

· 药事管理 ·

艾司奥美拉唑在肝胆外科围术期的合理应用分析

钱 跣,成 丹,陈安妮,张国庆,战 旗(上海东方肝胆外科医院药材科,上海 200438)

[摘要] **目的** 了解东方肝胆外科医院(简称“我院”)注射用艾司奥美拉唑钠在肝胆外科围术期应用的合理性,为肝胆手术围术期合理用药提供参考。**方法** 用回顾性研究方法,通过查阅电子病历、医嘱和检验结果等途径,随机采集了2017年1月至9月300例使用注射用艾司奥美拉唑钠患者的相关信息。300例病例艾司奥美拉唑的使用频次为416次,从给药时间、用药疗程、用法用量、溶剂和应激性溃疡危险因素等方面进行分析。**结果** 给药时间的合理率是15.67%(47/300),用药疗程的合理率是10.67%(32/300),用法的合理率是75%(312/416),用量的合理率是100%(416/416),溶媒的合理率为100%(416/416),具有应激性溃疡危险因素的患者占3.33%(10/300)。**结论** 我院肝胆外科围术期应用艾司奥美拉唑合理性有待提高,临床药师应加强临床用药教育以提高合理用药水平。

[关键词] 艾司奥美拉唑;围手术期;临床用药指征

[中图分类号] R969

[文献标志码] B

[文章编号] 1006-0111(2018)06-0557-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.06.018

Analysis on rational application of esomeprazole for injection in hepatobiliary perioperative period

QIAN Xian, CHENG Dan, CHEN Anni, ZHANG Guoqing, ZHAN Qi (Department of Pharmacy, Shanghai Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital, Shanghai 200438, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the rationality of esomeprazole for injection in hepatobiliary perioperative period of Eastern Hepatobiliary hospital (hereinafter referred to as *our hospital*), and to provide reference for the rational drug use in hepatobiliary perioperative. **Methods** By retrospective investigation, information of 300 randomly patients was collected from Jan to Sep in 2017 with esomeprazole for injection through consulting the electronic medical records, doctor's advice, inspection, etc. Of the 300 cases of medical records with esomeprazole for injection, the use frequency of esomeprazole were 416, statistical analysis was conducted in terms of the administration time, treatment course, usage and dosage, solvent, and the risk of stress ulcer. **Results** The rational rate of the administration time was 15.67% (47/300), the treatment course was 10.67% (32/300), the usage was 75% (312/416), dosage and solvent were 100% (416/416), and the ratio of patients with SU risk factors was 3.33% (10/300). **Conclusion** The rational application of esomeprazole in our hospital still need to be improved. The clinical pharmacists should strengthen clinical medicine education to improve rational drug use in our hospital.

[Key words] esomeprazole; perioperative period; clinical indications

艾司奥美拉唑(esomeprazole)是奥美拉唑的S-异构体,作为质子泵抑制剂(PPI),通过阻断氢离子ATP酶,能够与H⁺/K⁺-ATP酶非竞争性作用,与质子泵发生不可逆转的结合,从而让质子泵失去生化活性,阻滞食物刺激、组胺等任何因素导致的胃酸分泌,还能抵抗幽门螺杆菌,起到保护胃黏膜的作

用^[1]。在众多质子泵抑制剂中,艾司奥美拉唑经CYP3A4和CYP2C19代谢,24h内抑酸效果最为显著。一般来说拟行肝胆重大手术后有并发应激性溃疡(SU)的可能^[2],一旦出现溃疡患者可能会有急性消化道糜烂、溃疡、甚至穿孔等病变,所以,临床上以早期预防SU作为救治重症患者的主要环节^[3]。回顾性研究表明,对比临床其余常用的PPI(奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑),艾司奥美拉唑预防应激性溃疡总有效率较高,表现为抑酸持续时间和抑酸达标率均优于其余4种PPI,可作为围术期的较佳选择方案^[4]。但近年来注射用PPI在临床应用中没有相应用药指征、药物剂量过高、用药时间过长、用药频次过多等不合理用药现象层出不穷,不

[基金项目] 北京医卫健康公益基金会(编号:YWJKJHJKYJJ-A707)

[作者简介] 钱 跣,硕士,药师,研究方向:体内药物分析, Tel: (021)81875584, Email:cpuqianxian@163.com

[通讯作者] 战 旗,硕士,副教授,研究方向:临床合理用药, Tel: (021)81875584, Email:zhanqi79@126.com

但增加患者经济负担,浪费医疗资源还引发众多不良反应^[5]。本研究旨在分析评价我院肝胆外科围术期预防性使用艾司奥美拉唑的合理性,降低不合理用药发生率,为肝胆外科围术期预防用药提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过我院嘉和电子病历系统筛选 2017 年 1 至 9 月肝脏外科、胆道外科围术期使用注射用艾司奥美拉唑的患者病历号,并采用 Excel 函数功能 (Rand) 随机抽取 300 份,对相关信息进行登记,所抽取的随机病历可代表艾司奥美拉唑在本院的使用情况。

1.2 方法

利用 Microsoft Excel 2007 及 SPSS 20.0 软件对相关数据进行统计,包括患者的病历号、性别、年龄、注射用艾司奥美拉唑的用法用量、溶剂、给药时间、疗程、手术类别、手术时间、分别占药品总费用和总费用的百分比以及发生 SU 风险因素等,同时观察患者用药前后有无消化道出血征象,监测用药前后粪便隐血、肝肾功能、血常规及国际标准化比值,直至出院、并对相关结果进行分析。

1.3 纳入标准

①患者住院期间行肝胆外科手术,如:肝脏肿瘤切除术、胆道肿瘤切除术、胰十二指肠手术、胆道结石手术、门脉高压手术等;②在各类手术围术期应用注射用艾司奥美拉唑。

1.4 排除标准

①入院诊断为胃肠道出血或在 24 h 内出血者;②有消化道溃疡史;③用药前后检验结果不完整。

1.5 SU 风险因素

国内外指南建议,围术期预防 SU 应用 PPI 仅可用于高危患者^[6,7]。肝胆外科手术可能发生 SU 的风险因素包括:①呼吸衰竭(机械通气 >48 h);②国际标准化比值 ≥ 1.5 ;③凝血酶原时间 >20 s;④血小板计数 $\leq 50 \times 10^9/L$;⑤败血症或严重低血压;⑥脏器移植、肝肾衰竭、重症急性胰腺炎;⑦手术时间 >4 h;⑧每日使用氢化可的松 >250 mg。

2 结果

2.1 基本情况

此调查共抽查病历 300 份,注射用艾司奥美拉唑使用 416 人次。其中,男性 193 例(占 64.33%),女性 107 例(占 35.67%);年龄 18~78

岁,平均年龄 54.9 岁。疾病分类情况如下图所示。

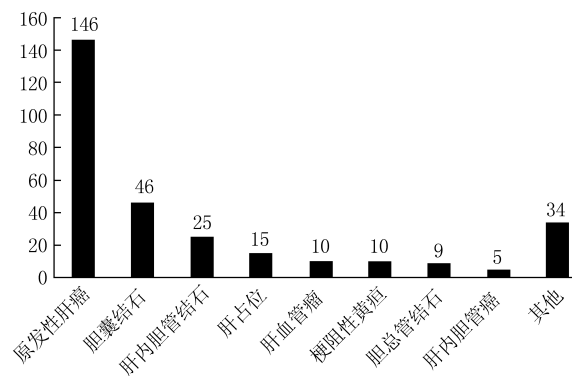


图 1 应用艾司奥美拉唑钠患者疾病分类情况

2.2 注射用艾司奥美拉唑钠的给药时间

300 例患者中,注射用艾司奥美拉唑钠的给药时间主要为术后给药(129 例,占比 43%),其次是术中给药(126 例,占比 42%),术前给药(45 例,占比 15%)。

2.3 注射用艾司奥美拉唑钠的用药疗程

300 例患者中,注射用艾司奥美拉唑钠的用药疗程主要为 4~7 d(170 例,占比 56.67%),其次为超过 7 d(98 例,占比 32.67%),1~3 d(32 例,占比 10.67%),平均疗程为 14.75 d。

2.4 注射用艾司奥美拉唑钠的用药频次

注射用艾司奥美拉唑钠的使用频次为 416 次,用法主要为 1 日 1 次和 1 日 2 次,其中,1 日 1 次有 312 频次(占比 75%),1 日 2 次有 104 频次(占比 25%)。用量都为 40 mg(416 次,占 100%)。

2.5 注射用艾司奥美拉唑钠的溶媒

注射用艾司奥美拉唑钠使用的溶媒主要为 0.9% 氯化钠注射液 100 ml(401 次,占比 96.39%),其次为 0.9% 氯化钠注射液 50 ml(15 次,占比 3.61%)。

2.6 患者发生 SU 的风险因素

300 例患者中,有 2 例凝血酶原时间 >20 s、5 例国际标准化比值 ≥ 1.5 、7 例血小板计数 $\leq 50 \times 10^9/L$ 、1 例手术时间 >4 h,其中有 1 个风险因素的有 6 例,有 2 个风险因素的有 3 例,有 3 个风险因素的有 1 例,因此,有 SU 风险因素的患者共有 10 例(占比 3.33%),见表 1。

2.7 不良反应指标监测

近年来,有关注射用艾司奥美拉唑钠不良反应的报道不断,一般的常见反应持续出现,甚至新的不良反应也随之而来,追溯其中的缘由,除了患者自身体质以外,关键还是临床医生缺乏用药安全意识,临

表1 300例患者存在SU风险因素的分布

风险因素	例次	构成比(%)
凝血酶原时间>20 s	2	0.67
国际标准化比值≥1.5	5	1.67
血小板计数≤50×10 ⁹ /L	7	2.33
机械通气时间>48 h	0	0.00
手术时间>4 h	1	0.33

床药师用药教育工作做得不够完善。本研究在调查病历时,通过检验结果监测患者用药前后肝肾功能、血常规等指标,发现部分患者确实有不同程度的不良反应发生,但是,临床药学部门却没收到1例注射用艾司奥美拉唑钠的不良报告,具体情况见表2~4。监测结果表明,与用药前相比,用药后肝功能改变发生频次为188,18位患者发生肾功能改变,血常规出现变化频次为438,并且,通过统计学软件SPSS 20.0统计结果,显示用药前后差异具有统计学意义。因此,针对艾司奥美拉唑的不良反应,应根据其不同情况做出相应的临床监护。

表2 300例患者肝功能异常检出统计

肝功能指标	例次	构成比(%)
总胆红素↑	58	30.85
谷丙转氨酶↑	105	55.85
谷草转氨酶↑	25	13.3

表3 300例患者肾功能异常检出统计

肾功能指标	例次	构成比(%)
血尿素↑	18	100
血肌酐↑	0	0

表4 300例患者血常规异常检出统计

血常规	例次	构成比(%)
白细胞↓	151	34.47
中性粒细胞↓	149	34.02
粒细胞↓	52	11.87
血小板↓	86	19.64

3 讨论

3.1 注射用艾司奥美拉唑钠的给药时间分析

《应激性溃疡防治专家共识(2015版)》推荐对拟做重大手术的患者,估计术后有并发SU可能者,可在术前应用PPI或组胺-2受体拮抗剂以提高胃内pH值。术前预防可拟定在术前1周内给予PPI^[8],以提高胃内pH值,起到预防作用。在此次

调查中,术前给药的只有15%,而大多数都未能做到术前预防,并没有达到预防应激性溃疡的目的,存在用药时间不合理现象。

3.2 注射用艾司奥美拉唑钠的用药疗程分析

应激性溃疡的高风险期大多集中于原发病初始的3~5d内,风险解除后就无须再坚持用药。术前没有胃部相关疾病和SU风险因素的患者,为预防SU疗程应控制在3d以内,药品说明书建议注射用艾司奥美拉唑钠的疗程不应超过7d。本次调查显示,疗程1~35d,平均疗程14.75d。32位患者(占比10.67%)疗程在3d以内,170位(占比56.67%)疗程在4~7d,疗程超过7d的有98位(占比32.67%)。虽然用药疗程目前还没有明确界定,但是美国医生一般以危险因素解除,根据患者可耐受的肠道营养,临床症状的好转或转入普通病房为停药指征^[9]。在调查中1例典型病例:患者男,60岁,入院查诊断:十二指肠癌,胆总管下段结石,胆囊结石,高血压,在我院进行胰十二指肠切除术,患者存在SU危险因素1个,手术前后共使用注射用艾司奥美拉唑钠53瓶,疗程长达35d,存在严重过长使用现象。

3.3 注射用艾司奥美拉唑钠的用法用量分析

一般可以口服给药的患者建议选用口服制剂,推荐剂量为20~40mg,一天一次。只有存在两个以上高危因素的危重症患者或是不能口服的才选用静脉注射PPI(标准剂量,每日2次,静脉滴注),使胃内pH值快速达到要求^[10]。调查显示:用法每天超过一次的有104次(占比为25%),大多患者只具有一个SU危险因素,属于超量使用。另一方面,目前大部分PPI(包括艾司奥美拉唑)属于非竞争性抑制剂,增量并不一定能够提高疗效,而且还可能会因为患者不能耐受而引起不良反应^[9]。

3.4 注射用艾司奥美拉唑钠的溶媒选择分析

在溶媒选择方面,由于PPI化学性质不稳定,易受溶液pH、金属离子、光线和温度等多种因素影响^[1],而且,艾司奥美拉唑是一种苯并咪唑结构的活性物质,对酸不稳定,其注射液中含有调节pH值的氢氧化钠,只能用0.9%氯化钠溶液溶解。我院临床注射用艾司奥美拉唑钠,依据注射用艾司奥美拉唑钠说明书中规定,超过96%的频次使用0.9%氯化钠100ml,其余选择0.9%氯化钠50ml静脉泵入。虽然药品说明书中未提及到0.9%氯化钠50ml泵入用,但有研究表明此方法对抑酸效果是有

利的^[11],而且没有与其他药物混合或在同一输液装置中合用,不存在溶媒选择不适宜和药物相互作用现象。

3.5 患者发生SU的风险因素分析

综合各国指南,存在围术期高危因素的患者可考虑预防性应用PPI。SU风险因素中,机械通气>48h;凝血功能障碍者(血小板计数 $\leq 50 \times 10^9$ /L、国际标准化比值 ≥ 1.5 、凝血酶原时间>20s)是目前公认的发生应激性溃疡出血的最重要的两个因素。当存在1个或2个上述危险因素的患者,出现消化道出血的发病率为3.7%,而两个危险因素均没有的患者中发病率只有0.1%。预防性应用PPI,应尽可能涵盖出血危险期,渡过风险期应即停用。本研究统计存在SU风险因素的患者共有10例(所占比例为3.33%),其中只有1个风险因素的有6例,有2个风险因素的有3例,有3个风险因素的有1例,显而易见,统计结果表明存在预防过度现象。

4 小结

外科手术术后会有可能发生应激性溃疡,艾司奥美拉唑作为其预防的遴选药品,但是其不合理使用或是滥用将会产生一系列不良反应,甚至不良反应超过疗效^[12]。通过此次调查发现我院临床使用注射用艾司奥美拉唑钠的主要问题在于用药时间不适宜和疗程过长,其次是无适应症用药和用法不适宜。不合理用药不但有致多种不良反应的可能,而且会给患者造成一定经济负担。例如,本次调查中,注射用艾司奥美拉唑钠占总住院费用1%以上的达到了244人,甚至有超过10%的。因此,需要对此现状进行用药教育工作和用药宣传,并且结合以往常见用药不合理案例,采取针对性用药指导干预,如药物使用频率、用药疗程、相互作用等,与患者主治医师保持沟通,可组建药师与医师的交流小组,就有关问题进行探讨,及时对艾司奥美拉唑不合理用药事件以及不良反应进行通报,总结教训,从而提高合理用药水平。

【参考文献】

- [1] KUPIEC TC, ALOUMANIS V, BEN M, *et al.* Physical and chemical stability of esomeprazole sodium solutions [J]. *Ann Pharmacother*, 2008, 42(9):1247-1251.
- [2] 吕小娟,艾伟鹏,马林.质子泵抑制剂预防危重症患者并发应激性溃疡的循证药物经济学评价[J].*中国医院药学杂志*, 2015, 35(24):2237-2240.
- [3] UCHIYAMA T, HIGURASHI T, KURIYAMA H, *et al.* Oral esomeprazole vs injectable omeprazole for the prevention of hemorrhage after endoscopic submucosal dissection [J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2017, 9(10):514-520.
- [4] KAGAMI T, YAMADE M, SUZUKI T, *et al.* Comparative study of effects of vonoprazan and esomeprazole on antiplatelet function of clopidogrel or prasugrel in relation to CYP2C19 genotype[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, 103(5):906-913.
- [5] 黄瑾,刘正跃,田泾.长期大剂量使用质子泵抑制剂的严重不良反应和药学监护[J].*中国医院药学杂志*, 2012, 32(20):1648-1651.
- [6] VIDELA R, SOMMARD AHL CS, ELLIOTT SB, *et al.* Effects of intravenously administered esomeprazole sodium on gastric juice pH in adult female horses [J]. *J Vet Intern Med*, 2011, 25(3):558-562.
- [7] 芦小燕,戴幼琴,陈维,等.基于循证的静脉用质子泵抑制剂预防应激性溃疡的合理性评价标准的建立[J].*中国现代应用药学*, 2015, 32(12):1481-1484.
- [8] 吴明杰.住院患者注射用质子泵抑制剂不合理应用分析[J].*中国医院用药评价与分析*, 2016, 16(02):257-259.
- [9] MEI J, YU Y, MA J, *et al.* Evaluation of the effectiveness of esomeprazole treatment strategies in the management of patients with gastroesophageal reflux disease symptoms: a meta-analysis [J]. *Pharmazie*, 2016, 71(5):285-291.
- [10] ZHOU J, QUINLAN M, GLENN K, *et al.* Effect of esomeprazole, a proton pump inhibitor on the pharmacokinetics of sonidegib in healthy volunteers [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 82(4):1022-1029.
- [11] 孙敏,黄坤明,司继刚.临床使用质子泵抑制剂的药学监护[J].*河北医药*, 2016, 38(02):275-278.
- [12] 张石革.质子泵抑制剂临床应用的药学监护[J].*中国执业药师*, 2015, 12(07):31-37.

[收稿日期] 2018-02-11 [修回日期] 2018-07-13

[本文编辑] 陈盛新

(上接第556页)

- [2] 魏海,魏霞.临床药师开展患者用药教育的可行性分析[J].*中国保健营养*, 2013, 23(4):2170-2171.
- [3] SHEPHERD A, SHORTHOUSE O, GASK L, *et al.* Consultant psychiatrists' experiences of and attitudes towards shared decision making in antipsychotic prescribing, a qualitative

study [J]. *BMC Psychiatry*, 2014(14):127.

- [4] 周洋,彭文星,林阳,等.出院患者床旁用药教育模式的研究与实践[J].*临床药物治疗杂志*, 2017, 15(10):24-26.

[收稿日期] 2018-02-05 [修回日期] 2018-09-11

[本文编辑] 陈盛新