

北京医院老年患者质子泵抑制剂与氯吡格雷合用情况调查分析

朱愿超, 梁良, 赵紫楠, 张亚同, 陈岷, 赵明

(北京医院 国家老年医学中心 药学部, 北京 100730)

【摘要】 目的: 调查并评价北京医院老年患者氯吡格雷与质子泵抑制剂合用现状。**方法:** 检索北京医院治疗药物监测系统, 查阅2012年1月至2016年12月的合用氯吡格雷和质子泵抑制剂的老年住院患者(≥ 65 岁), 对病例进行系统的回顾性分析, 并对调查结果进行统计分析。**结果:** 共纳入患者6 376例, 其中男性3 619例(56.8%), 女性2 757例(43.2%); 平均年龄(77.2 ± 6.8)岁。患者分布在33个科室, 主要集中在心血管科(包括心内科, 心外科和心血管重症监护室), 占49.5%。氯吡格雷与5种质子泵抑制剂均有联用, 合用例数排序为艾司奥美拉唑>泮托拉唑>奥美拉唑>兰索拉唑>雷贝拉唑; 合理联用的总比例为39.2%。**结论:** 尽管北京医院老年患者氯吡格雷与质子泵抑制剂合理联用的比例呈上升趋势, 但总合理联用率仍偏低, 且各科室差异较大, 需要进一步规范。

【关键词】 质子泵抑制剂; 氯吡格雷; 药物相互作用; 老年人

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)07-0026-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.07.006

Investigation and analysis of situation of combination of clopidogrel and proton pump inhibitors in elderly patients in Beijing Hospital

ZHU Yuan-chao, LIANG Liang, ZHAO Zi-nan, ZHANG Ya-tong, CHEN Di, ZHAO Ming

(Department of Pharmacy, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Objective: To investigate and analyze the situation of combination of clopidogrel and proton pump inhibitors (PPIs) in elderly patients in Beijing Hospital. **Methods:** The PASS system of Beijing Hospital was retrieved for the medical records of elderly patients who used clopidogrel and PPIs simultaneously from January 2012 to December 2016. A retrospective analysis was conducted. **Results:** A total of 6 376 patients were enrolled, including 3 619 males (56.8%) and 2 757 females (43.2%) with an average age of (77.2 ± 6.8) years. The patients spread in 33 departments, mainly in the cardiovascular department (including cardiology, cardiac surgery and CCU), accounting for 49.5%. Clopidogrel was used in combination with five PPIs, the case numbers of which were sorted as esomeprazole> pantoprazole> omeprazole > lansoprazole > rabeprazole; the percentages of rational use was 39.2%. **Conclusion:** Although the rate of rational use of combination of clopidogrel and proton pump inhibitors is on the rise in elderly patients in Beijing Hospital, it is still low and there is big difference among different departments. Further remediation should be taken.

【Key words】 proton pump inhibitor; clopidogrel; drug interaction; elderly patient

冠心病是我国老年人群的常见病, 使用抗血小板药物是改善预后的重要措施。目前, 氯吡格雷是最常用的抗血小板治疗药物之一, 但是长期使用会增加发生消化道事件的风险, 尤其是老年人由于本身各器官功能减退, 发生风险事件概率增加^[1-2]。2008年美国心脏病学院基金会/美国胃肠病学会发布指南建议对接受双重抗血小板治疗的患者给予质

子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) 以降低胃肠道并发症的风险^[3]。但是氯吡格雷与PPI同时应用可能会发生相互作用影响氯吡格雷的疗效^[4-5]。根据目前的研究资料和相关推荐, 使用氯吡格雷的患者若必须使用PPI, 应考虑使用不会产生明显相互作用的PPI, 如泮托拉唑、兰索拉唑或雷贝拉唑, 避免使用奥美拉唑和埃索美拉唑^[6-8]。

【收稿日期】 2017-05-31

【基金项目】 药物基因组学技术指导的老年患者个体化精准用药研究 (中央保健局课题, W2016ZD01)

【作者简介】 朱愿超, 女, 硕士, 药师; 研究方向: 临床合理用药、老年病药物治疗; Tel: (010)85133621; E-mail: yc4155@163.com

目前,未查到有关于老年患者氯吡格雷和PPI合用情况的调查研究。本文对2012年1月至2016年12月北京医院老年住院患者氯吡格雷和PPI联合应用情况进行回顾性调查分析,对用药合理性进行评价,为促进这两类药物在老年患者中的合理联用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

通过检索北京医院PASS监测系统,查阅2012年1月至2016年12月的联合使用氯吡格雷和PPI的住院老年患者(≥ 65 岁),对病例进行回顾性调查。对患者的一般情况、科室用药分布、合理用药等情况进行统计分析。

1.2 统计学方法

采用SPSS 23.0统计学软件对数据进行处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般结果

本次调查共纳入患者6 376例,其中男性3 619例(56.8%),女性2 757例(43.2%),男女比例为1.3:1;全院所有合用氯吡格雷和PPI的患者共8 840例次,老年患者占72.1%;年龄65~102岁,平均(77.2 ± 6.8)岁,具体年龄段分布见表1;住院时间1~1 081 d,平均(22.0 ± 38.4)d;患者共分布在33个科室(前10名科室用药例数及

表1 氯吡格雷和PPI合用的老年患者年龄分布

年龄段(岁)	例数
65~74	2 236
75~84	3 152
85~94	952
≥ 95	36

比例见表2),主要集中在心血管科[包括心内科、心外科和心血管重症监护室(coronary care unit, CCU)],占49.5%。

2.2 老年患者氯吡格雷与5种PPI的具体合用情况

北京医院共有PPI 5种,分别为奥美拉唑、艾司奥美拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、兰索拉唑,这5种药物均有和氯吡格雷合用的情况。2012—2016年间,与氯吡格雷合用最多的PPI为艾司奥美拉唑(35.7%),其次为奥美拉唑(25.1%)、泮托拉唑(25.0%),雷贝拉唑和兰索拉唑的使用相对较少,具体见表3。奥美拉唑、艾司奥美拉唑每年的用量基本保持稳定;泮托拉唑的用量呈逐年增长趋势,2015年增幅较大;雷贝拉唑2012—2015年用量很少,2016年用量大幅增长;而兰索拉唑用量自2015年明显下降。

2.3 老年患者氯吡格雷与PPI合用的合理性和普遍性情况

奥美拉唑和艾司奥美拉唑可降低氯吡格雷药效,不应该合用,而泮托拉唑、雷贝拉唑、兰索拉唑可以和氯吡格雷同时应用。据此,将氯吡格雷和PPI的合用分为合理联用和不合理联用,按年份进行统计(表4),可见合理合用率有增加的趋势($\chi^2=69.62, P < 0.01$)。

表2 前10名的科室的合并用药例数和比例

排名	科室	患者数	百分比(%)
1	心血管内科	2 197	34.50
2	急诊科	1 013	15.90
3	心血管外科	511	8.00
4	CCU	446	7.00
5	神经外科	399	6.30
6	神经内科	370	5.80
7	呼吸内科	258	4.00
8	消化内科	133	2.10
9	老年医学科	114	1.80
10	肾内科	109	1.70

表3 不同年份老年患者氯吡格雷与5种PPI的合用情况[n(%)]

PPI种类	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	合计
奥美拉唑	253 (33.7)	341 (28.6)	344 (25.9)	301 (21.0)	361 (21.6)	1 600 (25.10)
艾司奥美拉唑	271 (36.1)	491 (41.2)	482 (36.3)	573 (40.0)	462 (27.6)	2 279 (35.70)
泮托拉唑	75 (10.0)	133 (11.1)	330 (24.8)	506 (35.3)	553 (33.0)	1 597 (25.00)
雷贝拉唑	16 (2.1)	16 (1.3)	22 (16.6)	16 (1.1)	279 (16.7)	349 (5.50)
兰索拉唑	135 (18.0)	212 (17.8)	150 (11.3)	35 (2.4)	19 (1.1)	551 (8.60)
总例数	750 (100.0)	1 193 (100.0)	1 328 (100.0)	1 431 (100.0)	1 674 (100.0)	6 376 (100.00)

为了解老年患者中这两种药联用的普遍性,我们同时统计了全院所有使用氯吡格雷的老年患者数,发现联用PPI的患者数所占的比例有增加的趋势($\chi^2=49.81$, $P<0.01$),见表4。

表4 不同年份老年患者氯吡格雷与PPI合用的合理性和普遍性情况[n(%)]

项目	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	合计
合理合用	226 (30.1)	361 (30.3)	502 (37.8)	557 (38.9)	851 (50.8)	2 497 (39.2)
不合理合用	524 (69.9)	832 (69.7)	826 (62.2)	874 (61.1)	823 (49.2)	3 879 (60.8)
联用普遍性	1 924 (39.0)	2 527 (47.2)	2 762 (48.1)	2 733 (52.4)	3 025 (55.3)	12 971 (49.2)

2.4 各科室合并用药合理性情况

为比较各个科室老年患者氯吡格雷和PPI合用的合理性情况,我们统计了前5名科室的合理性使用情况(表5)。可见各科室的使用合理性有较大差异,同一科室不同年份的合理联用率也有很大差异。在3个心血管科室中:心血管内科的合理联用比例在2016年提升至62.0%,而之前波动在17.2%~38.2%;CCU的合理联用比例最高,2016年达到72.9%,之前波动在31.3%~59.3%;而心外科合理联用比例呈逐年下降趋势,由2012年的77.8%降至2016年的16.0%。神经外科的合理性联用自2015年有大幅提升,2015年和2016年分别为87.1%、85.4%,之前波动在17.8%~34.8%。而急诊科的合理合用比例看不出明显变化趋势。

表5 不同年份各科室老年患者氯吡格雷与PPI联用的合理性比例(%)

科室	2012年	2013年	2014年	2015年	2016年	合计
心血管内科	25.1 (61/243)	17.2 (67/389)	38.2 (182/477)	36.2 (209/578)	62.0 (316/510)	37.3 (835/2 197)
急诊科	37.3 (38/102)	52.2 (96/184)	33.2 (69/208)	44.6 (107/240)	47.7 (133/279)	43.7 (443/1 013)
心外科	77.8 (70/90)	78.9 (71/90)	68.5 (89/130)	20.8 (21/101)	16.0 (19/119)	50.9 (270/530)
CCU	31.3 (20/64)	56.0 (51/91)	59.3 (51/86)	58.6 (58/99)	72.9 (94/129)	58.4 (274/469)
神经外科	20.7 (12/58)	17.8 (16/90)	34.8 (32/92)	87.1 (61/70)	85.4 (76/89)	46.0 (197/399)

3 讨论

氯吡格雷是一种无活性的药物前体,CYP3A4、CYP2C19、CYP1A2、CYP2C9等都参与氯吡格雷代谢过程,其中CYP2C19和CYP3A4是氯吡格雷生物活性转化的主要代谢酶,两者的活性对氯吡格雷生物活性转化过程起决定性作用。氯吡格雷活化后发挥抗血小板聚集作用^[9-10]。PPI也同样主要通过CYP2C19和CYP3A4等代谢,与氯吡格雷发生竞争抑制,影响彼此的疗效。由于不同PPI对CYP2C19的竞争性抑制作用存在差异,PPI与氯吡格雷发生相互作用的情况均不同,也存在很多争议^[7, 11-12]。根据《老年人质子泵抑制剂合理应用专家共识》及目前的研究资料,一般认为:奥美拉唑和艾司奥美拉唑对氯吡格雷疗效的影响较大,应避免合用;而泮托拉唑和雷贝拉唑对氯吡格雷疗效的影响较小,可作为合并用药时的首选;兰索拉唑对氯吡格雷的影响目前存在争议,根据FDA最近更新的说明书,兰索拉唑对氯吡格雷临床疗效无影响^[7, 13-16]。

一般来说,老年人往往合并多种疾病且经常多重用药,合并用药的几率较大。本次研究的数据也验证了这一点,老年患者占氯吡格雷和PPI合用的所有患者的72.1%。从这几年的合用情况看,2012年5种PPI合用例数的排序为艾司奥美拉唑>奥美拉唑>兰索拉唑>泮托拉唑>雷贝拉唑;2016年合用例数的排序为泮托拉唑>艾司奥美拉唑>奥美拉唑>雷贝拉唑>兰索拉唑;2012—2016年的总合用例数排序为艾司奥美拉唑>奥美拉唑>泮托拉唑>兰索拉唑>雷贝拉唑。5年期间泮托拉唑的使用有较大增幅,符合目前的指南推荐,但奥美拉唑和艾司奥美拉唑的用量依然很大,需要加强整治。

总体上看,北京医院老年患者氯吡格雷和PPI的合理合用率有增加的趋势,由2012年的30.1%升高至2016年的50.8%,但合理比例依然不高,且不同科室的合用合理性差别较大。分析原因,很多医生对药物相互作用不了解,往往根据用药习惯选择PPI的种类。临床药师曾在心内科对该药物相互作用进行宣教,心内科2016年的合理合用率有比较明显的提高,而其他科室的合理合用率则参差不齐,尤其是心外科的合理使用率出现了下降的情况。因此,需要面对临床科室进行大规模的用药宣

传和干预。我们临床药师可通过医嘱审核、临床查房、药讯宣传、处方医嘱点评、合理用药宣教等方法对氯吡格雷和 PPI 的合理应用进行干预。

4 结论

综上所述,北京医院老年患者氯吡格雷和 PPI 合用的合理率不高,且各科室之间差别较大,需要进行用药规范。临床药师可通过医嘱审核、临床查房、药讯宣传、处方医嘱点评、合理用药宣教等方法对氯吡格雷和 PPI 的合理应用进行干预。

【参考文献】

- [1] Keach J W, Yeh R W, Maddox T M. Dual antiplatelet therapy in patients with stable is chemic heart disease[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2016, 18(1): 5.
- [2] Masclee G M, Sturkenboom M C, Kuipers E J, et al. A benefit-risk assessment of the use of proton pump inhibitors in the elderly[J]. *Drugs Aging*, 2014, 31(4): 263-282.
- [3] Bhatt D L, Scheiman J, Abraham N S, et al. 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 clinical expert consensus documents[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52(18): 1502-1517.
- [4] Ho P M, Maddox T M, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome[J]. *JAMA*, 2009, 301(9): 937-944.
- [5] Melloni C, Washam J B, Jone W S, et al. Conflicting results between randomized trials and observational studies on the impact of proton pump inhibitors on cardiovascular events when coadministered with dual antiplatelet therapy: systematic review[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2015, 8(1): 47-55.
- [6] Banerjee S, Weideman R A, Weideman M W, et al. Effect of concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors after percutaneous coronary intervention[J]. *Am J Cardiol*, 2011, 107(6): 871-878.
- [7] Alkhatib A A, Elkhatab F A, Khatib O F, et al. Gastric acid reducing medications and clopidogrel: what are the latest FDA recommendations[J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105(5): 1211.
- [8] 国家食品药品监督管理总局. 警惕质子泵抑制剂的骨折、低镁血症风险以及与氯吡格雷的相互作用 [J]. *中国药房*, 2013, 24(5): 427.
- [9] Hulot J S, Collet J P, Silvain J, et al. Cardiovascular risk in clopidogrel-treated patients according to cytochrome P450 2C19*2 loss-of-function allele or proton pump inhibitor co-administration[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(2): 134-143.
- [10] Jiang X L, Samant S, Lesko L J, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2015, 54(2): 147-166.
- [11] Bhala N, Banerjee A. Combination therapy with clopidogrel and proton pump inhibitors[J]. *Lancet*, 2010, 375(9708):28-29.
- [12] Furtado R H, Giugliano R P, Strunz C M, et al. Drug Interaction between clopidogrel and ranitidine or omeprazole in stable coronary artery disease: a double-blind, double dummy, randomized study[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2016, 16(4): 275-284.
- [13] Wedemeyer R S, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update[J]. *Drug Saf*, 2014, 37(4): 201-211.
- [14] Choi Y J, Kim N, Jang I J, et al. Pantoprazole does not reduce the antiplatelet effect of clopidogrel: a randomized controlled trial in Korea[J]. *Gut Liver*, 2017, 11(4): 504-511.
- [15] 中华医学会老年医学分会. 老年人质子泵抑制剂合理应用专家共识 [J]. *中华老年病研究电子杂志*, 2015, 2(4): 1-5.
- [16] Zou D, Goh K L. East Asian perspective on the interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017, 32(6): 1152-1159.