

· 论 著 ·

某院肠内营养与其他药物合用的现状及分析

岳慧杰¹, 万瑶瑶², 陶瑛瑛¹

[摘要] 目的 分析讨论某院肠内营养(EN)与其他药物合用的现状,分析可能发生的相互作用及不合理现象,促进临床合理用药。方法 采用回顾性病例分析法,对 2014 年 10-12 月使用肠内营养制剂的患者,记录同时使用的其他药物进行分析。结果 有 525 例患者使用肠内营养时同时使用其他药物,其中使用最多的科室为普通外科、消化内科及肾脏病科,合并用药的患者最多同时使用 24 种其他药物,合并使用 3 种以上药物的患者占 33.42%。合并用药中以普通片剂最多,以胃肠道用药最多。结论 EN 与其他药物会发生物理学、药剂学、药动学、药理学等方面的相互作用,导致喂养管堵塞、血药浓度下降、药物与营养物质的物理学等方面改变而影响药效。临床药师应当运用相关药学知识,协助医师制定合理治疗方案,促进临床合理用药。

[关键词] 肠内营养;药物-营养物质相互作用;临床合理用药

[中图分类号] R151 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2016.02.016

Current situation and analysis of the combination of enteral nutrition and other drugs

YUE Hui-jie¹, WAN Yao-yao², TAO Ying-ying¹. 1. Department of Pharmacy, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, PLA, Nanjing, Jiangsu 210002, China; 2. China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu 210009, China

[Abstract] Objective To analyze the current situation of EN and other drugs in our hospital, and to discuss the possible interaction and unreasonable phenomenon. Methods A retrospective case analysis was performed on patients with enteral nutrition preparation from October to December in 2014. Results There were 525 cases patients with enteral nutrition and other drugs, which were most used in general surgery, gastroenterology and kidney diseases. The patients using EN combined with more than 3 other drugs accounted for 33.42%, of which the most was 24 drugs. Tablet was the most common dosage form, and the drugs were mostly used for gastrointestinal tract. Conclusion The interaction between EN and other drugs will be complex, included physics, pharmaceuticals, pharmacology, pharmacokinetics. It can block the feeding pipe, decrease the concentration of drug in blood and affect the efficacy of the drugs and nutrients. Clinical pharmacists should use the relevant knowledge to help doctors promote clinical rational drug use.

[Key words] enteral nutrition; drug-nutrient interactions; proper clinical application

肠内营养(enteral nutrition, EN)自 1858 年 Busch 首次报道以来已有 100 余年的历史^[1]。肠内营养与肠外营养(parenteral nutrition)作为临床营养支持治疗的重要途径,通过消化道以内或以外各途径及方式为患者提供机体所需的各种营养物质,以达到维持氮平衡,保持瘦肉体,维护细胞代谢,改善与修复组织器官的结构,调整生理功能,促进患者康复的目的,在预防与纠正营养不良,提高对治疗的耐受性,减少并发症,促进疾病恢复,改善预后等方面起重要作用^[2-3]。

营养制剂研究的发展使肠内营养支持逐渐成为

主要的营养支持方式,肠内营养制剂的使用越来越多^[4]。随着接受各种方式 EN 患者的增加,药物与肠道营养成分以及给药方法之间可能存在的相互影响受到重视。喂食管堵塞、药物吸收不充分或营养储备不足时,药物-营养物质相互作用(drug-nutrients interaction, DNI)有可能会使治疗结果反转。DNI 是药物与 1 种或多种营养物质之间产生的物理、化学、生理或病理生理关系,即营养物质会对药物产生药效学、药剂学和药动学等方面的影响^[5]。

通常临床医师在治疗疾病的过程中,特别关注的是药物相互作用,而常常忽略 DNI。在临床应用中,使用药物的是患者,而需要使用营养品的多数也是患有疾病的人,所以营养物质与药物的相互作用的机会也越来越多,DNI 是非常普遍的现象。关注 DNI,了解其特点以及可能产生的结果,对如何正确使用药物,取得更好的治疗效果具有重要意义。本研究对我院肠内营养与药物联合使用情况进行

基金项目:南京军区南京总医院青年基金课题(2012059)

作者单位:1.210002 江苏南京,南京军区南京总医院药品科;2.210009 江苏南京,中国药科大学药学部

通讯作者:陶瑛瑛,E-mail:taoyingying7666@163.com

引用格式:岳慧杰,万瑶瑶,陶瑛瑛.某院肠内营养与其他药物合用的现状及分析[J].东南国防医药,2016,18(2):160-164.

汇总与分析,以便更好地指导临床用药。

1 材料与方法

1.1 材料 收集我院 2014 年 10-12 月同一途径同时应用肠内营养和其他药物(以下简称联合用药)的患者共 525 例,其中男 333 例,女 192 例;年龄 21~83 岁,平均 52 岁。10 月份 186 例,11 月份 132 例,12 月份 207 例。

1.2 方法 采用回顾性病例分析法,收集相关患者所在科室、使用药物的种类以及剂型、使用肠内营养的品种等相关信息,进行整理分析联合用药的现状及其不合理现象。

2 结 果

2.1 涉及的科室 从表 1 可见,普通外科、消化内科及肾脏病科的相关病例数分别占有所有相关病例数的 33.14%、16.19%、11.81%。这些排名靠前的科室多有 ICU 病房,重症患者不可避免存在联合用药现象。

2.2 涉及的药物 所有涉及的药物与肠内营养制剂均以鼻饲或口服同一途径输注,以鼻饲、口服途径进入人体。所涉及的药物剂型分别见表 2 和表 3,以鼻饲、口服途径进入人体应用例次排序前 20 位的药物分别见表 4 和表 5,合用药物种类数前 10 名与肠内营养合用次数的关系见表 6。

表 1 相关病例数排名前 10 名的科室(n=525)

科室	肠内营养制剂	相关病例数[n(%)]
普通外科	安素、百普力、能全素、能全力、瑞代软、瑞能、瑞素软	174(33.14)
消化内科	安素、能全素、能全力、TPF-DM、TP-MCT	85(16.19)
肾脏病科	安素、能全素、能全力、百普力、TP-MCT	62(11.81)
心胸外科	安素、百普力、TP-MCT、能全力、TPF-FOS、瑞代软	49(9.33)
急诊科	百普力、瑞能、能全力、TPF-FOS、瑞代软	32(6.09)
神经内科	TPF-DM、能全力、瑞代软	28(5.33)
呼吸内科	安素、能全素、TPF-FOS、瑞代软	23(4.38)
神经外科	能全力、瑞素软、TPF-FOS、TPF-DM、TP-MCT	22(4.19)
肿瘤内科	安素、百普力、能全力、能全素	13(2.48)
高压氧科	安素、百普力、TPF-FOS、瑞高	12(2.29)

表 2 以鼻饲途径进入人体所涉及的药物剂型统计

剂型	药品名称	药物品种数	应用次数
普通片剂	莫沙必利片、伊托必利片、多潘立酮片、保肾片、美托洛尔片、氯吡格雷片、呋塞米片、氨氯地平片等	58	330
液体制剂	水解蛋白口服液、乳果糖口服液、氯化钾口服液、硫酸镁口服液、磷酸钠盐口服液、复方甘草口服溶液等	12	186
包衣片	阿托伐他汀钙片、奥氮平片、甲钴胺片、琥珀酸亚铁片、消炎利胆片、硝苯地平片等	36	109
胶囊	百令胶囊、兰索拉唑胶囊、双歧杆菌活菌胶囊、熊去氧胆酸胶囊、洛哌丁胺胶囊等	23	93
肠溶制剂	艾普拉唑肠溶片、奥美拉唑肠溶片、甘草酸二铵肠溶胶囊、枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊、泮托拉唑肠溶胶囊、胰酶肠溶胶囊等	6	70
粉剂	蒙脱石粉剂、谷氨酰胺粉	2	65
注射剂	氯化钾注射剂、甘露醇注射剂、葡萄糖酸钙注射剂等	3	59
控缓释制剂	丙戊酸缓释制剂、单硝异山梨酯缓释片、氯化钾缓释片、美托洛尔缓释片、坦索罗辛缓释胶囊、硝苯地平缓释片	6	45
颗粒剂	小柴胡颗粒、感冒清热颗粒剂、匹多莫德颗粒剂、聚苯乙烯磺酸钙颗粒剂	4	13
分散片	格拉司琼分散片	1	2
散剂	复方聚乙二醇电解质散	1	2
合剂	胃蛋白酶合剂	1	1
合计		150	975

表 3 以口服途径进入人体的药物剂型统计

剂型	药品名称	药品品种数	应用次数
普通片剂	美沙拉嗪片、强的松片、莫沙必利片、呋塞米片、铝碳酸镁片、埃索美拉唑片、阿司匹林片、氨氯地平片等	45	262
胶囊	百令胶囊、复方谷氨酰胺胶囊、塞来昔布胶囊、双歧杆菌活菌胶囊、替吉奥胶囊等	33	148
肠溶制剂	标准桃金娘油肠溶胶囊、枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊、雷贝拉唑肠溶胶囊、胰酶肠溶胶囊等	5	90
包衣片	阿托伐他汀钙片、复方 α 酮酸片、二甲双胍片、莫西沙星片、曲美他嗪片、唑吡坦片等	25	84
液体制剂	回生口服液、复方甘草口服溶液、磷酸钠盐口服液、硫酸镁口服液、乳果糖口服液、水解蛋白口服液等	17	73
缓释制剂	丙戊酸钠缓释片、单硝异山梨酯缓释片、氯化钾缓释片、美沙拉嗪缓释颗粒剂、硝苯地平缓释片等	9	37
粉剂	谷氨酰胺粉、蒙脱石粉剂	2	15
丸剂	健肾丸、麻仁丸、益肾丸、速效救心丸等	5	15
颗粒剂	参芪十一味颗粒剂、感冒清热颗粒剂、清咽颗粒剂、胃乐舒颗粒剂、小柴胡颗粒	5	11
咀嚼片	碳酸钙维生素 D3 咀嚼片	1	8
分散片	格拉司琼分散片、吗替麦考酚酯分散片、头孢地尼分散片	3	3
泡腾片	乙酰半胱氨酸泡腾片	1	3
散剂	锡类散	1	1
合计		158	755

表 4 药物经鼻饲进入人体应用次数排名前 20 名的药物

药品名称	应用次数
氯化钾口服液	59
莫沙必利片	57
双歧杆菌活菌胶囊	53
乳果糖口服液	50
水解蛋白口服液	36
谷氨酰胺粉	32
蒙脱石粉剂	30
胰酶肠溶胶囊	30
保肾片	29
丙戊酸钠缓释片	25
氯化钠注射剂	23
多潘立酮片	20
硫酸镁口服液	17
泮托拉唑肠溶胶囊	16
美托洛尔片	16
葡萄糖氯化钠注射液	12
硝苯地平片	12
伊托必利片	12
比索洛尔片	11
呋塞米片	11

表 5 以口服进入人体应用次数排名前 20 名的药物

药品名称	应用次数
复方谷氨酰胺胶囊	35
美沙拉嗪片	35
双歧杆菌活菌胶囊	35
枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊	33
乳果糖口服液	24
泮托拉唑肠溶胶囊	17
强的松片	17
莫沙必利片	15
呋塞米片	13
氯化钾缓释片	13
蒙脱石粉剂	13
雷贝拉唑肠溶胶囊	12
铝碳酸镁片	11
塞来昔布胶囊	11
胰酶肠溶胶囊	11
阿托伐他汀钙片	9
埃索美拉唑片	9
氯化钾口服液	9
曲美他嗪片	9
碳酸钙维生素 D3 咀嚼片	8
蒙脱石粉剂	13

表 6 合用药物种类数前 10 名与肠内营养合用次数关系

合用药物的种类数	与肠内营养合用次数 (n=808)
1	285
2	158
3	95
4	31
5	57
6	40
7	26
8	15
9	48
11	11

3 讨论

营养的重要性早为人们所熟知,无论在传统医学与现代医学中都十分强调营养的作用,但住院患者中仍有 30%~50%属营养不良^[6]。随着临床营养支持的方法迅速发展,有关机体正常或疾病时代谢研究的深入,把肠内营养作为营养供给的首选途径,已经成为临床医师的共识,在外科、消化内科等科室临床肠内营养更是得到广泛的应用,这与我院实际使用情况相符。

收集的数据中,所有病例与其他肠内营养合用的总次数为 808,1、2、3 种药物同时和肠内营养合用频率分别为 35.27%、19.55%、11.76%,同时应用药物品种最多达到 24 种。虽然 1~3 种药物同时和肠内营养合用者占 66.58%,但是我们也应该重视多种药物与肠内营养同时使用的相互作用以及药物之间的相互作用。

从表 2、表 3 可以看出,经鼻饲所涉及的药物剂型中,普通片剂、液体制剂、包衣片分别占经鼻饲所有药物应用次数的 33.85%、19.08%、11.18%;经口服所涉及的药物剂型中,普通片剂、胶囊、肠溶制剂分别占经口服所有药物应用次数的 34.70%、19.60%、11.92%。虽然经鼻饲的肠溶制剂和缓释制剂占 7.18%、4.62%,但是也应该引起重视。药物经鼻饲多需要碾碎。而当药物剂型的改变导致药效的降低或毒副作用的增加就意味着发生了药剂学作用。如:①肠溶衣用于防治胃酸侵蚀以保证药物在小肠内更高的 pH 环境中溶解。一般药物对酸敏感,对黏膜或胃有刺激,在牙齿或黏膜上存留,或药物与酸反应可产生毒性代谢物质等情况下,采用肠溶衣制剂。被压碎后进入人体,由于去掉保护膜就会暴露在胃酸中对机体产生刺激、毒副反应,若使用鼻胃管就会增加胃的刺激,或者药效下降,如泮托拉唑肠溶胶囊。若将药物直接运送到空肠,就不

需要肠溶衣,但是粉碎肠溶衣后,其碎片加水容易成团,堵塞喂食管。②缓控释制剂,压碎或溶解缓控释药物使其立即释放,毒副作用会增加,对病情的控制也会不稳定,如氯化钾缓释片。

此外某些剂型对药物和小肠营养配方的物理相互作用有影响。大部分报道引起物理改变的剂型有糖浆剂、酞剂及油性液体制剂,主要改变包括乳状凝结、结团、胶状凝结、乳剂分离、沉淀、黏稠度的改变等。体外试验研究了不同药物赋形剂(水、简单糖浆剂、9%乙醇酞剂、25%乙醇酞剂) pH 的影响,将 pH 缓冲至 2.0、7.0 或 11.0,配方内的物质只含有单一的蛋白质(酪蛋白酸盐、大豆、乳清),结果表明糖浆剂在酸性和中性下均有影响,而酞剂只在酸性条件下会导致不良物理改变^[7]。这说明无论是由于药物还是 pH,糖浆剂在通过喂养管给药时需小心使用,适当冲洗喂食管或在允许的情况下可以口服给药,避免两者物理性接触。

药物的吸收环境对药代动力学相互作用和最终作用于人体都有很大的影响。如高脂肪营养物质会使得胃排空速率下降,增加维生素 B₂、B₁₂,卡马西平、螺内酯等溶解度,增加吸收程度;增加对酸不稳定药物(如地高辛、奥美拉唑等)的破坏,降低生物利用度。

作者根据文献将药物与营养物质之间可能发生的相互作用加以总结^[8],并拟出相应解决方法见表 7。

其实对于通过喂养管连续给予营养物质的患者,中止给予营养物质的时间是很难确定的,可以是 1 h,也可能更长时间。时间过长会导致患者接受营养不足,长此以往就可能引起营养不良并伴随有药物应答反应的改变,是病理生理作用。建议在给予特殊药物的前后,将喂食管保持一段空管时间。本次数据整理并分析的药物如华法林、丙戊酸钠,应在给药前后 2 h 内暂停肠内营养 1 h,并在给药前后分别用 30~50 mL 注射用水冲洗管路^[9-10]。某些药物(如多潘立酮片、胰酶肠溶胶囊)需餐前使用,严重感染使用氧氟沙星前后都必须保证管道通畅,这样考虑到了小肠营养配方运输不足和药物吸收不足两方面的潜在可能。由于患者在使用 EN 时采用持续泵入肠内营养,临床操作中很难实现上述给药操作^[11]。

当 DNI 出现而未得到恰当地处理时,有效药物浓度范围很小的药物很可能会对患者造成伤害。药物与 EN 合用的安全性尚未引起医护人员的注意。对典型的有效药物浓度范围很小的药物,我们应该对其进行血药浓度监测,并要时刻考虑到他们的药代动力学相互作用,如卡马西平、地高辛、茶碱等与 EN 合

表 7 相互作用及解决方法

相互作用类型	相互作用原理	涉及的药物品种	可能的相互作用结果	解决办法
物理作用	当药物与肠内营养制剂混合使用时,其黏稠度导致治疗效果改变	乳果糖口服液、水解蛋白口服液等	堵塞喂养管	药物用温开水或果汁稀释后再使用
	药物剂型不适当地改变以致药物穿过喂食管造成不正确的用药途径,药物毒性或胃肠道刺激	胰酶肠溶胶囊、泮托拉唑肠溶胶囊等	由于去掉了保护膜就会暴露在胃酸中或对机体产生刺激、毒副反应	改变给药途径或采用鼻-空肠管,将药物直接运送到空肠,喂食管必须先用酸性果汁冲洗,再用水冲洗
药剂作用	薄膜衣碾碎容易黏附管壁	比索洛尔片等	容易成团,堵塞喂养管	给药前适当处理制剂,给药完成后冲洗喂养管
	破坏原有制剂或缓释制剂结构	丙戊酸钠缓释片、氯化钾缓释片、美托洛尔缓释片等	出现开始阶段“过量”而若干小时后药物失去活性,药效持续时间减少;毒副作用增加,对病情控制不稳定	改变给药途径或药物剂型;若药物包被在硬胶囊里,那么可以将药物从外囊中取出选择合适内径和远端端口喂食管给药
药动学作用	药物影响 EN 吸收	氯化钾缓释片、乳果糖口服液等	前者抑制肠道对维生素 B12 的吸收,后者降低肠道 pH,影响肠道对碳水化合物、蛋白质、脂肪等的吸收	给药前后建议将喂食管保持一段时间空管,同时 EN 后及时冲洗喂养管,避免同时应用 EN 和上述药物
药理学作用	EN 中较高浓度维生素 K 干扰药物的作用机制	华法林片 ^[9-10]	抗凝作用减弱	给药前后喂食管空管至少 1 h

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)。

考虑药物与肠内营养的相互作用,总的用药原则为:尽可能优先选择液体药物,尽可能以鼻胃管替代十二指肠管,尽量避免粉碎药物胶囊、前体药物或者缓控释制剂,尽可能单独给药,弹丸式给药,不要用营养药溶解药物,黏稠或高渗的溶液用 60~90 mL 水稀释,在鼻饲管里打药前后都以 30 mL 等渗盐水冲洗鼻饲管^[12]。

肠内营养制剂的使用越来越多,药物与肠内营养制剂同时使用的情况越来越频繁,相互之间的作用越来越需要大家重视。因此多学科的合作,如临床药师应当运用相关药学知识^[13],协助医师制定合理治疗方案,才能更好地促进临床合理用药^[14-15]。

【参考文献】

[1] 王秀荣,马恩陵,雷芙蓉,等.临床营养用药专题研讨会报道:肠内营养制剂的分类及其依据[J].中国临床营养杂志,2003,11(2):153.
[2] 中华医学会.临床诊疗指南:肠外肠内营养学分册[M].北京:人民卫生出版社,2009:35.
[3] 黄海球,许建衡.肠内营养的研究进展[J].广西医科大学学报,2005,22(1):147-149.
[4] 陈佳捷,倪玲,包斌,等.肠内营养的研究进展及临床应用[R].食品工业科技,2013,34(2):382-386.

[5] 徐彦贵,卜一珊,张伟彦.重症监护患者口服药物与肠内营养物质的相互作用[J].中国临床药杂志,2011,20(1):35-38.
[6] 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.
[7] Rollins CJ. Tube feeding formula and medication characteristics contributing to undesirable interactions [J]. J Parenter Enteral Nutr, 1999, 21: S13.
[8] 黎介寿.肠内营养——外科临床营养支持的首选途径[J].中国实用外科杂志,2003,23(2):66-67.
[9] Penrod LE, Allen JB, Cabacungan LR. Warfarin resistance and enteral feedings: 2 case reports and a supporting in vitro study [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2001,82(9):1270-1271.
[10] Klang M, Graham D, McLymont V. Warfarin bioavailability with feeding tubes and enteral formula [J]. J Parenter Enteral Nutr. 2010, 34(3):300-304.
[11] 睦玉霞,黄旭慧,庄捷.重症监护病房口服药物与肠内营养剂相互作用调查分析[J].中国药房,2013,24(38):3580-3582.
[12] Heldt T, Loss SH. Drug-nutrient interactions in the intensive care unit: literature review and current recommendations [J]. Rev Bras Ter Intensiva, 2013, 25(2):162-167.
[13] 费燕,林雪玉,陈尚瑜.神经科肠内营养支持治疗的药学监护[J].东南国防医药,2014,16(4):404-406.
[14] Ferreira Silva R, Rita Carvalho Garbi Novaes M. Interactions between drugs and drug-nutrient in enteral nutrition: a review based on evidences [J]. Nutr Hosp, 2014, 30(3):514-518.
[15] 吴勤研,岳慧杰,吴锐,等.南京军区南京总医院肠外营养制剂使用的合理性分析[J].医学研究生学报,2014,27(8):851-853.

(收稿日期:2015-10-22;修回日期:2015-11-27)
(本文编辑:齐名;英文编辑:王建东)