

3 032 例患者的乌司他丁应用合理性分析[△]

张娟^{1*}, 王颖琳¹, 姜善玲¹, 刘雪艳¹, 刘雨², 赵泉¹, 霍雪臣^{1#} (1. 烟台毓璜顶医院药学部, 山东烟台 264000; 2. 青岛大学附属医院药学部, 山东青岛 266000)

中图分类号 R969.3;R979.9 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)12-1512-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.12.021



摘要 目的:了解乌司他丁的临床应用特征,为规范其临床应用和药品说明书更新提供参考和依据。方法:回顾性收集烟台毓璜顶医院的医院信息系统中2021年1月至2022年6月3 032例使用乌司他丁的住院患者信息,对其基本资料及临床用药信息等进行统计分析。结果:3 032例使用乌司他丁的患者中,男性患者居多,占59.96%(1 818例);平均年龄为(60.92±14.28)岁。乌司他丁使用病例数排序居前三位的科室为心外科、消化内科和肝胆外科;符合药品说明书适应证的共742例(占24.47%),其余为超适应证用药,有较高级别循证证据的超说明书用药共1 977例(占65.20%)。乌司他丁的单次剂量、溶剂及用药频次合理,未见相关不良反应发生。全院乌司他丁平均药物利用指数为0.59(<1),总体用量合理。结论:乌司他丁超适应证用药现象普遍,应采取相关措施规范其临床应用;对于循证证据充分、临床普遍使用的用法,建议药品生产企业及时更新修订药品说明书。

关键词 乌司他丁;合理用药;超说明书用药

Rationality Analysis of Ulinastatin in 3 032 Patients[△]

ZHANG Juan¹, WANG Yinglin¹, JIANG Shanling¹, LIU Xueyan¹, LIU Yu², ZHAO Quan¹, HUO Xuechen¹ (1. Dept. of Pharmacy, Yantai Yuhuangding Hospital, Shandong Yantai 264000, China; 2. Dept. of Pharmacy, Affiliated Hospital of Qingdao University, Shandong Qingdao 266000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the clinical application characteristics of ulinastatin, so as to provide reference and basis for standardizing its clinical application and updating drug instructions. **METHODS:** Clinical data of 3 032 inpatients with ulinastatin from Jan. 2021 to Jun. 2022 in the hospital information system of Yantai Yuhuangding Hospital was retrospectively collected, the basic data and clinical medication information were statistically analyzed. **RESULTS:** The majority of 3 032 patients with ulinastatin were male, accounting for 59.96% (1 818 cases), with an average age of (60.92 ± 14.28) years. The top three departments ranked by case number of ulinastatin were cardiac surgery, gastroenterology and hepatobiliary surgery. A total of 742 cases (24.47%) met the indications of drug instructions, the rest were off-label drug use, and there were 1 977 cases (65.20%) of off-label drug use with higher level evidence-based evidence. The single dose, solvent and frequency of ulinastatin were rational, and no related adverse drug reactions occurred. The average drug utilization index of ulinastatin in the hospital was 0.59 (<1), the overall dosage was rational. **CONCLUSIONS:** The off-label use of ulinastatin is common, and relevant measures should be taken to standardize the clinical application. For application with sufficient evidence-based evidence and common clinical use, it is recommended that drug manufacturers update and revise the drug inserts in a timely manner.

KEYWORDS Ulinastatin; Rational drug use; Off-label drug use

乌司他丁是从人尿液中提取的胰蛋白酶抑制剂,能够抑制胰蛋白酶、透明质酸酶、 α -糜蛋白酶和粒细胞弹性酶,并阻止溶酶体内容的释放^[1]。乌司他丁还可通过介导炎症通路、抗细胞凋亡、控制免疫调节等,抑制炎症因子的产生和释放^[2-4];还具有降低肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素(IL)6和IL-8水平的抗炎作用^[5-6]。乌司他丁具有潜在的抗炎作用,已被广泛用于治疗疾病,如急慢性胰腺炎、脓毒血症、急性呼吸窘迫

综合征等,临床效果良好^[7]。乌司他丁还对心脏、肾脏、肝脏等多种器官具有重要的保护和抗纤维化作用^[8]。本研究通过回顾性调查,分析乌司他丁目前临床应用现状和存在的问题,了解临床用药特点,旨在为规范其临床应用和药品说明书的更新提供参考和依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源

通过医院信息系统,筛选2021年1月至2022年6月烟台毓璜顶医院使用乌司他丁的所有住院患者。纳入标准:患者基本病例信息以及诊疗过程完整;用药目的以及给药剂量、疗程明确。排除标准:患者用药信息不完整(如用法、用量不完

[△] 项目基金:北京医卫健康公益基金会项目(No. B17133-Q6)

* 主管药师,硕士研究生。研究方向:医院药学与治疗药物监测。

E-mail:15545951739@163.com

通信作者:副主任护师。研究方向:护理学和临床用药监测。

E-mail:carrosnow@sina.com

整等)。共纳入 3 032 例患者,其中男性 1 818 例,女性 1 214 例,平均年龄(60.92±14.28)岁。

1.2 方法

采用回顾性研究方法,收集以下数据:(1)基本资料,如性别、年龄、诊断、科室等;(2)用药情况,如剂量、途径、频率、溶剂、体积、疗程等;(3)不良反应,如过敏、面部肿胀、瘙痒等。参考药品说明书评价其用药合理性,并结合循证证据分析超说明用药情况。本研究是根据赫尔辛基宣言(2013 年修订)的原则进行的,所有患者都是匿名的,可用于患者身份识别的特定信息不包括在内。

1.3 药物利用指数(DUI)计算

药物的限定日剂量(DDD)指该药针对成人主要适应证每人每日的平均剂量。参考药品说明书及相关文献^[9],将乌司他丁的 DDD 设定为 30 万 U。用药频度(DDD_s)=某药的总用量/该药的 DDD。DUI=DDD_s/总用药时间(d)。若 DUI>1,说明患者日剂量超过 DDD,认为用药不合理;若 DUI≤1,表示用药合理。

1.4 用药合理性评价标准

1.4.1 乌司他丁药品说明书记载的适应证及用法与用量:用于急性胰腺炎、慢性复发性胰腺炎,初期 10 万 U 溶于 500 mL 5%葡萄糖注射液或氯化钠注射液中,静脉滴注,每次静脉滴注 1~2 h,1 日 1~3 次,症状消失后逐渐减少剂量;用于急性循环衰竭时,10 万 U 溶于 500 mL 5%葡萄糖注射液或氯化钠注射

液中静脉滴注,每次静脉滴注 1~2 h,1 日 1~3 次,或溶于 0.9%氯化钠注射液 5~10 mL 中缓慢静脉注射,1 日 1~3 次,剂量可根据年龄和症状适当增减。

1.4.2 超说明书用药循证医学证据评价标准:对超说明书适应证用药情况进行汇总,逐一进行文献资料检索、参考指南、查阅专家共识等,对其进行循证证据分级评价。参照《山东省超药品说明书用药专家共识(2021 年版)》^[10]进行循证证据等级评价。(1)1 级,美国、欧洲及日本的药品说明书中收录;(2)2 级,《中华人民共和国药典·临床用药须知》《药物临床应用指导原则》、国际主流指南或《临床诊疗指南》最新版、普通高等教育本科国家级规划教材(人民卫生出版社最新版)中收录,国际经典药学工具书、参考书如《马丁代尔药物大典》和《热病》可根据具体内容研判;(3)3 级,治疗有效,有随机对照试验的 Meta 分析或多个设计良好、大规模的临床随机对照试验(参考 Micromedex 有效性等级 I 级);(4)4 级,治疗证据支持有效,有随机对照试验的 Meta 分析(结论可能有争议)或多个随机临床试验(参考 Micromedex 有效等级 II a 级);(5)5 级,业内主流指南/专家共识、专业参考书(全国百佳出版社,医药卫生类)中推荐,有临床 Meta 分析、随机对照试验及系列案例或个案报道(核心期刊,参考 Micromedex 有效性等级 II b 级,有可能存在争议);(6)6 级,有相关临床研究等(Micromedex 中未见)。乌司他丁循证医学级别较高的超说明书用法见表 1。

表 1 乌司他丁循证医学级别较高的超说明书用法

Tab 1 Higher level of evidence-based medicine for off-label use of ulinastatin

适应证	用法与用量	证据等级及依据	推荐意见
休克(出血性休克、细菌性休克、外伤性休克、烧伤性休克)	10 万 U 加入 500 mL 液体,1 日 1~3 次,静脉滴注;或 10 万 U 溶于 2 mL 液体,1 日 1~3 次,静脉注射	1 级:日本的药品说明书批准适用于急性循环功能不全(失血性休克、细菌性休克、外伤性休克、烧伤性休克);5 级:①《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》;②《急性循环衰竭中国急诊临床实践专家共识(2016)》	推荐
脓毒症	20 万 U,每 8 h 给药 1 次	5 级:①《脓毒性休克中西医结合诊治专家共识(2019)》;②《急性循环衰竭中国急诊临床实践专家共识(2016)》;③见相关文献 ^[11]	大多数情况下推荐
急性呼吸窘迫综合征	20 万 U 加入 0.9%氯化钠注射液或注射用水 20 mL,1 日 2~3 次,静脉注射	3 级:治疗有效,Micromedex 有效性等级 I 级,推荐等级 II a 级,证据强度 B,见相关文献 ^[12]	推荐
体外循环下的心脏手术围手术期	暂无最佳方案推荐	4 级:见相关文献 ^[13]	大多数情况下推荐
肝癌肝切除手术患者或(三段或半肝以上)肝切除手术患者	术前或术后 3~5 d,10 万~20 万 U,每 12 h 给药 1 次,3~5 d 为 1 个疗程	5 级:①《肝癌肝切除围手术期管理中国专家共识(2021 年版)》;②见相关文献 ^[14]	大多数情况下推荐
内镜逆行胆胰管造影(ERCP)术后胰腺炎的预防	暂无最佳方案推荐	5 级:①《内镜下逆行胆胰管造影术后胰腺炎药物预防专家共识意见(2015 年,上海)》;②见相关文献 ^[15]	某些情况下推荐
严重烧伤	暂无最佳方案推荐	5 级:见相关文献 ^[16]	某些情况下推荐
百草枯中毒	暂无最佳方案推荐	5 级:见参考文献 ^[17]	某些情况下推荐

1.5 药品不良反应的判定

根据乌司他丁的药品说明书判定其药品不良反应,按照不良事件通用术语评价标准(CTCAE 4.0)进行评估,所有药品不良反应均由医师确定,以确认其与乌司他丁的相关性。

1.6 统计学方法

采用 Microsoft Excel 软件录入数据,使用 SPSS 22.0 软件进行统计学处理。计量资料采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。计数资料采用描述方法,分析频数及构成比。

2 结果

2.1 乌司他丁的使用科室及临床诊断分布

3 032 例使用乌司他丁的患者分布于 16 个临床科室,使用病例数排序居前 3 位的科室分别为心外科、消化内科、肝胆外

科,将病例数<10 例的科室合并为其他科室,见表 2。符合乌司他丁药品说明书的临床诊断占 24.47%,其余为超适应证用药(占 75.53%),其中循证医学证据级别较高的用法占 65.20%,见表 3。

2.2 乌司他丁用药情况分析

3 032 患者中,乌司他丁的单次剂量以 10 万 U 为主,静脉滴注为主要途径,溶剂多使用氯化钠注射液,用药频次以 1 日 3 次为主,单次剂量、溶剂及用药频次完全符合药品说明书的要求;溶剂体积以 50 mL 最多,合理的溶剂体积(500 mL)的仅 62 例(占 2.05%),10~20 mL 的有 189 例;用药疗程为 1~48 d,平均(7.16±5.17)d;平均单次剂量为(11.93±4.64)万 U,超过药品说明书要求的 1 次 10 万 U;平均日剂量为(28.48±

8.32)万U,符合设定的乌司他丁的 DDD(30万U),见表4。

表2 乌司他丁的使用科室分布

Tab 2 Distribution of department with ulinastatin

科室	病例数	构成比/%
心外科	1367	45.09
消化内科	881	29.06
肝胆外科	401	13.23
重症医学科	258	8.51
血管外科	31	1.02
泌尿外科	22	0.73
烧伤整形美容科	15	0.49
胃肠外科	15	0.49
其他科室	42	1.39
合计	3 032	100.00

表3 使用乌司他丁患者的临床诊断分布

Tab 3 Distribution of clinical diagnosis in patients with ulinastatin

临床诊断	病例数	构成比/%	备注
胰腺炎	742	24.47	符合药品说明书
体外循环心脏手术	1 408	46.44	超说明书用药(循证证据级别较高)
胆管结石(ERCP术后胰腺炎的预防)	405	13.36	
休克	100	3.30	
严重烧伤	26	0.86	
急性呼吸窘迫综合征	26	0.86	
肝癌	9	0.30	
百草枯中毒	3	0.10	
十二指肠恶性肿瘤	122	4.02	超说明书用药(证据级别较低或未见证据支持)
胆管癌	59	1.95	
腹部感染	28	0.92	
结肠直肠癌	13	0.43	
腹主动脉瘤	13	0.43	
肾癌	9	0.30	
梗阻性黄疸	9	0.30	
肝脓肿	9	0.30	
肠系膜动脉栓塞	9	0.30	
胃癌	3	0.10	
食管癌	3	0.10	
重症肺炎	3	0.10	
2型糖尿病足坏疽	3	0.10	
癫痫持续状态	3	0.10	
高血压2级	3	0.10	
左侧输尿管结石	3	0.10	
慢性肾病5期	3	0.10	
受压区IV期压疮(左臀)	3	0.10	
血管瘤	3	0.10	
脑干脑内出血	3	0.10	
内分泌交界瘤	3	0.10	
前臂创伤性切断(右)	3	0.10	
泌尿道感染	3	0.10	
合计	3 032	100.00	

2.3 乌司他丁的 DUI 分析

本研究中,乌司他丁总体平均 DUI 为 0.59 (<1),病例数排序居前 10 位的临床诊断对应的乌司他丁 DUI 均<1,提示乌司他丁总体用量合理,见表 5。

表4 乌司他丁的临床应用情况

Tab 4 Clinical application of ulinastatin

项目	特征	数值	合理率/%
单次剂量/例(%)	10万U	2 537 (83.67)	100.00
	20万U	401 (13.23)	
	30万U	94 (3.10)	
给药途径/例(%)	静脉滴注	2 796 (92.22)	100.00
	静脉注射	199 (6.56)	
	静脉注射泵	37 (1.22)	
用药频次/例(%)	1日3次	2 335 (77.01)	100.00
	1日1次	576 (19.00)	
	1日2次	121 (3.99)	
溶剂/例(%)	氯化钠注射液	1 740 (57.39)	100.00
	5%葡萄糖注射液	1 292 (42.61)	
溶剂体积/例(%)	10 mL	177 (5.84)	8.28
	20 mL	12 (0.40)	
	50 mL	1 388 (45.78)	
	100 mL	1 099 (36.25)	
	250 mL	293 (9.66)	
疗程/例(%)	500 mL	63 (2.08)	—
	1~7 d	1 827 (60.26)	
	8~14 d	916 (30.20)	
	15~28 d	277 (9.14)	
	>28 d	12 (0.40)	

注:“—”表示尚无明确疗程标准。

Note:“—” indicates that there is no clear treatment standard yet.

表5 病例数排序居前 10 位的临床诊断对应的乌司他丁 DUI

Tab 5 DUI of ulinastatin in the top 10 clinical diagnoses ranked by case number

排序	临床诊断	DUI	排序	临床诊断	DUI
1	体外循环心脏手术	0.51	6	胆管癌	0.84
2	胰腺炎	0.74	7	腹部感染	0.56
3	胆管结石(ERCP术后胰腺炎的预防)	0.78	8	严重烧伤	0.71
4	十二指肠恶性肿瘤	0.82	9	急性呼吸窘迫综合征	0.71
5	休克	0.56	10	结肠直肠癌	0.62
			10	腹主动脉瘤	0.64

2.4 乌司他丁的不良反应

3 032 例患者中未见与乌司他丁相关的不良反应,提示乌司他丁的安全性良好。

3 讨论

3.1 用药适应证

乌司他丁的临床应用广泛,超说明书用药现象比较普遍。本研究中发现,乌司他丁临床应用存在的主要问题为超适应证用药,占 75.53%,与之前的研究报道类似^[18-20]。超适应证用药主要集中于围手术期用药,以心外科体外循环心脏手术常见。研究结果表明,体外循环心脏手术围手术期使用乌司他丁对多脏器具有保护作用,可降低患者血浆中肿瘤坏死因子 α 、IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 等促炎因子水平,升高抗炎因子 IL-10 水平,对损伤的心肌起保护作用,能有效提高自我复苏率,缩短插管和机械通气的持续时间^[6,21]。但仍缺乏循证医学证据等级较高的研究。胰腺炎是 ERCP 最常见、最凶险的并发症。有研究结果表明,乌司他丁可以有效预防 ERCP 术后胰腺炎的发生,但目前仍存在争议,需继续开展相关研究进一步证实^[22]。

超说明书适应症但临床疗效有循证证据支持的有休克、脓毒症、急性呼吸窘迫综合征、急性百草枯中毒、严重烧伤、肝切除术等,但各证据等级存在差异,尚缺乏法律支持,存在一定风险,应按要求做好超说明书用药备案,以确保用药安全。部分超说明书用药尚无循证证据支持,如肠道恶性肿瘤手术、肺部感染、腹部感染、糖尿病足感染等,需进一步的研究及数据支持,确保超说明书用药的合理性。

3.2 用法与用量

乌司他丁易溶,稳定性较高,可根据患者情况,适当调整液体量。乌司他丁药品说明书推荐的溶剂为氯化钠注射液或葡萄糖注射液,静脉滴注时溶剂体积为 500 mL,静脉注射时溶剂体积为 5~10 mL,静脉泵时溶剂体积为 5~10 mL,1 日给药频次不超过 3 次,日剂量为 10 万~20 万 U^[20]。临床上实际对于需要限制性液体的患者,推荐的用法为乌司他丁最多可以 100 万 U 溶于 50 或 100 mL 液体中。乌司他丁的消除半衰期短,为 40 min,临床考虑静脉泵给药可能会提高疗效,已在临床广泛应用,但该用法仍需进一步研究和较高等级的循证证据支持。

文献报道,乌司他丁有明显疗效剂量依赖性,对于较严重的病例,药品说明书推荐的剂量不能满足治疗需要,对于重症患者,推荐的剂量远远超过药品说明书,日累积剂量推荐>100 万 U,在危急情况下推荐日剂量在 300 万~480 万 U 是安全的^[23-24]。目前,乌司他丁用于心脏体外循环手术的最佳剂量尚未确定,本课题组前期开展的一项随机对照试验发现,乌司他丁可在一定程度上降低体外循环术后炎症因子水平,抑制术后炎症反应,且随着剂量增加,其抗炎的临床疗效显著增强,预充液中一次性加入乌司他丁 6 万 U/kg 的剂量显著优于目前临床常规用量^[25]。本次调查发现,体外循环心脏手术中乌司他丁的 DUI 为 0.51,提示乌司他丁用量相对较低。因乌司他丁安全性良好且疗效呈剂量相关性,建议对于体外循环心脏手术患者可增加乌司他丁用量。但乌司他丁用于 ERCP、严重烧伤、百草枯中毒等的最佳剂量仍需更多研究来确定。

3.3 不良反应和用药疗程

乌司他丁的耐受性良好,不良反应很少,常见不良反应为恶心、呕吐、腹痛、皮疹等,大多数情况下症状较轻微不需要停药,遵医嘱适当对症处理即可。一项纳入 11 252 例我国患者的真实世界研究报道,乌司他丁不良反应发生率<5%,临床使用是安全的,大多数不良反应发生于用药第 1 日,建议患者用药第 1 日尤其在输注后 30 min 内应特别密切观察^[20]。本次调查中未发现乌司他丁相关不良反应,与乌司他丁本身安全性良好和样本量小有关。

本研究中,乌司他丁的平均用药疗程为(7.16±5.17) d;疗程最长为 48 d,该患者入住重症医学科,年龄较大且基础疾病较多,这些因素可能导致该患者使用乌司他丁疗程较长。目前,用药疗程尚无统一标准,临床停药指征也不明确,缺乏疗效评价指标及停药指征的相关研究。

总之,乌司他丁虽药理作用广,安全性高,但其适应症及使用疗程仍需进一步规范。随着临床实践的快速发展,药品说明

书的更新往往滞后于临床研究,已远不能指导临床实践。一些具有高等级循证医学证据的适应症和用法未能及时在药品说明书中予以更新。对于循证证据充分、临床普遍使用的超说明书用法,建议及时修订药品说明书。在药品说明书尚未更新的前提下,应加强超说明书用药管理,降低医师和医疗机构风险,严格限制无依据的超说明书用药行为,规范乌司他丁的临床应用。

参考文献

- [1] 谭凯丽,金环,张晓琳. 乌司他丁的临床应用[J]. 中国药物与临床, 2010, 10(2): 186-187.
- [2] JU M J, HE H Y, CHEN S, et al. Ulinastatin ameliorates LPS-induced pulmonary inflammation and injury by blocking the MAPK/NF- κ B signaling pathways in rats[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(4): 3347-3354.
- [3] XIE X F, LI T C, YUAN H F. Protective effects of ulinastatin on oxidative stress and inflammation of rat-derived cardiomyocytes H9c2[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(11): 7094-7103.
- [4] MENG L Y, WU Z H, ZHANG H K. Effect of ulinastatin combined with octreotide on serum endothelin, endotoxin levels and immune function in acute pancreatitis[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2019, 29(1): 90-92.
- [5] ZHAO P, ZHANG L, GAO L F, et al. Ulinastatin attenuates lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction by inhibiting inflammation and regulating autophagy[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(2): 1064-1072.
- [6] PANG X Y, FANG C C, CHEN Y Y, et al. Effects of ulinastatin on perioperative inflammatory response and pulmonary function in cardiopulmonary bypass patients[J]. Am J Ther, 2016, 23(6): e1680-e1689.
- [7] 陶广华,张随随,朱玲钰,等. 乌司他丁的药理作用机制及临床应用进展[J]. 中国药房, 2017, 28(35): 5020-5023.
- [8] SONG Y K, MIAO S X, LI Y X I, et al. Ulinastatin attenuates liver injury and inflammation in a cecal ligation and puncture induced sepsis mouse model[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(1): 417-424.
- [9] MAO X F, YANG Z W. Current usage status of somatostatin and its analogs and trypsin inhibitors: a real-world study of 34,654 Chinese adult patients with acute pancreatitis[J]. Ann Palliat Med, 2021, 10(2): 1325-1335.
- [10] 山东省药学会循证药学专业委员会. 山东省超药品说明书用药专家共识(2021年版)[J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(6): 9-40.
- [11] KARNAD D R, BHADADE R, VERMA P K, et al. Intravenous administration of ulinastatin (human urinary trypsin inhibitor) in severe sepsis: a multicenter randomized controlled study[J]. Intensive Care Med, 2014, 40(6): 830-838.
- [12] LENG Y X, YANG S G, SONG Y H, et al. Ulinastatin for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. World J Crit Care Med, 2014, 3(1): 34-41.

(下转第 1520 页)