

某院应用糖皮质激素的AECOPD患者预防使用质子泵抑制剂的调查分析^Δ

胡建武^{1*}, 苏艳伟¹, 杜丽芬^{2#}, 卢桥发¹, 金 阳³(1.华中科技大学同济医学院附属普爱医院呼吸内科, 武汉 430033; 2.华中科技大学同济医学院附属普爱医院药学部, 武汉 430033; 3.华中科技大学同济医学院附属协和医院呼吸内科, 武汉 430033)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)02-0161-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.02.05

摘要 目的:探讨慢性阻塞性肺疾病急性发作期(AECOPD)患者应用糖皮质激素(GCs)后预防使用质子泵抑制剂(PPIs)的必要性、有效性及安全性。方法:收集2013年8月—2015年8月在华中科技大学同济医学院附属普爱医院诊断为AECOPD、住院期间应用了GCs的患者,统计其GCs和PPIs的使用情况、应激性溃疡或胃肠道出血风险高危因素和药品不良反应(ADR)发生情况。结果:共纳入了666例GCs治疗患者,其中660例使用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠,614例(92.19%)使用剂量为30~40 mg/d,GCs平均使用疗程为(5.70±2.97)d。联合使用PPIs的患者663例(99.55%),PPIs平均使用疗程为(8.60±4.55)d,其中472例(70.76%)使用注射用泮托拉唑(剂量40~160 mg)。663例使用PPIs的患者中,有403例(60.78%)存在1个及以上应激性溃疡或胃肠道出血风险高危因素,其中有12例患者发生了ADR,包括应激性溃疡6例、大便潜血阳性3例、胃部不适2例和消化道大出血1例;3例未联合使用PPIs的患者中,1例存在应激性溃疡或胃肠道出血风险高危因素,均未发生ADR。结论:临床上对于应用了GCs的患者,应进行应激性溃疡或胃肠道出血风险高危因素风险评估,再考虑是否使用PPIs,避免此类药物的滥用。

关键词 慢性阻塞性肺疾病急性发作期;糖皮质激素;质子泵抑制剂;应激性溃疡;胃肠道出血

Investigation and Analysis of Prophylactic Application of PPIs in AECOPD Patients after Glucocorticoid Use in a Hospital

HU Jianwu¹, SU Yanwei¹, DU Lifan², LU Qiaofa¹, JIN Yang³(1. Dept. of Respiratory Medicine, Puai Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430033, China; 2. Dept. of Pharmacy, Puai Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430033, China; 3. Dept. of Respiratory Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430033, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the necessity, effectiveness and safety of prophylactic application of proton pump inhibitors (PPIs) in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) after glucocorticoids (GCs) use. **METHODS:** The patients diagnosed as AECOPD receiving GCs during hospitalization were collected from Pu'ai Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology during Aug. 2013-Aug. 2015. The application of GCs and PPIs, risk factor of stress ulcer or gastrointestinal bleeding, the occurrence of ADR were analyzed statistically. **RESULTS:** A total of 666 patients using GCs were included, among which 660 patients were given Methylprednisolone for injection. The dose of GCs of 614 cases (92.19%) were 30-40 mg/d, and average treatment course of GCs was (5.70±2.97) d. Combined use of PPIs occurred in 663 cases (99.55%) and average duration of PPIs was (8.60±4.55) d, among which 472 cases (70.76%) received Pantoprazole for injection (40-160 mg). Among 663 patients receiving PPIs, more than one risk factor of stress ulcer or gastrointestinal bleeding were found in 403 cases (60.78%), and 12 of them suffered from ADR including 6 cases of stress ulcer, 3 cases of positive occult blood, 2 cases of stomach discomfort and 1 case of gastrointestinal massive bleeding. Among 3 patients without using PPIs, risk factor of stress ulcer or gastrointestinal bleeding was found in one case, but ADR was not found. **CONCLUSIONS:** For those patients receiving GCs, PPIs selection should be based on risk factor evaluation of stress ulcer or gastrointestinal bleeding, to avoid abuse of this type.

KEYWORDS Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Glucocorticoids; Proton pump inhibitor; Stress ulcer; Gastrointestinal bleeding

在临床工作中,为避免糖皮质激素(Glucocorti-

^Δ 基金项目:武汉市临床医学科研项目(No.WX16B11)

* 主治医师,硕士。研究方向:呼吸系统疾病。电话:027-68831672。E-mail:hu-jianwu@163.com

通信作者:主管药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:027-68831324。E-mail:du-lifen@163.com

coids, GCs)应激性溃疡或胃肠道出血风险,可以选择预防使用质子泵抑制剂(Proton pump inhibitors, PPIs),尤其是对于慢性阻塞性肺疾病急性发作期(Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)患者,使用GCs常会伴随PPIs护胃治疗。这种现象

在国内较为普遍,但根据国内外AECOPD诊疗指南^[1-3],并没有指出此类患者在使用全身性GCs后,需常规联合使用PPIs预防应激性溃疡或胃肠道出血。因此,本研究探讨了华中科技大学同济医学院附属普爱医院(以下简称“我院”)应用GCs的AECOPD患者预防使用PPIs的情况;并基于国内外相关文献,从激素导致消化道溃疡的发生率、相关高危因素以及药品不良反应(ADR)等方面分析临床联合使用PPIs的必要性、有效性以及安全性。

1 资料与方法

1.1 资料来源

采用回顾性研究方法,查阅我院医院信息系统(HIS),选取2013年8月—2015年8月在我院诊断为AECOPD、住院期间使用了GCs(包括注射用甲泼尼龙琥珀酸钠、注射用氢化可的松琥珀酸钠、地塞米松磷酸钠注射液、泼尼松片、甲泼尼龙片等)进行平喘治疗、住院结局为好转出院的患者。排除标准:(1)气管插管呼吸机辅助通气;(2)严重颅脑、颈脊髓外伤;(3)严重烧伤;(4)严重创伤、多发伤;(5)各种困难、复杂的手术;(6)急性肾功能衰竭或急性肝功能衰竭;(7)急性呼吸窘迫综合征(ARDS);(8)休克或持续低血压;(9)脓毒症;(10)心脑血管意外;(11)严重心理应激(如精神创伤、过度紧张);(12)患者最终死亡。

1.2 研究方法

按照统一制定的表格逐项填写信息——(1)患者基本情况:包括性别、年龄、既往慢性阻塞性肺疾病(COPD)评定的肺功能等级。(2)住院期间药物使用情况:包括GCs的品种、剂量和疗程,是否联合使用PPIs及其品种、剂量和疗程。(3)易导致或加重应激性溃疡或胃肠道出血风险的高危因素^[4-6]:①既往有食管反流病或消化道溃疡病史;②合并心、脑血管疾病;③合并糖尿病;④合并多器官功能不全(如肝、肾功能不全);⑤使用非甾体抗炎药;⑥使用抗凝、抗血小板药物;⑦1年内曾入住社区卫生服务中心;⑧近30 d住院病史;⑨其他。(4)ADR发生情况:应激性溃疡、胃肠道出血或大便隐血阳性等。之后对纳入患者的人口学特征、肺功能等级进行评估,对患者住院期间GCs和PPIs的使用情况进行分析,并进一步评估患者是否存在使用PPIs的应激性溃疡或胃肠道出血风险高危因素以及治疗期间ADR的发生情况。

1.3 数据处理

采用Excel 2007软件对数据进行统计。计数资料以例或百分比表示。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入666例诊断为AECOPD、住院期间使用了GCs进行平喘治疗的患者。其中,使用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠660例,使用泼尼松片27例,使用甲泼尼龙片6

例,使用地塞米松磷酸钠注射液1例。纳入患者平均年龄为(72.00±9.98)岁;其中男性537例、女性129例;既往COPD评定的肺功能等级,处于轻中度阻塞性通气功能障碍132例、重度和极重度阻塞性通气功能障碍534例。

2.2 GCs使用情况

将所有GCs品种换算为注射用甲泼尼龙琥珀酸钠剂量,患者每日使用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠剂量大多为<30~40 mg,共614例(92.19%),详见表1。GCs平均使用疗程为(5.70±2.97)d。

表1 666例患者使用GCs的剂量分布及使用PPIs情况

Tab 1 Dosage distribution of GCs and the use of PPIs in 666 cases

剂量,mg	GCs		PPI	
	使用例数	构成比,%	使用例数	构成比,%
≤10	1	0.15	1	0.15
>10~20	1	0.15	1	0.15
>20~30	3	0.45	3	0.45
>30~40	614	92.19	612	92.31
>40~60	7	1.05	7	1.06
>60~80	37	5.56	36	5.43
>80	3	0.45	3	0.45
合计	666	100	663	100

2.3 PPIs使用情况

进一步对666例使用了GCs的患者是否联合使用PPIs及PPIs品种、剂量和疗程进行分析,结果,663例患者联合使用了PPIs,仅3例患者没有使用。不同PPIs使用情况见表1;品种和剂量分布见表2(其中有4例患者联合使用2种PPIs)。PPIs平均使用疗程为(8.60±4.55)d。

表2 PPIs用药品种和剂量分布

Tab 2 Distribution drug types and dosage of PPIs

品种	剂量,mg	例数	构成比,%
注射用泮托拉唑	40~160	472	70.76
泮托拉唑胶囊	20~80	132	19.79
注射用兰索拉唑	30,60,80	29	4.35
埃索美拉唑片	20	12	1.80
注射用埃索美拉唑	40~120	11	1.65
雷贝拉唑钠肠溶片	20	6	0.90
注射用奥美拉唑	40	4	0.60
奥美拉唑片	20	1	0.15
合计		667	100

2.4 应激性溃疡或胃肠道出血风险高危因素分析和ADR发生情况

对663例联合使用PPIs的患者存在应激性溃疡或胃肠道出血风险的高危因素情况进行分析,结果,存在应激性溃疡或胃肠道出血风险高危因素的患者有403例(60.78%),其中具有1项高危因素者最多,为239例(36.05%),合并2项者116例(17.50%),合并3项和4项者分别为40例(6.03%)和8例(1.21%),高危因素分布见表3。联合使用PPIs的患者中有12例发生ADR,其中6例出现应激性溃疡、3例出现大便潜血阳性、2例出现胃部不适、1例出现消化道大出血。其余3例未联合使

用PPIs的患者,仅有1例存在应激性溃疡或胃肠道出血风险高危因素[肺心病(心功能2~3级)、2型糖尿病、慢性肾功能不全共3项],住院期间均未发生ADR。

表3 663例使用PPIs的患者应激性溃疡或胃肠道出血风险高危因素分布

Tab 3 Distribution of risk factors of 663 patients receiving PPIs with stress ulcer or gastrointestinal bleeding

高危因素	例数	构成比,%
合并心、脑血管疾病	309	49.36
既往有食管反流病或消化道溃疡病史	87	13.90
使用抗凝、抗血小板药物	72	11.50
合并糖尿病	61	9.74
肾功能不全	34	5.43
使用非甾体抗炎药	23	3.67
肝功能不全	21	3.35
近30 d住院病史	10	1.60
1年内曾入住社区卫生服务中心	9	1.44
合计	626	100

3 讨论

根据COPD全球策略指南^[1]以及国内指南^[2],AECOPD住院患者在应用支气管舒张药的基础上,可加用GCs口服或静脉治疗,建议口服泼尼松30~40 mg/d,连续使用10~14 d后停药或逐渐减量停药,也可以静脉给予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠40 mg/d,3~5 d后改为口服,优先考虑吸入性GCs。新版COPD全球策略指南^[3]中修改为泼尼松片40 mg/d,疗程为5 d。因GCs有诱发或加重溃疡的风险,临床常给予PPIs护胃处理,本研究结果也表明这一现象十分普遍。对于GCs导致消化道溃疡的发生率,目前仅有国外的一些研究数据,且均显示消化道溃疡的发生概率较小。如Conn HO等^[7]的Meta分析数据并未证实GCs的使用与消化道溃疡的发生相关,使用GCs后消化道溃疡的发生率为0.4%(13/335),与安慰剂组发生率0.3%(9/267)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。Piper JM等^[8]的研究显示,GCs单因素导致的消化道溃疡发生率很低[相对危险度(RR) 2.0,95%置信区间(CI)(1.3,3.0)],而GCs联合非甾体抗炎药较单药(GCs或非甾体抗炎药)消化道溃疡发生的风险增加了4倍^[9]。2013年的一项Meta分析也表明,GCs导致的消化道溃疡发生率仅为0.4%~1.8%,作者明确指出GCs使用后并不需要常规应用PPIs预防溃疡的发生^[10]。国内GCs药物临床应用指导原则^[11]以及国外GCs相关使用规范^[12]也并未推荐使用PPIs作为常规预防消化道溃疡的措施。

对于有无必要使用PPIs来预防GCs的消化道溃疡或出血风险,国外一项针对GCs与PPIs联合使用的Meta分析结果表明,在患者有多脏器功能损害或者联合非甾体抗炎药时,PPIs预防使用率为7.5%~19.0%(除外合并慢性肾脏疾病为33.4%、过去30 d住院病史为56.5%和使用抗凝或抗血小板药为37.4%);而对于哮喘或AE-

COPD患者,PPIs预防使用率为13.7%。且GCs的剂量与PPIs的使用也相关,研究显示,GCs剂量与PPIs使用成非线性相关性,即GCs剂量在50 mg以下时,PPIs使用率<10%;而GCs剂量在50 mg以上时,PPIs的使用率会增加2倍以上,但不超过25%^[6]。

上述分析表明,GCs与消化道溃疡的风险并无明确相关性,预防使用PPIs在全身性GCs应用患者中的角色尚不明确,联合PPIs治疗对于减少GCs的胃肠道ADR并没有充分证据支持。而对高危因素进一步分析结果显示,我院AECOPD患者使用GCs后PPIs预防使用率与国内报道^[13]相似,远高于国外,属于不合理用药。同时,过度使用PPIs也会带来一定的ADR。文献表明,长期大剂量使用PPIs会引起肠道微生物的改变和肠道难辨梭状芽胞杆菌感染;还会导致维生素B₁₂缺乏和缺铁性贫血;可引起高胃泌素血症,提高消化道肿瘤发生率;增加脆弱人群(老、弱或有合并症的患者)社区获得性肺炎的风险^[14-15];影响钙吸收或代谢;增加骨质疏松风险等^[16]。因此,临床上对于使用了GCs的患者,应进行应激性溃疡或消化道出血高危因素风险评估,再考虑是否使用PPIs,以避免此类药物的滥用。

参考文献

- [1] GOLD Executive Committee. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: revised 2011*[EB/OL].[2016-06-10]. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_AtAGlance_2011.pdf.
- [2] 中华医学会呼吸病学学会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南:2013年修订版[J]. 中华结核与呼吸杂志, 2013,36(4):255-264.
- [3] GOLD Executive Committee. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: updated 2014*[EB/OL].[2016-06-10]. http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_AtAGlance_2014.pdf.
- [4] 柏愚,李延青,任旭,等.应激性溃疡防治专家建议[J]. 中华医学杂志, 2015,95(20):1555-1557.
- [5] 胡巧织,边桂芝,占美,等.应激性溃疡预防指南的系统评价[J]. 中国医院药学杂志, 2016,36(6):471-475.
- [6] Eom CS, Jeon CY, Lim JW, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis[J]. *CMAJ*, 2011, 183(3):310-319.
- [7] Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy[J]. *J Intern Med*, 1994, 236(6):619-632.
- [8] Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, et al. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs[J]. *Ann Intern Med*, 1991, 114(9):735-740.
- [9] Messer J, Reitman D, Sacks HS, et al. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease[J]. *N Engl J Med*, 1983, 309(1):21-24.
- [10] Dorlo TP, Jager NG, Beijnen JH, et al. Concomitant use

某眼科诊疗中心2013—2015年药物利用分析

陈 晟*, 胡 斌#, 张桂贞, 潘京京, 王少科(西安交通大学医学院附属广仁医院/西安市第四医院药剂科, 西安710004)

中图分类号 R988.1;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)02-0164-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.02.06

摘要 目的:了解大型眼科诊疗中心的用药构成,指导和加强眼科用药的药事管理。方法:调取某大型眼科诊疗中心2013—2015年眼科用药的销售金额和销售数量等数据,采用销售金额、限定日剂量和用药频度分析的方法,进行数据处理、分析及评价。结果:该中心眼科用药共涉及五大类26亚类135个品规,眼科其他用药占眼科用药总销售金额的56.70%,占总销售数量的52.42%;人工泪液、眼润滑剂和收敛药的销售金额及销售数量均排名第1;抗细菌药物是最常用的眼部感染用药;眼用抗炎药以其他抗炎药为主,糖皮质激素为辅;青光眼用药中的前列腺素类似物和碳酸酐酶抑制剂等的序号比(B/A)<0.5。国产眼科药品占药品总销售金额的57.77%,占总销售数量的69.42%。眼科用药的基本药物仅占总销售金额的7.92%。局部外用抗菌药物使用率门诊>30.00%,住院>94.00%。激素冲击疗法不良反应发生率为17.19%。结论:辅助用药应成为眼科用药药事管理的重点;应加强眼用抗菌药、前列腺素类似物、糖皮质激素的专科用药管理,促进其合理使用;国产药品占据眼科用药主流,但研发有待加强;眼科基本药物供应短缺,亟待充实基本药物目录。

关键词 眼科用药;药物利用分析;药事管理;合理用药

Analysis of the Drug Utilization in an Ophthalmic Center during 2013-2015

CHEN Sheng, HU Bin, ZHANG Guizhen, PAN Jingjing, WANG Shaoke (Dept. of Pharmacy, the Affiliated Guangren Hospital, Medicine College of Xi'an Jiaotong University/Xi'an Forth Hospital, Xi'an 710004, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the constitution of drug use in large-scale ophthalmic center, and to guide and strengthen pharmaceutical administration of ophthalmic medication. METHODS: The data of consumption sum and quantity of ophthalmic drugs was obtained from a large-scale ophthalmic center during 2013-2015, which was processed, analyzed and evaluated with a method of consumption sum, DDD and DDDs analysis. RESULTS: 5 categories were involved, including 26 subcategories, 135 specification. The consumption sum of other ophthalmic drugs accounted for 56.70% of total consumption sum, and the proportion of consumption quantity was 52.42%. Artificial tears, ophthalmic lubricant and astringent took up the first place of consumption sum and quantity. Antibiotics were the most commonly used ophthalmic drugs for infection. The ophthalmic anti-inflammatory drugs were mainly other kinds of anti-inflammatory drugs, supplemented by glucocorticoid. Serial number ratio (B/A) of prostaglandin analogue and carbonic anhydrase inhibitor, etc among drugs for glaucoma was lower than 0.5. The domestic ophthalmic drug accounted for 57.77% of total consumption sum and 69.42% of total consumption quantity. The ophthalmic essential medicine only shared 7.92% of total consumption sum. The proportion of antibiotics for local external use was higher than 30.00% in outpatient department and higher than 94.00% in the inpatient department. The incidence of ADR induced by high-dose corticosteroid therapy was 17.19%. CONCLUSIONS: Assistant medication ought to become a key point of ophthalmic pharmaceutical administration. It is necessary to strengthen specialty medication management of ophthalmic antibiotics, prostaglandin analogue and glucocorti-

- of proton pump inhibitors and systemic corticosteroids[J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 2013, 157(19):A5540.
- [11] 宁光, 马志中, 王卫庆, 等. 糖皮质激素类药物临床应用指导原则[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28(2):1-32.
- [12] Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy[J]. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2013, 9(1):30.
- [13] 周婧. 我院住院患者预防性使用注射用兰索拉唑的合理性分析[J]. *中国药房*, 2015, 26(9):1189-1191.
- [14] Munson JC, Wahl PM, Daniel G, et al. Factors associated with the initiation of proton pump inhibitors in corticosteroid users[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2012, 21(4):366-374.
- [15] 胡曦丹, 何金凤, 王珩, 等. 肠内营养与质子泵抑制剂对脑卒中患者医院获得性肺炎的影响[J]. *中国药房*, 2016, 27(11):1548-1549.
- [16] Eom CS, Park SM, Myung SK, et al. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies[J]. *Ann Fam Med*, 2011, 9(3):257-267.
- (收稿日期:2016-06-20 修回日期:2016-07-28)
(编辑:晏妮)
- * 主管药师, 硕士。研究方向: 临床药学。电话: 029-87480635。
E-mail: Chen_sheng@stu.xjtu.edu.cn
- # 通信作者: 主任药师, 硕士。研究方向: 医院药学。电话: 029-87480866。E-mail: hubin@126.com