

我院2013年9—12月心血管外科手术患者预防使用质子泵抑制剂点评

黄旭慧^{1,2*}, 阳丽梅², 郑璇², 蔡柔荧³(1.福建卫生职业技术学院,福州 350101;2.福建省立医院,福州 350001;3.福建省立医院北院/福建省老年医院,福州 350001)

中图分类号 R969.3;R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)11-1460-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.11.07

摘要 目的:为干预措施制订提供数据支持,促进临床合理用药。方法:选择2013年9—12月福建省立医院心血管外科出院的手术患者,设计心血管外科手术患者预防使用质子泵抑制剂(PPIs)点评表,收集患者基本信息、住院天数、临床诊断、手术信息及PPIs使用情况,参照《应激性溃疡防治建议》及药品说明书对PPIs使用情况进行专项点评。结果:总共点评229份病历,其中187份使用了PPIs,使用率为81.7%,泮托拉唑的使用频次最高;专项点评结果显示,疗程过长是最常见的不合理用药表现,另外还存在用药频次错误、无指征更换药物、明显药物相互作用、重复用药、无适应证用药及溶剂选择错误等不合理现象。结论:此次专项点评发现PPIs在临床使用过程中存在诸多不足,将根据点评结果制订行政及技术干预措施,并持续改进,促进PPIs的合理使用。

关键词 质子泵抑制剂;应激性溃疡;外科手术;专项点评;不合理用药

Analysis and Comment of Prophylactic Application of Proton Pump Inhibitor in Cardiovascular Surgery Patients of Our Hospital during Sept.-Dec. in 2013

HUANG Xu-hui^{1,2}, YANG Li-mei², ZHENG Xuan², CAI Rou-ying³(1. Fujian Health College, Fuzhou 350101, China; 2. Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, China; 3. North Hospital of Fujian Provincial Hospital/Fujian Geriatric Hospital, Fuzhou 350001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To provide evidence supporting for the formulation of the interventions and promote the rational use of drug. METHODS: Patient discharged from cardiovascular surgery department of Fujian Provincial Hospital between Sept. and Dec. in 2013 were chosen; comment Form on Prophylactic Application of PPIs in Cardiovascular surgery Patients was designed; comment criteria were set according to Stress Ulcer Prevention and Treatment Suggestion and package insert; the application of PPIs was evaluated. RESULTS: A total of 229 cases were commented, of which 187 cases (81.7%) used PPIs; among all of PPIs, pantoprazole was most frequently used. Results of specialized comment showed that the most common irrational drug use was excessive long duration; there were other irrational drug use phenomena, such as medication frequency errors, non-indications drug replacement, significant interactions, repeated medication, non-indications medication, solvent selection error, etc. CONCLUSIONS: The study finds some irrational use of PPIs. Our hospital develops administrative and technology intervention measures according to comment result, and continuously improves rational drug use.

KEYWORDS PPIs; Stress ulcer; Surgical operation; Specialized comment; Irrational drug use

质子泵抑制剂(Proton pump inhibitors, PPIs)是胃酸分泌的高特异性抑制剂,其通过抑制H⁺-K⁺-ATP酶的最后通路来抑制胃酸分泌,用于酸相关性疾病的治疗。近年,PPIs的使用开始从消化系统用药向外科领域转变,其用量也呈现逐年递增趋势^[1]。心血管外科手术涉及人体最重要的器官,手术过程中往往需要经过体外循环。有研究表明,与体外循环心脏手术后有关的消化系统严重并发症发生率虽较低(0.12%~2%),但死亡率可高达13.9%~52%^[2]。某些手术,如冠状动脉旁路移植术(Coronary artery bypass grafting, CABG)术后需要双联抗血小板治疗,因此术后往往需要给予PPIs预防应激性溃疡(Stress ulcer, SU)的发生。笔者通过调查福建省立医院(以下简称“我院”)2013年9—12月心血管外科手术患者PPIs的使用情况,并进行专项点评,为干预措施的制订提供数据支持。

* 副主任药师。研究方向:临床药学。电话:0591-2216353。E-mail:huangys1024@163.com。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2013年9—12月在我院心血管外科行心血管外科手术的患者。

1.2 信息采集

设计心血管外科手术患者预防使用PPIs点评表,收集患者的基本信息(性别、年龄、身高、体质量等)、住院天数、临床诊断、手术信息(手术名称、时长)、PPIs使用情况(包括品种、剂量、给药途径、给药频次、溶剂、疗程等)。心血管外科PPIs预防使用点评表见图1。

1.3 点评标准

参照《应激性溃疡防治建议》^[3]及药品说明书,对预防使用PPIs的适应证、用法用量、溶剂、疗程等进行专项点评。点评标准如下。

1.3.1 适应证 至少存在如下一个危险因素者属于SU的高

姓名:	年龄: 岁	性别:男/女	住院号:
身高(cm)		体质量(kg)	
入院日期: 年 月 日		出院日期: 年 月 日	
诊断: 1. 2. 3.			
4. 5. 6.			
PPIs 预防使用适应证:			
<input type="checkbox"/> 高龄: 年龄 ≥ 65 岁	<input type="checkbox"/> 机械通气 > 48 h		
<input type="checkbox"/> 严重创伤或手术	<input type="checkbox"/> 合并休克或持续低血压		
<input type="checkbox"/> 严重颅脑、脊髓外伤, Glasgow Coma Score 评分 ≤ 10 分;	<input type="checkbox"/> 严重全身感染, 脓毒血症		
<input type="checkbox"/> 严重烧伤(烧伤面积 > 35%)	<input type="checkbox"/> 肝功能衰竭、重度黄疸		
<input type="checkbox"/> 胸、腹部复杂、困难大手术, 手术时间 > 4 h	<input type="checkbox"/> 急性肾功能衰竭		
<input type="checkbox"/> 合并用药	<input type="checkbox"/> 心肌梗死		
<input type="checkbox"/> 使用大剂量糖皮质激素	<input type="checkbox"/> 肠梗阻		
<input type="checkbox"/> 联合抗血小板或抗凝治疗	<input type="checkbox"/> 合并凝血机制障碍: 血小板(PLT) < 50 × 10 ⁹ L ⁻¹ 或国际标准化比值(INR) > 1.5		
<input type="checkbox"/> 长期使用免疫抑制剂与胃肠道外营养	<input type="checkbox"/> 1 年内有溃疡病或上消化道出血史		
手术名称:			
手术时间: 月 日 时 分 至 月 日 时 分 共计: h min			
PPIs 使用情况			
药物名称	用法用量	起止时间	
<input type="checkbox"/> 奥美拉唑			
<input type="checkbox"/> 兰索拉唑			
<input type="checkbox"/> 泮托拉唑			
<input type="checkbox"/> 雷贝拉唑			
<input type="checkbox"/> 埃索美拉唑			
合并用药(主要记录抗血小板药、抗凝药、激素、NSAIDs)			
药物名称	用法用量	起止时间	
合理性评价			
适应证(<input type="checkbox"/> 有, <input type="checkbox"/> 无), 药物选择(<input type="checkbox"/> 不合理, <input type="checkbox"/> 合理), 给药途径(<input type="checkbox"/> 错误, <input type="checkbox"/> 合理), 溶剂选择(<input type="checkbox"/> 不合理, <input type="checkbox"/> 合理), 溶剂量(<input type="checkbox"/> 不合理, <input type="checkbox"/> 合理), 用药时机错误(<input type="checkbox"/> 不合理, <input type="checkbox"/> 合理), <input type="checkbox"/> 联合用药(<input type="checkbox"/> 存在药物相互作用, <input type="checkbox"/> 重复用药, <input type="checkbox"/> 合理)			
总体评价(<input type="checkbox"/> 不合理, <input type="checkbox"/> 合理)			点评人签名:

图 1 心血管外科 PPIs 预防使用点评表

Fig 1 Comment table of prophylactic application of PPIs in cardiovascular surgery department

危人群, 可预防给予 PPIs: (1) 高龄: 年龄 ≥ 65 岁; (2) 严重创伤: ①严重颅脑、脊髓外伤, Glasgow Coma Score 评分 ≤ 10 分; ②严重烧伤(烧伤面积 > 35%); ③胸、腹部复杂、困难大手术, 手术时间 > 4 h; (3) 合并休克或持续低血压; (4) 严重全身感染、脓毒血症; (5) 机械通气 > 48 h; (6) 肝功能衰竭、重度黄疸; (7) 急性肾功能衰竭; (8) 心肌梗死; (9) 肠梗阻; (10) 合并用药: ①应用大剂量糖皮质激素(剂量相当于 250 mg/d 以上氢化可的松); ②联合用药: 双联抗血小板用药, 三联抗血小板用药, 抗血小板联合抗凝药、糖皮质激素、抗抑郁药、非甾体抗炎药; ③长期使用免疫抑制剂与胃肠道外营养; (11) 合并凝血机制障碍: PLT < 50 × 10⁹ L⁻¹ 或 INR > 1.5; (12) 脏器移植术后; (13) 1 年内有溃疡病或上消化道出血史。

1.3.2 给药途径 高危患者预防 SU 发生, 建议口服 PPIs 即可, 不能口服者, 方可考虑静脉给药。

1.3.3 给药频次 预防用药建议每天 1 次给药。

1.3.4 溶剂选择 根据相应药品说明书中要求选择溶剂。(1) 注射用兰索拉唑: 加入 0.9% 氯化钠注射液(NS) 100 ml 静脉滴注; (2) 注射用奥美拉唑: (厂家一) 使用专用溶剂 10 ml 静脉推注, (厂家二) 加入 5% 葡萄糖注射液(GS) 或 NS 100 ml 静脉滴注; (3) 注射用泮托拉唑: 加入 NS 100~250 ml 静脉滴注; (4) 注射用埃索美拉唑: 加入 NS 100 ml 静脉滴注或 NS 5 ml 静脉推注。

1.3.5 疗程 建议患者临床出血风险降低后, 术后可耐受肠道营养、临床症状开始好转或转入普通病房为预防 SU 的停药时机, 最长不超过 7 d。

1.3.6 药物相互作用 对于使用阿司匹林+氯吡格雷进行双联抗血小板治疗的患者, 推荐使用泮托拉唑预防 SU。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 11.5 统计软件进行描述性统计分析。

2 结果

2.1 患者基本情况

总共纳入 229 例手术患者, 男 124 例, 女 105 例; 年龄 1 个月~92 岁, 平均年龄(39.9 ± 24.9) 岁。涉及的手术类型包括心外科常见的 10 余种手术, 平均手术时长(196.20 ± 94.31) min, 最短 10 min, 最长 588 min。患者主要诊断及手术信息见表 1。

表 1 患者主要诊断及手术信息

Tab 1 Major diagnosis and surgery of patients

疾病名称	例数, %	手术名称	例数, %
风湿性心脏病	54(23.6)	瓣膜置换/成形术	87(38.0)
瓣膜病	28(12.2)	主动脉瓣置换+升动脉置换+	3(1.3)
		冠状动脉移植(Bentall)术	
冠状动脉粥样硬化性心脏病	24(10.5)	瓣膜置换术+冠脉搭桥术	2(0.9)
先天性心脏病	87(38.0)	冠状动脉旁路移植术	11(4.8)
主动脉夹层动脉瘤	11(4.8)	冠脉造影术/冠脉支架植入术	13(5.6)
静脉曲张	6(2.6)	房间隔缺损修补术	26(11.4)
感染性心内膜炎	6(2.6)	室间隔缺损修补术	37(16.2)
腹主动脉瘤	5(2.2)	法四矫治术	8(3.5)
心房黏液瘤	3(1.3)	动脉导管未闭封堵/夹闭术	12(5.2)
其他	5(2.2)	动脉支架植入术	12(5.2)
		动脉瘤切除术	2(0.9)
		黏液瘤切除术	3(1.3)
		静脉曲张结扎术	6(2.6)
		其他	7(3.1)
合计	229(100)		229(100)

2.2 PPIs 使用情况

共 187 例患者使用了 PPIs, 其使用率为 81.7%, 其中使用 1 种 PPIs 的患者 108 例(57.75%), 使用 2 种 PPIs 的患者 56 例(29.95%), 还有 23 例(10%) 先后使用了 3 种 PPIs。按照使用例次计算, 使用 PPIs 的患者共 289 例次, 其中泮托拉唑使用最多, 达 122 例次, 其次为兰索拉唑(97 例次)、奥美拉唑(37 例次)、雷贝拉唑(31 例次) 和埃索美拉唑(2 例次); 平均疗程 7.7 d, 最短疗程 1 d, 最长疗程达 32 d。PPIs 使用情况见表 2。

2.3 合理性评价

对患者使用 PPIs 的情况进行合理性评价, 其中超过一半的病例存在疗程过长的情况; 其次为给药频次错误, 表现为预防用药每天 2 次给药; 还有 31 例患者在选择药物时未考虑药

物相互作用,主要表现为使用氯吡格雷的患者同时使用了奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑或者雷贝拉唑;另外有30例患者存在口服和静脉用PPIs同时使用的情况。PPIs使用合理性评价结果见表3。

表2 PPIs使用情况

Tab 2 Usage of PPIs in patients

PPIs种类	使用例次(%)	平均疗程,d
奥美拉唑	37(12.8)	2.8(1~20)
口服	3(1.0)	11.0(7~20)
静脉注射	34(11.8)	2.0(1~5)
兰索拉唑	97(33.6)	8.4(1~27)
口服	5(1.7)	4.6(3~7)
静脉注射	92(31.8)	8.6(1~27)
泮托拉唑	122(42.2)	6.9(1~27)
口服	9(3.1)	7.3(1~18)
静脉注射	113(39.1)	6.9(1~27)
雷贝拉唑	31(10.7)	14.0(3~32)
口服	31(10.7)	14.0(3~32)
埃索美拉唑	2(0.7)	6.0(1~11)
口服	2(0.7)	6.0(1~11)
合计	289(100)	7.7(1~32)

表3 PPIs使用合理性评价

Tab 3 Rationality evaluation of usage of PPIs in patients

合理性评价	例数	占比,%
疗程>7 d	122	65.2
给药频次错误	82	43.9
更换药物无指征	57	30.5
存在药物相互作用	31	16.6
重复用药	30	16.0
无适应证	17	9.1
溶剂选择错误	11	5.9
合计	350	

3 讨论

在体外循环的并发症中,SU是较为少见但死亡率高的并发症之一。SU的发生是由于胃肠道黏膜保护机制削弱、损伤因素作用相对增强及机体神经内分泌功能失调的综合结果。PPIs是目前临床上最常使用的预防SU的药物,尤其在心血管外科、神经外科等涉及人体重要器官的手术科室,该类药物的使用率更高。笔者对心血管外科手术患者预防使用PPIs的情况进行专项点评,结果显示,在心血管外科手术患者中,PPIs的使用率高达81.7%,其中泮托拉唑的使用率最高;合理性评价的结果显示,疗程过长是最常见的不合理用药表现,另外还存在用药频次错误、更换药物无指征、存在明显药物相互作用、重复用药、无适应证用药及溶剂选择错误等不合理现象。

3.1 过度使用PPIs的风险

本次专项点评发现,我院心血管外科PPIs的使用存在明显的无适应证用药、疗程过长、重复用药等过度使用的情况,最长疗程超过1个月,有的病例甚至存在同时口服和静脉使用PPIs的情况,这会增加患者的用药风险。国家食品药品监督管理总局(CFDA)于2013年5月发布的药品不良反应信息通报(第55期)中指出,需警惕长期或者大剂量使用PPIs的骨折、低镁血症风险。多项流行病学研究报告发现长期使用或高剂

量使用PPIs可增加患者尤其是老年患者髌骨、腕骨、脊骨骨折的风险^[4]。美国食品与药物管理局(FDA)和欧盟药品管理局(EMA)近两年也陆续发布通告,提醒使用PPIs 3个月以上会有低镁血症的风险。还有研究显示,长期使用PPIs会导致胃肠道内pH值发生改变,增加社区获得性肺炎的风险^[5]。FDA要求医师在处方PPIs时应考虑低剂量、短疗程的治疗方式,对于需要长期使用PPIs的患者,医务人员应该考虑在PPIs治疗之前进行血镁检查并在治疗过程中定期检查。因此,应提醒临床注意根据患者SU的风险选用药物,无SU风险尽量避免使用;在患者能够耐受肠内营养后即可停药,疗程不超过7 d,同时应避免重复用药。

3.2 PPIs与氯吡格雷的相互作用

美国心脏病学基金会(ACCF)、美国胃肠病学会(ACG)和美国心脏协会(AHA)曾于2008年10月联合发表共识意见,推荐服用阿司匹林或联合使用氯吡格雷或抗凝剂的患者同时服用PPIs以减少胃溃疡和胃出血的风险^[6]。然而,2009年1月26日,FDA发布公共卫生警告,建议避免PPIs与氯吡格雷同时使用^[7]。该警告是基于多项大规模回顾性研究发现的PPIs会降低氯吡格雷抑制血小板聚集的效应,增加患者死亡和再入院等不良心血管事件的风险。由此引发了许多围绕两者相互作用的深入研究。但研究结果却不尽相同,针对两者相互作用及临床意义的争议不断。

氯吡格雷是前体药物,吸收后85%经酯酶代谢为无活性的物质,仅有15%经细胞色素P₄₅₀(CYP)2C19和CYP3A4酶代谢成活性物质而发挥抗血小板聚集作用^[8]。体外研究结果表明,除了泮托拉唑外,其他的PPIs或其代谢产物(如雷贝拉唑硫醚)均可不同程度地抑制CYP2C19酶的活性。因此,从理论上讲,PPIs可能影响氯吡格雷的抗血小板聚集活性^[9]。临床研究结果显示,对于阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板的患者使用PPIs预防消化道出血时,PPIs的使用并不会增加心血管事件的发生;但是对于氯吡格雷抗血小板时合用PPIs,可显著降低前者的抗血小板聚集活性,增加心血管事件的发生率^[10-11]。因此,对于使用氯吡格雷的患者若需使用PPIs时建议使用泮托拉唑。然而本次专项点评结果显示,在阿司匹林与氯吡格雷双联抗血小板的患者中存在联合使用奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑或者雷贝拉唑的情况,提示应警惕这类患者的心血管风险。

3.3 PPIs用于预防SU的用法用量

首先在给药时机方面,维持胃内高pH值是预防SU的关键所在,对高危人群预防SU应控制胃液pH>4;若治疗SU,应控制胃液pH>6,唯此才能有较理想的防治效果。由于PPIs类药物具有抑酸作用强、持续用药无耐受性、作用持久等优点,其抑酸作用明显优于H₂受体拮抗药^[12]。《应激性溃疡防治建议》中指出^[3],对拟行重大手术、估计术后有并发症可能的患者,可在术前1周内使用口服抑酸药或抗酸药,以提高胃内pH值。但是本次专项点评结果显示,大部分的病例均在术后才开始给药,无法发挥预防SU的作用。其次在溶液的配制方面,不同给药途径的PPIs注射剂配制方法不同,静脉滴注剂型

为保证其稀释后稳定性,加入缓冲碱性成分较多,需稀释至100 ml液体,使pH值降低至9~10,以减少血管刺激征;而静脉注射剂型的缓冲碱性成分添加量少,用10 ml溶剂稀释后的pH值在10左右,可直接用于静脉注射而不引起明显的血管刺激征,但如果稀释为静脉滴注液体量(100 ml或更多)后pH值将降低至9以下,不能保证数小时内的稳定性^[13],因此应该按照说明书中的给药途径给药。最后在溶剂选择方面,因PPIs具有水溶性差、酸性条件下不稳定的缺点,因此在PPIs注射剂中常常含有氢氧化钠来调节pH值,以保证稀释后溶液呈碱性。《中国药典》(2010年版)中规定不同溶剂的pH值范围不同:NS pH值为4.5~7.0,5%葡萄糖注射液pH值为3.2~6.5。研究表明,泮托拉唑和兰索拉唑在NS中的稳定性较好,在5%葡萄糖注射液中出现含量下降、变色或者产生沉淀物等情况,稳定性较差^[14-15]。在药品说明书中,只有国产奥美拉唑可以使用5%葡萄糖注射液作为溶剂。本次专项点评发现,泮托拉唑、兰索拉唑有使用5%葡萄糖注射液作为溶剂的情况,无法保证药物的稳定性,因此建议PPIs静脉给药时,溶剂应选NS,并且溶剂量尽量使用100 ml。

3.4 干预措施

世界卫生组织于2002年12月发布了12条关于进一步促进合理用药的核心政策和干预措施^[16],分别是:1)强制性的多部门组成国家机构协调管理合理用药政策;2)实施临床指导原则;3)制定实施基于治疗选择的基本药物目录;4)建立地区或医院药品和治疗委员会;5)在医学生课程中实施以问题为基础的药物治疗学训练;6)将继续医学教育作为医师执业的许可之一;7)加强监督、审核和反馈;8)建立独立的药物信息提供体系;9)开展药物的公共教育;10)避免错误的经济激励;11)进行适当的强化管制;12)提供足够的财政支出以保证药物使用和医务人员工作的有效性。这就需要药学部门和行政部门相互协作。首先,要联合制定PPIs临床应用管理规范或点评细则,并取得临床专家的认可;其次,药学部门为临床提供药学技术支持,采取临床药师参与查房或者到临床授课等方式与临床进行有效沟通;再次,必要时采取相应的奖惩措施;最后,若能做到事前审方而不是事后点评,可从源头上控制不合理用药现象,以促进临床合理用药目标的实现。

4 结语

本次专项点评发现,我院心血管外科PPIs的临床使用存在诸多不合理现象,不规范的用药会导致药效降低、不良反应增加,应提醒临床注意。本次专项点评将为干预措施的制订提供数据支持,我院拟根据点评结果,从行政及技术两方面对临床上PPIs的预防使用进行干预,持续改进,促进临床合理用药。

参考文献

[1] 覃文全,田江涛.我院注射用质子泵抑制剂使用不合理性评价与分析[J].中南药学,2012,10(12):940.
[2] 陈艳玲,陈光献,曾讯,等.心脏手术后消化道并发症的原因分析[J].中华普通外科学文献:电子版,2011,5(5):441.

[3] 中华医学杂志编辑委员会.应激性溃疡防治建议[J].中华医学杂志,2002,82(14):1000.
[4] 国家食品药品监督管理局.药品不良反应信息通报:第55期:警惕质子泵抑制剂的骨折、低镁血症风险以及与氯吡格雷的相互作用[EB/OL].[2013-05-31].http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0078/80914.html.
[5] Dejager CP, Wever PC, Gemen EF, et al. Proton pump inhibitor therapy predisposes to community-acquired Streptococcus pneumoniae pneumonia [J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2012,36(10):941.
[6] Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents[J]. *Circulation*,2008,118(1):1894.
[7] Food and Drug Administration. Announces New Boxed Warning on Plavix Alerts patients, healthcare professionals to potential for reduced effectiveness[EB/OL]. [2013-10-12]. http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm204253.Htm.
[8] 党国宏,刘治军.质子泵抑制剂与氯吡格雷药物相互作用研究进展[J].中国新药杂志,2012,21(7):751.
[9] Li XQ, Anderson TB, Ahlström M, et al. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P₄₅₀ activities[J]. *Drug Metab Dispos*,2004,32(8):821.
[10] Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*,2010,363(20):1909.
[11] Siller-matula JM, Jilmab B, Schrör RK, et al. Effect of proton pump inhibitors on clinical outcome in patients treated with clopidogrel: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Thromb Haemost*,2010,8(12):2624.
[12] 李兆申.重视应激性溃疡的规范化防治[J].世界华人消化杂志,2005,13(22):2637.
[13] 丁庆明,陆进.质子泵抑制剂注射剂型的稳定性和安全性[J].药品评价,2012,9(14):24.
[14] 王建花,曹玉.注射用泮托拉唑钠在专用溶媒0.9%氯化钠及5%葡萄糖中的稳定性研究[J].临床合理用药,2010,3(10):76.
[15] 杨艳,李冰,孙英华,等.注射用兰索拉唑与常用输液的配伍稳定性[J].中国新药杂志,2007,16(10):794.
[16] 张新平,金新政,王铁军.WHO促进合理用药的核心政策及干预措施[J].中国卫生质量管理,2003,10(6):40.

(收稿日期:2014-05-03 修回日期:2014-08-05)

(编辑:刘艺)