

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

芦小燕¹, 戴幼琴¹, 陈维², 龚燕波¹, 任燕萍¹ (1.宁波市第二医院, 浙江 宁波 315010; 2.浙江医药高等专科学校, 浙江 宁波 315100)

摘要: 目的 通过循证医学方法制订静脉用质子泵抑制剂(intravenous proton pump inhibitors, IV PPIs)预防应激性溃疡(stress ulcer prophylaxis, SUP)的合理性评价的标准。方法 将临床问题进行转化, 制定检索策略, 以检索词“注射用质子泵抑制剂”、“预防应激性溃疡”、“intravenous proton pump inhibitors”、“stress ulcer prophylaxis”计算机检索数据库 The Cochrane Library、PubMed、CNKI、VIP、WanFang Data, 检索时限均为 1989—2014 年。筛选文献, 选择最佳的临床证据进行精读。结果 制订 IV PPIs 用于 SUP 的合理性评价的标准和医嘱点评表。结论 利用循证医学方法结合医院实际制订医院 IV PPIs 预防用合理性评价标准是可行的。

关键词: 循证; 标准; 静脉用质子泵抑制剂; 预防应激性溃疡; 合理性

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2015)12-1481-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.12.017

Setting of the Evidence-based Criteria to Evaluate the Use of Intravenous Proton Pump Inhibitors in Stress Ulcer Prophylaxis

LU Xiaoyan¹, DAI Youqin¹, CHEN Wei², GONG Yanbo¹, REN Yanping¹ (1.Ningbo No.2 Hospital, Ningbo 315010, China; 2.Zhejiang Pharmaceutical College, Ningbo 315100, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To set up the criteria in our hospital to evaluate the rationality of using intravenous proton pump inhibitors in stress ulcer prophylaxis. **METHODS** To turn clinical problems, retrieval strategy. Search terms “intravenous proton pump inhibitors”, “stress ulcer prophylaxis”(in English and in Chinese) were used to search The Cochrane Library, PubMed, CNKI, VIP, WanFang Data(1989–2014). Literatures were screened to choose the best clinical evidence to intensive read. **RESULTS** The criteria and the doctor's advice comments table in our hospital were established. **CONCLUSION** Using evidence-based medicine method and combining with our actual hospital to set the standards of IV PPIs prevention with rationality evaluation are feasible.

KEY WORDS: evidence-based; criteria; intravenous proton pump inhibitors; stress ulcer prophylaxis; rationality

应激性溃疡(stress ulcer, SU)是指机体在各类严重创伤、危重疾病等严重应激状态下, 发生的急性消化道糜烂、溃疡等病变, 最后可导致消化道出血、穿孔, 并使原有病变恶化。因而预防 SU 是抢救重症患者的一个不可忽视的环节^[1]。质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)是苯并咪唑替代物, 能迅速穿过胃壁细胞膜, 作用于 H^+/K^+-ATP 酶, 强力抑制胃酸分泌, 阻断了胃酸分泌的最后通道^[2]。但是, 近年来多项研究表明^[3-6]25%~75% 的患者使用静脉用质子泵抑布剂(intravenous

proton pump inhibitors, IV PPIs)没有相应的用药指征, 造成资源浪费, 增加患者用药风险。国内外尚无 IV PPIs 规范化使用的指南, 故本研究旨在运用循证医学方法制订 IV PPIs 用于 SUP 合理性评价的标准, 为促进临床合理用药奠定基础。

1 材料与方法

1.1 临床问题的转换

根据循证医学的 PICO 原则, 将临床问题转换成可以回答的形式: 研究对象(P), 存在应激性溃疡高危因素的患者; 干预措施(I), IV PPIs; 对照

基金项目: 浙江省自然科学基金青年基金项目(LQ13B020005); 宁波市自然基金项目(2015A610284); 浙江省药学会医院药学专项科研基金项目(2014ZYY34)

作者简介: 芦小燕, 女, 硕士, 主管药师

Tel: (0574)83870894

E-mail: ringsun2002@163.com

措施(C), 口服用 PPIs 或 H_2 受体抑制剂(H_2 RAs); 结局指标(O), 胃肠道出血及药物不良反应。提出的临床问题: SU 高危因素有哪些; 存在 SU 高危因素的患者, 口服用 PPIs 或 H_2 RAs 与 IV PPIs 相比, 是否可以减少胃肠道出血风险; SUP 疗程。

1.2 检索策略

以中文检索词“注射用质子泵抑制剂”和“预防应激性溃疡”检索 CNKI、VIP、WanFang Data, 以英文检索词“intravenous proton pump inhibitors”、“stress ulcer prophylaxis”检索 The Cochrane Library、PubMed, 检索时限均从 1989 年—2014 年 8 月。同时采用计算机检索补充相应文献中有用的参考文献。

1.3 文献筛选

文献由 2 名评价员阅读文献题目和摘要部分独立筛选文献, 然后进行核对, 筛选出与临床问题密切相关的研究, 对文献质量进行独立评价。

2 搜索及文献筛选结果

根据检索策略, 共检出 121 篇中英文文献, 筛选出与临床问题密切相关的研究, 经独立性评价后纳入 22 个研究。

3 讨论

3.1 SU 高危因素

关于 SU 的高危因素大多都是基于对 ICU 患者进行的研究结果提出来的, 查阅到关于描述 SU 高危因素的文献大部分都是以 ASHP 于 1999 发表的关于 SUP 的一个指南^[7]为参考, ASHP 指南明确指出正在接受机械通气或凝血功能障碍的危重患者推荐使用 PPIs; 中华医学会也于 2002 年发表了《应激性溃疡防治建议》^[1], 其中的 SU 高危因素, 与 ASHP 指南大同小异。对非 ICU 患者的研究得出的结果^[8]则认为非 ICU 患者 SU 的高危因素主要是抗凝药物和氯吡格雷的合并使用。最新的关于 SUP 的指南是由美国东部创伤外科协会于 2008 年发布的^[9]。ACCF/ACG/AHA 于 2010 年更新了关于 PPIs 在抗血小板治疗和 NSAID 的使用中的作用的专家共识^[10], 也指出了不同于以上文献的 SU 的高危因素。综上, SU 的高危因素主要为以下几个方面: 高龄(年龄 ≥ 65 岁); 重大手术(手术时间 > 4 h); 严重烧伤(烧伤面积 $> 35\%$); 严重颅脑外伤、脊髓损伤, Glasgrow Coma Score 评分 ≤ 10 (或不能执行简单的命令); 并发多器官功能衰竭、机械通气 > 48 h; 合并凝血机制障碍(INR > 1.5 或血小板计

数 $< 50\ 000$ 个 $\cdot\mu\text{L}^{-1}$ 或部分促凝血酶原时间(aPTT) $>$ 正常参考值 2 倍); 脏器移植术后; 合并休克或持续低血压; 肝功能衰竭(有以下 2 项者: 胆红素 $> 8.8\ \text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$, 门冬氨酸转移酶 $> 500\ \text{U}\cdot\text{L}^{-1}$, 血中白蛋白 $< 41\ \text{g}\cdot\text{L}^{-1}$, 肝昏迷); 肝脏部分切除; 肾衰竭(肌酐清除率 $< 40\ \text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 或血中肌酐浓度 $> 2.8\ \text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$); 肠梗阻; 1 年内有消化性溃疡或上消化道出血史; 胃内低 pH 值($\text{pH}< 1.3$); 以下至少 2 项: 严重全身感染(败血症), ICU 住院 > 1 周, 潜血持续天数 ≥ 6 d, 应用大剂量糖皮质激素(剂量相当于 $> 250\ \text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 氢化可的松); 长期应用免疫抑制剂与胃肠外营养; 应用抗凝药物。

3.2 静脉用 PPIs 与口服用 PPIs 或 H_2 受体抑制剂 H_2 RAs 的比较

关于 IV PPIs 和口服用 PPIs 作用的比较方面, 两者具有相似的半衰期^[11], 起效时间是 IV PPIs 快^[12], 但是在胃内 PH 值的控制方面的效果是相似的^[13], 而 IV PPIs 在具有高风险的 SUP 或不适宜口服治疗的情况(比如呕吐或不能进食患者)下, 效果较好^[14]。目前研究^[15]证明有使用 IV PPIs 指征的是不能耐受口服用药的腐蚀性食管炎患者和高胃酸分泌状态如卓林格-艾丽逊综合征的患者。另有综述^[16]指出胃食道反流性疾病及上消化道出血是 IV PPIs 使用指征, 而 IV PPIs 用于 SUP 是有争议性的。口服用 PPIs 与静脉用相比费用更低, 由此引发的医疗资源减少及由静脉滴注引起的并发症减少^[16]。因此在制定标准时认为具有两个或两个以上 SU 高危因素的患者及需要接受 PPIs 治疗但不能口服的患者可使用 IV PPIs。

美国东部创伤外科协会关于 SUP 的指南指出 H_2 RAs、细胞保护剂和 PPIs 在 SUP 中的作用并没有区别, 此为 I 级证据; 近期有 3 篇 Meta 分析表明与 H_2 RAs 比较^[17-19], PPIs 出血事件发生率更低, 不良事件的发生没有差异, Lin 等^[20]的 Meta 分析结果也表明两者在 SUP 中的作用没有区别。鉴于 H_2 RAs 在 SUP 中使用多年, 目前关于 PPIs 用于 SUP 的研究证据较少, 其有效性和安全性就目前证据来说不亚于 H_2 RAs^[20], 但是使用 H_2 RAs 更为经济^[21], 临床医师宜根据患者的实际情况选用品。

3.3 疗程

关于 IV PPIs 的疗程问题, 有研究药师^[22]在 PPIs 使用干预中的作用时提出: 停止机械通气, 转出 ICU 或者出院, 可以耐受口服药品均是停用

PPIs 的指征。ASHP 指南指出转出 ICU 或出血的危险因素解除是 PPIs 的停药指征；美国东部创伤外科协会 SUP 指南指出停止机械通气或转出 ICU，耐受肠内营养为 PPIs 的停药指征。由此，设定 IV PPIs 停药指征是高危因素的解除。

4 应用证据

基线调查笔者所在医院预防用 IV PPIs 使用较多的是化疗及围术期患者，结合检索证据及实际情况，拟订《静脉用质子泵抑制剂预防使用合理性评价要点征求意见稿》，发到院内网上，并由科主任给各科主任发送邮件，征求意见；后有主任回应并提出意见，再根据意见查阅相关资料，形成《静脉用质子泵抑制剂预防使用合理性评价要点征求意见稿》(第 1 次修改稿)。根据形成的征求意见稿制定 PPIs 医嘱点评表，用于日常处方点评工作中。

《静脉用质子泵抑制剂预防使用合理性评价要点》简述如下：

NCCN 指南^[23]将化疗用药物分成 4 个等级：高度致吐、中度致吐、轻度致吐、轻微致吐。静脉用高、中、轻度致吐的化疗药：±H₂ 受体抑制剂或 PPIs，轻微致吐不需预防用药；口服用化疗药所有等级药物：±H₂ 受体抑制剂或 PPIs。

NCCN 中“±”表示可用可不用，所以从循证角度出发，化疗用药并非都必须使用抑酸剂，文中还指出只有当患者无法区分是胃痛还是恶心时可加用抑酸剂，如若发生上述情况，应在病程记录中有所记录。

有部分化疗用药如紫杉醇、多西他赛、吡柔比星、表柔比星等合并预防性使用小剂量激素，不构成发生应激性溃疡的高危因素之一，故若病程或诊断不能体现患者因化疗出现胃部不适且无其他高危因素者，一律判为无指征使用 PPIs。

剂型选择：高危人群患者预防应激性溃疡发生，建议口服 PPIs 即可；高危人群患者中不能经口服途径给药的，方可考虑静脉给予 PPI；对于存在 2 个以上 SU 高危因素的危重症患者，建议使用 IV PPIs。

疗程：建议患者高危因素解除后可改用口服剂型或停药。

此点评标准还需要在长期的评估中接受检验，如若有新的证据或其他新的问题，也应根据实际情况进行调整。

REFERENCES

- [1] Editorial Committee of Chinese Journal of Medicine. Recommendations for stress ulcer prevention and treatment [J]. Nat Med J China(中华医学杂志), 2002, 82(14): 1000-1001.
- [2] YU C G, WU H. Clinical application and research progress of proton pump inhibitors [J]. Nat Med J China(中华消化内科杂志), 2007, 24(1): 74-75.
- [3] LAI P S, WONG Y Y, LOW Y C, et al. Unexplained abdominal pain as a driver for inappropriate therapeutics: an audit on the use of intravenous proton pump inhibitors [J]. PeerJ, 201, 2 :e451. Doi: 10.7717/peerj.451. eCollection 2014.
- [4] HOOVER J G, SCHUMAKER A L, FRANKLIN K J. Use of intravenous proton-pump inhibitors in a teaching hospital practice [J]. Dig Dis Sci, 2009, 54(9): 1947-1952.
- [5] SLATTERY E, THEYVENTHIRAN R, CULLEN G, et al. Intravenous proton pump inhibitor use in hospital Practice [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2007, 19(6): 461-464.
- [6] LU Y G, CHEN J. Evaluation of the rationality of the stress ulcer by proton pump inhibitor [J]. Chin J Drug Abuse Prev Treat(中国药物滥用防治杂志), 2012, 18(6): 364-368.
- [7] ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. ASHP commission on therapeutics and approved by the ASHP board of directors On Noveeber 14, 1998 [J]. Am J Health Syst Pharm, 1999, 56(4): 347-379.
- [8] QADEER M A, RICHTER J E, BROTMAN D J. Hospital-acquired gastrointestinal bleeding outside the critical care unit: risk factors, role of acid suppression, and endoscopy findings [J]. J Hosp Med, 2006, 1(1): 13-20.
- [9] Eastern Association for the Surgery of Trauma. Practice management guidelines for stress ulcer prophylaxis [M]. Chicago, IL, 2008: 1-24.
- [10] ABRAHAM N S, HLATKY M A, ANTMAN E M, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 expert consensus document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the 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 Expert Consensus Documents [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56 (24): 2051-2066.
- [11] PANG S H, GRAHAM D Y. A clinical guide to using intravenous proton-pump inhibitors in reflux and peptic ulcers [J]. Therap Adv Gastroenterol, 2010, 3 (1): 11-22.
- [12] LAINE L, SHAH A, BEMANIAN S. Intragastric pH with oral vs intravenous bolus plus infusion pump inhibitor therapy in patients with bleeding ulcers [J]. Gastroenterology, 2008, 134(7): 1836-1841.
- [13] JAVID G, ZARGAR SA, U-SAIF R, et al. Comparison of p. o. and i. v. proton pump inhibitors on 72-h intragastric pH in bleeding peptic ulcer [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2009, 24(7): 1236-1243.
- [14] BARDOU M, MARTIN J, BARKUN A. Intravenous proton pump inhibitors: an evidence-based review of their use in gastrointestinal disorders [J]. Drugs, 2009, 69(4): 435-448.
- [15] GUDA N M, NOONAN M, KREINER M J, et al. Use of intravenous proton pump inhibitors in community practice: an explanation for the shortage? [J]. Am J Gastroenterol, 2004, 99(7): 1233-1237.
- [16] NASSER S C, NASSIF J G, DIMASSI H I. Clinical and cost impact of intravenous proton pump inhibitor use in non-ICU patients [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(8): 982-986.
- [17] PONGPRASOBCHAI S, KRIDKRATOKE S, NOPMANEE-

- JUMRUSLERS C. Proton pump inhibitors for the prevention of stress-related mucosal disease in critically-ill patients: A meta-analysis [J]. J Med Assoc Thai, 2009, 92(5): 632-637.
- [18] BARKUN A, BARDOU M, MARTEL M. 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.
- [19] ALHAZZANI W, ALENEZI F, JAESCHKE R, 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.
- [20] LIN P C, CHANG C, HSU P I, et al. The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonist for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: A meta-analysis [J]. Crit Care Med, 2010, 38(4): 1197-1205.
- [21] MACLAREN R, CAMPBELL J. Cost-effectiveness of histamine receptor-2 antagonist versus proton pump inhibitor for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients [J]. Crit Care Med, 2014, 42(4): 809-815.
- [22] ATKINS R, SMITH L. Impact of pharmacy intervention on the use of proton-pump inhibitors in the hospital setting [J]. Consult Pharm, 2013, 28(12): 786-792.
- [23] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis, V. 1. 2015. [DB/OL]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.Pdf.

收稿日期: 2015-06-29

MDR1 和 CYP3A5 基因多态性对环孢素血药浓度的影响

谭喜莹, 张小萍, 邱召娟(南京中医药大学附属医院药学部, 南京 210029)

摘要: 目的 研究 MDR1 基因和 CYP3A5 基因多态性与再生障碍性贫血患者环孢素药物浓度的关系。方法 在 73 例再生障碍性贫血(aplastic anemia, AA)患者中, 采用基因测序法测定 MDR1 G2677T/A 基因型, RFLP 法分析 MDR1 C1236T, MDR1 C3435T, CYP3A5*3 基因型, 并对这 4 个位点进行连锁分析。收集患者临床资料, 对患者环孢素血药浓度进行检测分析。结果 本次研究的受试者中 CYP3A5 基因多态性仅发现*1*3 和*3*3 两种类型, 且*3*3 组的 C_{0t} 显著高于*1*3 组($P<0.05$)。本次实验中患者 MDR1 基因中 C1236T 和 C3435T 两个 SNP 位点中各个基因型 C_{0t} 之间无显著性差异; 而 C2677T/A 中突变纯合体(TT/TA) C_{0t} 为 $(40\pm 23.85)\mu\text{g}\cdot\text{kg}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}$ 与野生型(GG)(36.21 ± 19.88) $\mu\text{g}\cdot\text{kg}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}$ 相比有显著性增加。使用环孢素后不同单倍体型之间 C_{0t} 比较, 各组之间都是 TT-TT/A-TT>CT-GT/A-CT>CC-GG-CC。其中 TT-TT/A-TT 单倍体型组与 CC-GG-CC 单倍体型组相比具有显著性差异。结论 药物基因多态性研究对环孢素治疗再生障碍性贫血患者的临床合理用药有指导意义。

关键词: MDR1; CYP3A5; 再生障碍性贫血; 环孢素; 血药浓度

中图分类号: R969.1 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2015)12-1484-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.12.018

Effect of Polymorphisms in MDR1 and CYP3A5 on Blood Concentrations of Cyclosporine A in Aplastic Anemia Patients

TAN Xiying, ZHANG Xiaoping, QIU Zhaojuan(Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To determine the relationship between the Polymorphisms in MDR1 and CYP3A5 and the Blood Concentrations of Cyclosporine A in aplastic anemia patients. **METHODS** 73 aplastic anemia patients (AA) were genotyped on MDR1 G2677T/A using Gene sequencing method and MDR1 C1236T, MDR1 C3435T, CYP3A5*3 using RFLP methods. The four SNPs were treated with linkage analysis. Clinical data and cyclosporine concentrations were collected and analyzed in relationship with genotyping results. **RESULTS** There were only two types of gene *1*3 and *3*3 found in this paper. The C_{0t} in *3*3 of group was higher than that in *1*3 group($P<0.05$). There was no significant difference between the various genotypes of MDR1 C1236T and MDR1 C3435T in C_{0t} . The C_{0t} in C2677T/A(TT/TA) was $(40\pm 23.85)\mu\text{g}\cdot\text{kg}\cdot\text{mL}^{-1}\cdot\text{mg}^{-1}$ which was higher than the wild type(GG). Linkage analysis showed that 1236TT-2677TT/A-3435TT, 1236CT-2677GT/A-3435CT and

基金项目: 南京市科技发展计划项目(2011YX005)

作者简介: 谭喜莹, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (025)86619821 E-mail: txy5204@sina.com