

重症监护病房口服药物与肠内营养剂相互作用调查分析

睦玉霞*, 黄旭慧, 庄捷[#](福建医科大学省立临床医学院/福建省立医院药学部, 福州 350001)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)38-3580-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.38.11

摘要 目的:探讨重症监护病房口服药物与肠内营养(EN)间相互作用的发生情况及影响因素,以促进合理用药。方法:采用回顾性病例分析的方法,收集某院2012年重症监护病房收治患者中同时经鼻饲管应用口服药物与EN的患者的用药资料,并对可能发生的药物相互作用进行分析。结果:EN与口服药物在药剂学、药动学和药理学方面可发生多种相互作用,导致鼻饲管堵塞、血药浓度过高或降低;鼻饲管的位置影响抗酸剂和地高辛等药物的药效;苯妥英钠、茶碱、地高辛、伏立康唑与EN同时使用时,应进行血药浓度监测;华法林则需监测国际化标准比值(INR)。结论:临床药师运用相关的药学知识,制订安全合理的给药方案,可避免相互作用的发生,促进临床合理用药。

关键词 药物相互作用;肠内营养;合理用药;重症监护病房

Investigation and Analysis of Interaction of Oral Drugs with Enteral Nutrition in ICU

SUI Yu-xia, HUANG Xu-hui, ZHUANG Jie (Dept. of Pharmacy, Provincial Clinical Medical College, Fujian Medical University & Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the occurrence and influential factors of the interaction of oral drugs with enteral nutrition (EN) in ICU, and to promote rational drug use. METHODS: By retrospective analysis, the patients were collected from ICU of a hospital in 2012. The medication and drug interaction in patients who were given oral drugs and EN via nasogastric feeding tube were all analyzed. RESULTS: EN interacted with oral drugs in terms of pharmacy, pharmacokinetics and pharmacology to induce nasogastric feeding tube occlusion, high blood concentration or decrease of it. The location of nasogastric feeding tube influenced the effects of antacid and digoxin. Blood concentration should be monitored when diphenylhydantoin sodium, theophyllinum, digoxin, voriconazole and EN were used simultaneously. INR of warfarin should be monitored. CONCLUSIONS: Clinical pharmacists apply pharmaceutical knowledge and formulate safe and reasonable medication scheme to avoid the occurrence of drug interaction and promote rational drug use in the clinic.

KEY WORDS Drug interaction; Enteral nutrition; Rational drug use; ICU

孢菌素头孢曲松。2011年7月—2012年12月,我院住院患者中有94.29%接受了手术治疗,且大部分手术类型属于上述类别手术,抗菌药物使用大多用于手术感染的预防。因此,抗菌药物使用应以头孢菌素类为主,且第1代头孢菌素应占较大比重。由表3可见,阿莫西林/克拉维酸、青霉素和头孢唑林3种抗菌药物的DDDs下降明显,其中,阿莫西林/克拉维酸DDDs所占比例在3个时期分别为17.83%、13.24%和8.36%,青霉素DDDs所占比例在3个时期分别为12.21%、11.21%和3.34%,头孢唑林DDDs所占比例在3个时期分别为6.14%、3.58%和0.76%。阿莫西林/克拉维酸、青霉素这2种青霉素类抗菌药物DDDs的下降符合38号文精神,而第1代头孢菌素头孢唑林DDDs的下降则与38号文精神不符。头孢西丁DDDs在3个时期的排序均在前5位,DDDs所占比例在3个时期分别为9.36%、20.03%和24.84%,有明显上升,因其属限制使用级抗菌药物,38号文亦未将其作为常见手术的预防用药,故需控制其在手术感染预防中的使用。

参考文献

* 硕士研究生,主管药师。研究方向:临床药学。电话:0591-88216353。E-mail:suiyuxia0467@sina.com.cn

[#] 通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。电话:0591-88216353。E-mail:zj1963@medmail.com.cn

- [1] 郑利光,牛桂田.北京地区19家医院2008年6月—2009年5月抗菌药物利用分析[J].中国药房,2010,21(46):4328.
- [2] 郑利光.某三级甲等口腔医院抗菌药物类国家基本药物应用情况分析[J].中国药房,2012,23(8):728.
- [3] 北京市卫生局.北京市卫生局关于印发《北京市医疗机构抗菌药物临床应用分级管理目录(试行)》的通知[EB/OL].(2012-07-31)[2013-01-25].http://www.hdwsj.gov.cn/wskx/ggl/201208/t20120816_440485.htm.
- [4] 卫生部,国家中医药管理局,总后卫生部.抗菌药物临床应用指导原则[EB/OL].(2004-08-19)[2013-01-25].<http://www.moh.gov.cn/publicfiles/business/htmlfiles/wsb/s7383/200804/18544.htm>.
- [5] 王爱霞.抗菌药物临床合理应用[M].1版.北京:人民卫生出版社,2008:197-202.
- [6] 卫生部.抗菌药物临床应用管理办法[EB/OL].(2012-04-24)[2013-01-25].<http://61.49.18.65/mohzcfgs/s3576/201205/54645.shtml>.
- [7] 卫生部办公厅.关于抗菌药物临床应用管理有关问题的通知[EB/OL].(2009-03-23)[2013-01-25].<http://61.49.18.65/mohyzs/s3585/200903/39723.shtml>.

(收稿日期:2013-01-30 修回日期:2013-02-28)

肠内营养(Enteral nutrition, EN)是经口或管饲、由胃肠道提供代谢需要的营养基质及其他各种营养素的支持方式^[1]。20世纪80年代,EN开始提供全营养支持,小肠营养配方及胃食管技术得到长足的发展。随着接受各种方式EN的患者增加,药物-营养物质的相互作用(Drug-nutrition interrelations, DNIs)也越来越受到重视。当鼻饲管堵塞,药物吸收不充分,或者营养储备不足时,药物-营养物质的相互作用(包括药理学、药动学及药理学、生理学、病理生理学)有可能使治疗结果反转^[2]。重症监护病房(ICU)由于收治患者病情危重,多数患者采用经鼻饲管给予口服药物与EN。以下将探讨ICU常用药物与EN间可能的相互作用,提出合理的给药建议,以提高患者用药的安全性。

1 资料与方法

1.1 资料来源

我院2012年ICU收治患者中,同时经鼻饲管应用口服药物及EN者共240例,男性141例,女性99例。

1.2 方法

采用回顾性病例分析的方法,采集患者的基本情况,口服药物种类,EN的品种、剂量、给药速度,鼻饲管放置位置等。

2 结果^[3-6]

2.1 涉及药物情况

所有药物均为研磨后鼻饲管注入。涉及药物剂型见表1;应用例次排名前列20位的药物见表2。

表1 涉及药物剂型情况统计

Tab 1 Dosage form of involved drugs

剂型	药品名称	药物品种数	应用例次
控释制剂	琥珀酸美托洛尔缓释片、硝苯地平控释片、单硝酸异山梨酯缓释片、非洛地平缓释片、盐酸坦索罗辛缓释胶囊等	13	52
肠溶制剂	胰酶肠溶胶囊、复方阿嗍米特肠溶片、埃索美拉唑肠溶片、阿司匹林肠溶片等	9	96
包衣片	阿托伐他汀钙片、复方α-酮酸片、多酶片、盐酸伐昔洛韦片等	15	218
胶囊	多糖复合物胶囊、米诺环素胶囊等	19	347
颗粒剂	复方谷氨酰胺颗粒、尿毒清颗粒等	3	47
普通片剂	双歧杆菌乳杆菌三联活菌片、苯磺酸氨氯地平片、叶酸片、多潘立酮片等	69	855
口服溶液	丙戊酸钠口服溶液、乳果糖口服溶液	2	85
分散片	莫沙必利分散片、茵陈蒿散分散片	3	46
咀嚼片	孟鲁司特钠咀嚼片	1	1
口服冻干粉	脾氨肽口服冻干粉	1	1
合计		135	1748

表2 应用例次排名前列20位的药物

Tab 2 Top 20 drugs in the list of frequency

口服药物	应用例次	口服药物	应用例次
双歧杆菌乳杆菌三联活菌片	130	叶酸片	61
乳果糖口服溶液	112	米诺环素胶囊	59
磷酸铝凝胶	111	十一酸睾酮胶丸	54
多潘立酮片	106	地衣芽孢杆菌	53
苯磺酸氨氯地平片	94	地高辛片	49
莫沙必利分散片	79	碳酸氢钠片	44
阿托伐他汀钙片	76	谷氨酰胺颗粒剂	43
多糖铁复合物胶囊	68	伏立康唑胶囊	38
氯化钾注射液	67	骨化三醇软胶囊	36
氢氯吡格雷	62	复方α-酮酸片	36

2.2 涉及EN情况

EN种类及应用例次见表3;EN输入量及应用例次见表4。

表3 EN种类及应用例次

Tab 3 Types and frequency of EN

EN类型	涉及EN名称	应用例次
短肽型	肠内营养混悬液(SP)	115
整蛋白型	肠内营养混悬液(TPF)(1.5ka)	67
	肠内营养混悬液(TPF)(1ka)	59
	肠内营养乳剂(TPF)	17
	肠内营养乳剂(TPF-D)	90
	肠内营养乳剂(TPF-T)	35
	肠内营养乳剂(TP-HE)	19
	肠内营养混悬液(TPF-FOS)	11

表4 EN输入量及应用例次

Tab 4 Amount and frequency of EN

EN输入量,ml/d	应用例次
500	34
750	20
1000	131
1250	12
1500	38
2000	3
2500	1

2.3 EN应用情况对药物的影响

本次调查纳入的240例患者均为经鼻饲管给予EN的方式,应用的EN包括短肽型及整蛋白型EN剂。其中短肽型应用115例次,整蛋白型298例次。EN平均给药速度为(65.2±15.9) ml/h,240例患者均持续泵入,平均持续时间为(15.8±4.1)h,持续时间>12h者217例。某些药物为避免EN与药物发生相互作用,在给予口服药物前后一段时间内应保持空管。本次调查中的药物有苯妥英钠、华法林、丙戊酸钠,应在给药前后2h内暂停EN 1h,并在给药前后分别用30~50 ml注射用水冲洗管路^[2]。由于217例患者EN给药持续时间超过12h,临床操作中很难实现上述给药方法。某些药物(如多潘立酮片、胰酶肠溶胶囊)需在餐前服用,患者在持续泵入EN的情况下,无法控制给药时间。

2.4 鼻饲管放置位置与药物间相互作用

240例患者中有185例采用鼻胃管给药,46例采用鼻肠管给药,9例先采用鼻胃管后采用鼻肠管给药。对胃发挥局部作用的药物(如抗酸剂)如果通过鼻肠管给药就不能发挥其药理作用。在一个小样本的研究中,地高辛口服给药相对于空肠给药,明显产生更多的水解产物(2.9% vs. 0.6%),通过胃食管将药物投递到空肠时,未代谢的地高辛的回收率更高(96.3% vs. 90.8%)。这一结果提示,在通过胃食管投递药物到空肠时,地高辛的剂量要相应降低^[9]。当地高辛从口服给药或胃部给药变为肠道给药的时间段内,应该进行血药浓度监测。

2.5 EN与药物间可能的相互作用情况

EN与口服药物间可能的相互作用情况见表5。

2.6 口服药物间的相互作用情况

同时应用的口服药物品种最多为21种,平均应用口服药物品种数为(9.5±5.8)种。在125例患者中,应用磷酸铝的患者有63例,磷酸铝通过降低胃肠pH值而影响其他药物(地高辛、阿托伐他汀钙、多糖铁复合物胶囊)的吸收。磷酸铝和多糖铁复合物胶囊可与米诺环素形成络合物而减少米诺环素的吸收。应用硫酸氢氯吡格雷的患者有35例,虽然应用质子泵

表5 EN与口服药物间可能的相互作用情况

Tab 5 Potential interaction of EN and oral drugs

相互作用类型	相互作用原理	涉及药物品种	可能的相互作用结果
药剂学作用	破坏原有制剂或缓释制剂结构	琥珀酸美托洛尔缓释片、硝苯地平控释片等	因药物迅速释放导致血药浓度过高,继而药效持续时间缩短
	薄膜衣研碎后黏附管壁	胰酶肠溶胶囊、多酶片、复方阿嗝米特肠溶片	鼻饲管堵塞
药动学作用	EN影响药物吸收	苯妥英钠、华法林、茶碱、左甲状腺素、米诺环素、地高辛 ^[4] 、伏立康唑 ^[5]	血药浓度降低
药理学作用	与EN中叶酸双重相互依赖性作用 ^[6]	苯妥英钠	复杂的、相互的药物浓度变化
	EN中较高浓度维生素K干扰药物的作用机制	华法林	抗凝作用减弱

抑制剂的例次未进入前20名,但两者的相互作用不容忽视,质子泵抑制剂通过竞争性抑制细胞色素P₄₅₀(CYP)2C19而降低氢氯吡格雷的抗血小板活性,奥美拉唑对氢氯吡格雷的影响最为显著,而泮托拉唑和埃索美拉唑对氢氯吡格雷作用影响较小^[7-8]。因此建议:在服用氢氯吡格雷的同时如需要服用质子泵抑制剂时,首选泮托拉唑和埃索美拉唑。伏立康唑可抑制CYP2C19、CYP2C9和CYP3A4,可能会使通过这些酶代谢的药物(阿托伐他汀钙、莫沙必利、氢氯吡格雷、地高辛等)血药浓度升高;同时将多种口服药物研磨后一起注入喂食管,无疑将发生多种不可预知的相互作用与配伍变化。

3 讨论

EN与药物间相互作用的方式在药剂学方面还包括药物的辅助性添加剂品种,如山梨醇、小麦和玉蜀黍淀粉等因素也可影响口服药物与EN间的相互作用。在药理学方面,EN中的配方组分也能通过影响机体的某些生理机制而干扰药物的作用机制。目前在ICU的治疗过程中,口服药物经喂食管给药的安全性尚未引起医护人员的注意。由于EN与药物发生相互作用可导致某些药物(苯妥英钠、华法林、茶碱、地高辛、

伏立康唑)血药浓度发生改变,从而影响药物应用的有效性和安全性。为保证临床用药的有效和安全,临床药师建议:苯妥英钠、茶碱、地高辛、伏立康唑与EN同时使用时,应进行血药浓度监测;华法林则需监测国际化标准比值(INR)。同时,临床药师应运用相关的药学知识,合理安排EN的给予方式,协助医护人员制订安全合理的口服药物给药方案,提高药物应用的安全性。

参考文献

- [1] 中华医学会.临床诊疗指南:肠外肠内营养学分册[M].2008年版.北京:人民卫生出版社,2009:35.
- [2] 杜冠华.药物与营养物质的相互作用[M].北京:人民卫生出版社,2008:378.
- [3] Magnusson JO. Metabolism of digoxin after oral and intrajejunal administration[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 1983, 16: 741.
- [4] Higashi K, Tanaka C, Imanishi K, et al. Influence of long-term enteral nutrition on pharmacokinetics of digoxin in rats[J]. *Drug Metab Pharmacokinet*, 2013, 28(1): 44.
- [5] Williams D. The effect of enteral nutrition supplements on serum voriconazole levels[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2012, 18(1): 128.
- [6] Epinasse M, Manouvrier S, Boute O, et al. Embryotoetopathie au valproate: unepathologie encore trop mal connue. A propos de quatre observations[J]. *Arch Pediatr*, 1996(3): 896.
- [7] Sibbing D, Morath T, Stegherr J, et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel[J]. *Thromb Haemost*, 2009, 101(4): 714.
- [8] Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, et al. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel[J]. *Am Heart J*, 2009, 157(1): 148.

(收稿日期:2013-03-15 修回日期:2013-06-16)

国家卫生和计划生育委员会主任李斌会见世界卫生组织总干事陈冯富珍

本刊讯 2013年8月21日下午,国家卫生和计划生育委员会主任李斌在京会见世界卫生组织总干事陈冯富珍,听取世界卫生组织对我国“医改”工作建议。国家卫生和计划生育委员会副主任、国务院“医改”办主任孙志刚陪同会见。

孙志刚代表中方介绍了我国“医改”的基本情况。他表示,2009年4月启动新一轮深化医药卫生体制改革以来,中国政府立足中国国情,着力用中国式办法破解“医改”这一世界难题,目前已经取得显著成效。下一步将加快健全全民“医保”体系,巩固完善基本药物制度和基层医疗卫生机构运行新机制,分层次推进公立医院改革。他还希望世界卫生组织就区域卫生规划、卫生资源配置、公立医院改革、医学人才培养等方面向中国政府提供建议。

陈冯富珍表示,“医改”是全球性难题,中国也不例外。中

国前期的“医改”工作取得很大成效,目前的“医改”路线图符合中国实际。她结合世界各国的经验以及自己几十年的亲身经历一一回答了中方的问题。她最后表示,中国的“医改”工作要坚持下去,这是政府为人民服务的重要途径,也是实现中国梦的重要组成部分,相信中国的“医改”最终一定能够取得成功。

李斌表示,目前是中国医改的关键时期,陈冯富珍对中国“医改”工作的建议非常详细和中肯,对中国进一步深化“医改”具有重要参考意义,将对中国的医疗卫生事业发展产生积极影响。她希望世界卫生组织能够一如既往地支持中国的“医改”工作,并邀请陈冯富珍再次访华。

国家卫生和计划生育委员会国际合作司、体制改革司相关负责人参加了会见。