04
神经外科	4	1.41

马志会等^[5]调查发现,某院外科系统围手术期PPI不合理使用率达70.80%,以给药频次超标、无适应证用药及术后疗程过长较多见。目前对围术期PPI不合理使用的研究多已排除儿童(<18岁),但该人群应得到更多关注。本研究结果显示,纳入医院患儿围术期PPI预防性应用均不合理,且以预防SRMD占比最大。SRMD是机体在严重创伤(如颅脑损伤、创伤性休克等)、复杂手术(如器官移植、手术时间>3h等)、危重疾病等严重应激状态下因内脏血流灌注不足或胃肠道黏膜缺血而导致的急性消化道黏膜糜烂、溃疡、出血等,PPI因能迅速改变胃内酸性环境而用于预防SRMD。本调查中发现,除少数病例具备严重创伤、手术时间>3h、大剂量糖皮质激素合并NSAIDs的危险因素,有预防性使用PPI指征外,绝大多数患儿无合并症且手术级别均为一、二级,较简单(如扁桃体切除术、骨折内固定术等),手术时间不超过3h,出血量少,术后当天可恢复饮食,不具备SRMD的高危因素。之所以普遍使用PPI预防,分析原因可能为,1)部分外科医师误以为手术也是应激源之一;2)综合医院外科收治患者以成人为主,医师对患儿病理生理及相关指南了解甚少,过度恐惧儿发生SRMD;3)外科医师未准确掌握相关指南及PPI药物知识,导致PPI因临床极少观察到其不良反应而一直被认为相对安全而广泛使用。

3.2 品种选择

由于儿童的解剖、生理和生化功能,尤其是肝、肾、神经和内分泌功能与成人差异很大,且药物效应动力学和药物代谢动力学有其自身规律,导致PPI在儿童中研究证据不够充分,国内所有PPI药品说明书均未规定可用于患儿。美国食品和药物管理局批准PPI仅限于患儿短期治疗症状性胃食管反流和食管炎。虽然国内外药品说明书均未提及PPI在儿童围术期使用,但大量研究已证实PPI可减少具有SRMD危险因素患者的出血风险。一项Meta分析显示,预防性使用PPI可明显降低有SRMD风险危重患者的临床出血率^[6]。奥美拉唑在儿童临床使用经验较多,因此《质子泵抑制剂临床应用指导原则(2020年版)》仅推荐其用于儿童。本调查中发现,患儿围术期用药以奥美拉唑为主;其他PPI中雷贝拉唑使用最多,这与谭建中等^[7]对成人围术期PPI研究的结果相符,表明在PPI选择方面,外科医师未留意药品说明书中对儿童用药的标注,常超药品说明书用药,存在极大的医疗风险。本调查中还发现,85.16%的患儿预防性使用PPI时首选注射剂,而绝大多数患儿术后当天即恢复饮食,这违背了能口服不给予注射的儿童合理用药基本原则。

3.3 用法用量

儿童用药剂量应按药品说明书推荐的儿童剂量,根据儿童体质量或体表面积计算^[8]。PPI药品说明书未推荐儿童围术期预防用药的剂量,查阅国内外指南,参照儿童消化性溃疡、慢性胃炎的治疗剂量,对于严重创伤、高危因素患儿的应激性溃疡预防,建议奥美拉唑0.6~0.8mg/kg,每8h或12h1次,静脉给药。本研究中,≤3岁儿童用量固定为10mg(每日1次),4~6岁用量为20mg(每日2次)或40mg(每日1次),未按儿童体质量调整剂量及给药频次,单次用药剂量过大,不良反应风险增加,同时,用药频次不足导致抑制胃酸分泌时间不足,无法保证胃内pH≥4的时间。

3.4 用药时机及疗程

PPI预防SRMD的目标是控制胃内pH≥4,对于严重创伤、重症患儿,应在危险因素出现后予静脉注射或滴注,对拟行重大手术或兼具危险因素的择期手术患儿,若存在SRMD危险因素,可在术前口服或静脉应用抑酸药,以提高胃内pH,预防SRMD。本研究中发现,存在SRMD危险因素的儿童手术绝大多数为择期手术,本应在术前给药,但实际超9成为术后给药,会严重影响预防用药效果。美国医疗卫生系统药师协会(ASHP)指南认为,患者的高危因素解除后即可停药,本研究中PPI使用疗程最长者(22d)为1例因车祸致多发性骨折的患儿,入院后因具备SRMD危险因素(严重创伤、多发伤)开始预防性使用奥美拉唑注射剂,入院第2天行多发性骨折内固定术,手术时长为565min,术后续用,入院第5天患儿一般情况好且开始全流质饮食,危险因素已解除,应停用PPI,但临床仍继续静脉用药至入院第15天,后更换为艾司奥美拉唑口服直至出院,且出院带药艾司奥美拉唑仍有7d。PPI预防用药时间过长,一方面会加重患儿的家庭经济负担,更严重的是显著升高胃内pH会影响儿童的生长发育。

3.5 不合理用药科室

有文献报道,外科使用PPI预防SRMD不规范,其中又以骨科和普通外科预防用药不合理情况较严重^[9]。李海燕等^[10]研究发现,骨科过度使用PPI与患者同时合用糖皮质激素(GC)、抗凝药、NSAIDs密切相关。本调查中发现,儿童预防性使用PPI不合理科室与成人存在差异,以骨科、耳鼻喉科不合理用药较严重,这是因为骨折、扁桃体肿大等为儿童行手术治疗的常见疾病,术后常使用GC和NSAIDs止痛,PPI无指征用于预防GC和NSAIDs相关消化道损伤。GC有诱发或加重溃疡出血的风险,有研究报道,72%的医师会为接受GC治疗的患者开具PPI护胃处理^[11],本研究中这一现象在儿童围术

期更常见。近年研究均显示,GC导致消化道出血的发生率较低,如2019年的一项Meta分析显示,使用GC并未明显升高消化道出血发生率^[12]。一项针对使用糖皮质激素治疗哮喘急性发作患儿的回顾性研究显示,GC导致消化道出血的发生率极低,且PPI预防使用组与未预防组相比,并未降低消化道出血发生率,说明GC使用后并不需常规应用PPI预防^[13]。因此,对于单用GC的患儿不应常规使用PPI预防。NSAIDs抑制环氧合酶(COX)活性会导致药物相关性胃肠黏膜损伤,大量研究表明,PPI对NSAIDs相关性胃肠黏膜损伤预防及治疗均有效果,但并非任何情况下使用NSAIDs都需同时使用PPI。《ACCF/ACG/AHA2010降低血小板治疗及应用非甾体类抗炎药物胃肠道风险的专家共识》指出,NSAIDs引起黏膜损伤的预防或治疗方案应根据对患者危险因素的评估制订,不推荐低风险患者常规预防性使用PPI,其从预防性用药中获益并不多。本研究中患儿均无溃疡病史,单用NSAIDs属低风险,不应预防性使用PPI;对于部分术后联用2种NSAIDs(两种NSAIDs使用的合理性不在此讨论范围),可预防性使用PPI,但应在恢复饮食后调整为口服制剂。

3.6 规范使用建议

儿童围术期预防性使用PPI在给药途径、用药时机与疗程不合理的情况方面与成人相似,但在适应证、品种选择、用法用量方面存在的问题远多于成人。儿童PPI不合理用药干预在基于成人的措施上,需有其独特之处,建议从以下几个方面干预:1)医院药事管理部门参照国家PPI指导原则,结合外科围术期合并用药特点,制订PPI相关管理规定,如应激性溃疡预防性使用PPI的规范,抗血小板聚集药、抗凝药、GC、NSAIDs相关消化道损伤预防性使用PPI管理规范,明确成人及儿童预防性使用PPI的具体条款。2)对围术期PPI处方前置审核,重点关注儿童PPI使用合理性,降低儿童PPI超药品说明书用药风险。同时,结合行政手段对儿童PPI医嘱进行适宜性点评及考核。3)临床药师积极开展外科医师培训工作,培训内容应包括:应激性溃疡的定义、危险因素、PPI预防指征;儿童用药特点及PPI用于儿童药效特点;儿童用药原则(能口服不注射),若年龄较小的儿童无法吞咽胶囊,可使用多单元微囊系统(MUPS)剂型。4)临床药师应熟悉儿童胃酸分泌的特点,并查阅国内外指南、文献、DRUGDEX® system,形成儿童PPI使用的依据,用循证证据减少临床医师依个人经验而得出的顾虑。5)儿童使用PPI需谨慎,尽量选择奥美拉唑并超药品说明书用药流程(知情同意等)操作。6)临床药师应收集儿童短期及长期使用PPI的直接和间接证据,进一步评估及完善儿童PPI相关数据。

3.7 本研究局限性

本研究中纳入东莞市4家综合医院相关数据,虽保证了调查的客观性、真实性和一致性,能体现该地区不合理用药现状,但也存在以下不足。一是仅选取综合医院,不能完全代表儿童专科医院的用药情况;二是本研究为回顾性分析而非随机对照试验,调查结果可能存在一定偏倚,需在今后的调查研究中进一步探讨。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:351-359.
- [2] WANG YH, WINTZELL V, LUDVIGSSON JF, et al. Association Between Proton Pump Inhibitor Use and Risk of Asthma in Children[J]. JAMA Pediatrics, 2021, 175(4):394-403.
- [3] FREEDBERG DE, HAYNES K, DENBURG MR, et al. Use of proton pump inhibitors is associated with fractures in young adults: A population-based study[J]. Osteoporos Int, 2015, 26(10):2501-2507.
- [4] 王刚,李在玲,谢晓丽,等. 儿童质子泵抑制剂合理使用专家共识(2019年版)[J]. 中国实用儿科杂志, 2019, 34(12):977-981.
- [5] 马志会,赵静,蔡超俊,等. 我院围术期质子泵抑制剂使用情况调查及合理性评价[J]. 中国药房, 2018, 29(12):1715-1717.
- [6] BARKUN AN, BARDOU M, PHAM CQ, et al. Proton pump inhibitors vs histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: a meta-analysis[J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(4):507-520.
- [7] 谭建中,吴晓明,殷卫清,等. 常熟市4家医院2014年至2017年质子泵抑制剂应用分析[J]. 中国药业, 2019, 28(17):96-III.
- [8] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学(第7版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:348-350.
- [9] 杨静,张小萍. 南京中医药大学附属医院手术科室预防性应用注射用质子泵抑制剂的合理性分析[J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15(12):1651-1653.
- [10] 李海燕,薛小荣,王惠川,等. 西安市三级医疗机构骨科围术期预防性使用抑酸剂的合理性及影响因素研究[J]. 中国医院药学杂志, 2021, 41(15):1551-1556.
- [11] HUSSAIN S, STEFAN M, VISINTAINER P, et al. Why do physicians prescribe stress ulcer prophylaxis to general medicine patients? [J]. South Med J, 2010, 103(11):1103-1110.
- [12] BUTLER E, MØLLER MH, COOK O, et al. The effect of systemic corticosteroids on the incidence of gastrointestinal bleeding in critically ill adults: a systematic review with meta-analysis[J]. Intensive Care Med, 2019, 45(11):1540-1549.
- [13] SOCHET AA, SON S, RYAN KS, et al. Stress Ulcer Prophylaxis in Children with Status Asthmaticus Receiving Systemic Corticosteroids: A Descriptive Study Assessing Frequency of Clinically Important Bleeding[J]. Journal of Asthma, 2019, 57(8):1-11.

(收稿日期:2022-03-17;修回日期:2022-07-14)