

## 住院患者预防使用质子泵抑制剂的合理性评价

白荷荷, 聂晓静, 王金萍, 彭莉蓉\*

(西安市中心医院 药剂科, 西安 710003)

**【摘要】** 目的: 调查分析质子泵抑制剂的使用情况, 为临床合理预防使用质子泵抑制剂提供参考。方法: 利用 HIS 系统抽取西安市中心医院 2016 年使用质子泵抑制剂的住院患者病例, 分析其消耗情况; 每月抽取 100 份病例, 共 1 200 份, 评估预防使用质子泵抑制剂的风险因素, 评价用药合理性。结果: 注射用泮托拉唑的用药频度最大, 兰索拉唑粉针的使用金额最高; 1 200 份病例中, 不合理处方 694 例, 不合理率为 57.83%, 无指征预防用药的问题最为突出。结论: 预防性使用质子泵抑制剂的不合理现象较多, 需加强监管与干预, 保障患者用药安全、经济、有效。

**【关键词】** 质子泵抑制剂; 应激性溃疡; 合理用药; 住院患者

**【中图分类号】** R969.3

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2017)07-0030-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.07.007

## Rational evaluation of prophylactic application of proton pump inhibitors in hospitalized patients

BAI He-he, NIE Xiao-jing, WANG Jin-ping, PENG Li-rong\*

(Department of Pharmacy, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, China)

**【Abstract】** **Objective:** To investigate and analyze the application of proton pump inhibitors, so as to provide references for rational prevention application of PPIs in clinical practice. **Methods:** Clinical data of inpatients with the application of PPIs were collected by HIS system in Xi'an central hospital in 2016, to analyze of the consumption situation of PPIs. In addition 100 cases were selected per month, a total of 1 200 cases, to evaluate risk factors of the preventive application of PPIs and the rationality of drug use. **Results:** The DDDs of pantoprazole injection was the largest, the highest amount was lansoprazole injection. There were 694 cases of them (57.83%) were unreasonable use in selected 1 200 cases. No indication to preventive using PPI was the most prominent problem. **Conclusion:** There are many unreasonable phenomena in the use of PPIs, supervision and intervention should be strengthened to ensure the safety, economy and effectiveness when using PPIs.

**【Key words】** proton pump inhibitors; stress ulcers; rational use of drugs; inpatients

质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPIs) 通过不可逆地与胃黏膜壁细胞上的  $H^+-K^+-ATP$  酶结合, 聚集于强酸性分泌的小管中, 特异性抑制中枢和外周神经递质介导的胃酸分泌, 是目前治疗酸相关性疾病的主要药物。PPIs 具有起效快、抑酸作用强、持续时间长、毒性低等特点, 广泛应用于临床<sup>[1]</sup>。随着近年来 PPIs 用于预防应激性溃疡 (stress ulcer, SU) 的人群不断扩大, PPIs 使用量也呈现出逐年递增的趋势, 不合理应用情况也尤为凸显<sup>[2]</sup>。为促进西安市中心医院 (以下简称“该院”) PPIs 的合理使用, 规范 SU 的正确防治, 依据有关临床指南、

专家共识、参考文献及药品说明书等, 制定出该院预防使用 PPIs 的标准, 评价 PPIs 用药的合理性, 为临床合理用药提供参考。

### 1 资料与方法

#### 1.1 资料来源

利用该院 HIS 系统抽取 2016 年使用 PPIs 的住院患者病例, 共涉及 11 个科室, 包括心血管内科、消化科、血液科、肿瘤内科、神经内科、ICU、普外科、骨外科、心胸外科、神经外科、耳鼻喉头颈外科。根据 PPIs 的药品名称、规格、剂型、数量、

[收稿日期] 2017-05-31

[作者简介] 白荷荷, 女, 药师; 研究方向: 临床合理用药; Tel: (029)62614509; E-mail: baihehe2010@163.com

[通讯作者] \* 彭莉蓉, 女, 主任药师; 研究方向: 临床合理用药, 药事管理; Tel: (029)62614509; E-mail: 272543862@qq.com

单价、销售金额等建立 Excel 表格,分析 PPIs 的消耗情况。另每月随机抽取 100 份病例,共 1 200 份,评价用药合理性。

## 1.2 方法

**1.2.1 统计方法** 根据世界卫生组织(WHO)推荐的限定日剂量(defined daily dose, DDD),计算 PPIs 的用药频度(defined daily doses, DDDs)、限定日费用(defined daily cost, DDC)、排序比。DDD<sub>s</sub>=消耗总量/DDD 值,反映该药的使用频率;DDC=销售金额(元)/DDD<sub>s</sub>,代表该药的日均费用,反映该药的经济优劣性;排序比=药品销售金额排序/药品 DDD<sub>s</sub> 排序,反映药品销售金额与用药人数的同步性,比值接近 1.0 时,表明同步性良好<sup>[3]</sup>。对 PPIs 的消耗情况进行 Excel 表统计分析。

**1.2.2 调查方法** 排除临床诊断为消化性溃疡、消化道出血、反流性食管炎及胃泌素瘤等治疗性使用 PPI 的患者,共抽取的 1 200 份病例,病程记录完整,包括以下内容:①患者基本信息:住院 ID 号、科室、性别、年龄、住院天数、出院诊断;②PPIs 使用情况:品种、剂型、规格、用量、溶媒、给药频次、给药途径、给药时机、疗程;③预防性使用指征;④SU 风险因素等。

**1.2.3 评价方法**<sup>[4-7]</sup> 依据美国卫生系统药师协会指南(American Society of Health System Pharmacists, ASHP)、《应激性溃疡防治专家建议》(2015 版)、《应激性溃疡危险因素预防循证指南》、《中国药典临床用药须知》(2010 版)、专家共识、参考文献及药品说明书等,对预防性使用 PPIs 的用药指征、用法用量、用药疗程等进行合理性评价。

**1.2.4 点评标准** 具有以下一项及以上风险因素的患者可预防性使用 PPIs:①呼吸衰竭;②凝血机制障碍(血小板计数<50 000 或 INR>1.5);③严重创伤(严重颅脑外伤、脊髓损伤);④严重烧伤(烧伤面积>35%);⑤术后合并休克或持续低血压;⑥脓毒血症;⑦多器官功能衰竭;⑧重度黄疸;⑨肠梗阻;⑩高龄(年龄≥65 岁);⑪大面积脑梗、脑出血;⑫心肌梗死;器官移植;⑬手术时间超过 4 h,大量出血;⑭术后禁食≥3 d;⑮大剂量使用皮质类固醇(氢化可的松>250 mg·d<sup>-1</sup>);⑯合并使用非甾体抗炎药、抗凝药、抗血小板;⑰长期使用免疫抑制剂;⑱使用化疗药物(如顺铂、环磷酰胺)所致化学性胃炎等。

预防性使用 PPIs 的用法用量:泮托拉唑每次 40 mg、兰索拉唑每次 30 mg、奥美拉唑每次 20~40 mg、艾司奥美拉唑每次 20~40 mg, qd;对于危重症患者,可 q12h 给药。静脉滴注时,应溶于 100 mL 0.9% 氯化钠注射液中,维持 pH 值在 9~10,保证 PPIs 的稳定性,并缓慢滴注,给药时间不少于 30 min。预防 SU 应首选口服 PPIs,不能口服的患者,可静脉给药。

预防用药疗程:建议以患者出血风险降低,术后可耐受肠内营养、病症开始好转为预防性使用 PPIs 的停药指征,且最长疗程不超过 5 d。对于化疗患者,在使用顺铂或环磷酰胺等高致吐化疗方案时,可在化疗期间连续使用 5 d 以内的 PPIs,使用其他化疗方案,当天单次使用 PPIs 即可。

## 2 结果

### 2.1 PPIs 的消耗情况

本次调查中,患者最小年龄 11 岁,最大年龄 89 岁,平均年龄(61.32±15.47)岁。共涉及 9 种 PPIs,用药频度和使用金额位居首位的分别是注射用泮托拉唑和兰索拉唑粉针,各品种 PPIs 的消耗情况(DDD<sub>s</sub>、销售金额、DDC、排序比)见表 1。

### 2.2 预防使用 PPIs 风险因素分析

在抽取的 1 200 份病例中,无指征预防用药共 576 例,占 48.00%(576/1 200);398 例患者具

表 1 质子泵抑制剂的消耗情况

药品名称	规格 (mg)	DDD (mg)	DDD <sub>s</sub>	排名	金额 (万元)	排名	排序比	DDC (元)
兰索拉唑粉针	30	30	56 319	2	561.99	1	0.50	99.79
注射用泮托拉唑钠	40	40	67 232	1	232.51	2	2.00	34.58
奥美拉唑冻干粉	40	40	18 279	3	68.41	3	1.00	37.42
艾司奥美拉唑冻干粉	40	40	3 652	6	50.76	4	0.67	139.00
雷贝拉唑肠溶胶囊	10	20	3 405	7	24.03	6	0.86	70.56
艾司奥美拉唑镁肠溶片	20	40	3 241	8	22.26	5	0.63	68.68
泮托拉唑肠溶胶囊	40	40	5 527	5	18.68	7	1.40	33.80
奥美拉唑肠溶胶囊	20	20	9 794	4	13.26	8	2.00	13.54
兰索拉唑肠溶片	15	30	1 137.5	9	2.68	9	1.00	23.53

有1个风险因素,占33.17%(398/1 200);181例患者具有2个风险因素,占15.08%(181/1 200);45例患者同时具有3个或3个以上风险因素,占3.75%(45/1 200);疗程不超过5 d的患者共711例,占59.25%(711/1 200),最长疗程为58 d。见表2。

### 2.3 合理性评价

本次调查中,共发现694例不合理处方,不合理率为57.83%,其中无指证预防用药情况最为突出,其次是预防用药时间偏长。其他不合理用药类型有给药剂量不合理、给药频次不合理、给药途径不合理、重复给药、遴选药物不适宜。见表3。

## 3 讨论

### 3.1 PPIs 的消耗情况

本次调查发现,奥美拉唑冻干粉的排序比为1,

其使用频度与使用金额具有良好的一致性。奥美拉唑的循证医学证据充分、临床使用经验丰富,作为首个应用于临床的PPIs,与H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶有2个结合位点,能有效地抑制胃酸分泌,血药浓度低于检测限仍能发挥抑酸作用,价格便宜,患者易于接受。但在体内主要通过细胞色素P450酶系代谢,受遗传基因调控,个体差异大,药物相互作用明显,不良反应较多,临床应用具有一定局限性。注射用泮托拉唑的DDDs最大,排序比大于1,且DDC较低,因其在弱酸性下比奥美拉唑稳定,能特异性与壁细胞结合,生物利用度高,对细胞色素P450不产生诱导或抑制作用,可通过硫酸基转移酶旁路进行Ⅱ相代谢<sup>[8]</sup>,代谢不受遗传基因调控,药物相互作用较少,价格较为合理,最受医生和患者的青睐,特别在心血管内科,是PPIs用于预防抗血小板

表2 各科室使用预防使用PPIs的风险因素及疗程分析[n(%)]

科室	例数	无风险因素	1个风险因素	2个风险因素	≥3个风险因素	疗程≤5 d	最长疗程(d)
心血管内科	204	82(40.20)	72(35.29)	44(21.57)	6(2.94)	156(76.47)	26
心胸外科	176	70(39.72)	58(32.95)	40(22.73)	8(4.55)	107(60.80)	24
消化内科	156	86(55.13)	48(30.77)	18(11.54)	4(2.56)	104(66.67)	18
血液科	144	74(51.39)	56(38.89)	12(8.33)	2(1.39)	64(44.44)	36
普外科	128	66(51.56)	35(27.34)	23(17.97)	4(3.13)	61(47.66)	25
神经外科	82	36(43.90)	32(39.02)	8(9.76)	6(7.32)	46(56.10)	58
肿瘤外科	72	46(63.89)	16(22.22)	8(11.11)	2(2.78)	44(61.11)	26
骨外科	88	38(43.18)	36(40.91)	10(11.36)	4(4.55)	32(36.36)	24
肿瘤内科	48	26(54.17)	14(29.17)	6(12.50)	2(4.17)	33(68.75)	22
神经内科	42	22(52.38)	14(33.33)	2(4.76)	4(9.52)	31(73.81)	19
耳鼻喉头颈外科	34	20(58.82)	8(23.53)	4(11.76)	2(5.88)	24(70.59)	12
ICU	26	10(38.46)	9(34.62)	6(23.08)	1(3.85)	9(34.62)	32
合计	1 200	576(48.00)	398(33.17)	181(15.08)	45(3.75)	711(59.25)	-

表3 PPIs 不合理用药类型及科室分布[n(%)]

科室	抽样例数	不合理处方数	不合理率(%)	不合理用药类型(例数)
心血管内科	204	103	50.49	a(82),b(48),c(12),g(4)
心胸外科	176	91	51.70	a(70),b(69),c(11),d(8),g(2)
消化内科	156	86	55.13	a(86),b(52),c(10),d(6),f(3)
血液科	144	97	67.36	a(74),b(80),c(14),d(11),e(4),g(3)
普外科	128	81	63.28	a(66),b(67),c(4),f(2)
神经外科	82	47	57.32	a(36),b(36),d(3),e(3),f(1)
肿瘤外科	72	56	77.78	a(46),b(28),c(6)
骨外科	88	42	47.73	a(38),b(56),d(3),g(2)
肿瘤内科	48	29	60.42	a(26),b(15),c(2),d(3),e(2)
神经内科	42	24	57.14	a(22),b(11),c(2),d(2)
耳鼻喉头颈外科	34	22	64.71	a(20),b(10),c(4),e(1)
ICU	26	16	61.54	a(10),b(17),g(2)
合计	1 200	694	57.83	a(576),b(489),c(65),d(36),e(10),f(6),g(13)

注:同一病例可能存在2种以上不合理用药情况,各不合理用药类型分别用字母表示:a.无指证预防用药;b.预防用药疗程偏长;c.给药剂量不合理;d.给药频次不合理;e.给药途径不合理;f.重复给药;g.遴选药物不适宜



板药物引起的消化道出血的首选。艾司奥美拉唑为第二代 PPIs, 是奥美拉唑的左旋异构体, 首过效应低, 生物利用度高, 抑酸作用明显强于奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑和雷贝拉唑, 能抑制基础胃酸分泌和刺激后胃酸分泌, 常用于胃食管返流性疾病-糜烂性反流性食管炎的治疗。艾司奥美拉唑在我院口服和注射用 PPIs 中 DDC 值均最高, 而 DDDs 较低, 表明临床在选药过程中综合考虑了药物的作用效果与患者的经济承受能力。使用金额位居首位的是兰索拉唑粉针, 其生物利用度及抑酸效果明显优于奥美拉唑, 在吡啶环上引入了 F3 基团, 与  $H^+-K^+-ATP$  酶有 3 个结合位点, 亲脂性明显增加<sup>[9]</sup>, 血浆半衰期更长, 抑酸作用更持久, 其 DDDs 排名第 2, 可能与兰索拉唑的价格和医生的用药习惯有关。

### 3.2 预防使用 PPIs 指证不明确

应激性溃疡泛指严重创伤、严重烧伤、危重疾病、严重心理疾病等应激状态下出现胃黏膜缺血、屏障受损, 导致急性胃黏膜保护-损伤机制失衡, 诱发胃及十二指肠溃疡, 严重者可伴有消化道出血、穿孔, 危及生命<sup>[10]</sup>。本次调查中, 576 例患者存在无指证预防性使用 PPIs, 是不合理用药的重要组成部分。内科诊断为冠心病、结石性胆囊炎、慢性肾炎、急性肠炎、脾功能亢进、肝炎等常规使用 PPIs, 以及患者出现恶心、呕吐、腹痛等症状预防性使用 PPIs, 以上诊断并不是临床应用 PPIs 的指证, 在没有指证的情况下使用是不合理的。尤其在外科, 并非所有手术都需要使用 PPIs 预防 SU, 如骨折手术、甲状腺手术等非颅脑及复杂重大手术, 不建议术后预防性使用 PPIs。

### 3.3 预防 SU 疗程偏长

目前对于预防 SU 的停药指证尚不统一, 美国急诊科医师以患者可耐受肠内营养, 病症开始好转或转入普通病房为预防 PPIs 的停药指证<sup>[11]</sup>。我院预防性使用 PPIs 多疗程偏长, 489 例患者疗程超过 5 d。其中, 43.90% (36/82) 的神经外科患者预防性使用 PPIs 疗程偏长, 疗程最长达 58 d, 提示颅脑损伤虽是预防 SU 的高危险因素, 一旦危险因素解除, 不建议长期使用 PPIs。血液科患者诊断为白血病、淋巴瘤等, 使用非高致吐化疗方案, 化疗结束后长期使用 PPIs, 80 例患者疗程超过 5 d, 最长疗程 36 d。长期使用 PPIs 会致胃内 pH 值升高, 破坏

消化道的特异性保护屏障, 为细菌在胃内繁殖提供有利条件, 可使胃肠细菌感染和医源性肺炎的发生率增加, 同时还会影响维生素和微量元素的吸收, 造成营养缺乏。

### 3.4 用法用量不适宜

该院大部分预防 SU 的患者都选择静脉给药。根据 PPIs 药动学特点, 单次给药后药效可维持 14~18 h, 能满足预防 SU 的需要, 建议 qd 给药即可。对于危重患者, 维持胃内高的 pH 值是预防 SU 的关键, 疾病发生之后应控制胃内 pH 值在 4 以上, 则需要 q12h 给药<sup>[12]</sup>。本次调查发现, 共有 36 例患者给药频次不适宜, 内外科都存在 q8h 给药不合理现象; 65 例患者单次给药剂量偏大, 如奥美拉唑单次 80 mg 给药。PPIs 为非竞争性抑制剂, 当作用位点达饱和后, 加大剂量疗效未必增加, 同时会增加 PPIs 不良反应的发生率, 建议规范使用 PPIs。对于严重肝功能损害者 PPIs 的代谢减慢, 可能引起药物在体内蓄积, 增加不良反应发生率, 建议严重肝功能损害的患者应减少给药剂量。

### 3.5 遴选药物不适宜

大多数 PPIs 通过细胞色素 P450 酶系代谢, 而氯吡格雷与 PPIs 具有相同的肝药酶代谢途径, 经 CYP2C19 和 CYP3A4 代谢转化为活性物质, 发挥抗血小板聚集作用<sup>[13]</sup>。美国食品与药物管理局于 2009 年 1 月发布了公共卫生警告, 警惕 PPIs 与氯吡格雷的相互作用, 建议避免同时使用。研究报道<sup>[14]</sup>, 奥美拉唑、兰索拉唑和雷贝拉唑与氯吡格雷合用会显著增加患者复发心肌梗死的风险, 降低其抗血小板聚集活性, 而不抑制 CYP2C19 同工酶的泮托拉唑却与该事件的发生无关。本次调查发现, 心血管内科和神经外科还存在兰索拉唑与氯吡格雷合用的现象, 建议对于正在使用氯吡格雷的患者如须使用 PPIs, 可选用相互作用较弱泮托拉唑。此外, PPIs 作为肝药酶抑制剂, 与通过肝药酶代谢的药物联用时可延长药物半衰期、增加血药浓度、影响药物疗效, 提示临床在使用 PPIs 过程中警惕药物相互作用, 避免药害事件的发生。

PPIs 经吸收进入血液循环后, 聚集于胃壁细胞分泌小管, 在管腔的酸性条件下发生质子化, 转化为次磺酰胺的活化形式, 与  $H^+-K^+-ATP$  酶不可逆性结合, 发挥特异性抑酸作用。当患者长期禁食时, 壁细胞处于静息状态, 不能满足 PPIs 活化所需的

酸性环境,抑酸作用减弱。此外,奥美拉唑用于长期禁食的危重患者有加重感染的报道<sup>[15]</sup>,其作用机理与奥美拉唑损伤中性粒细胞的催化性和噬菌功能有关。本次调查发现部分ICU患者在禁食下选用奥美拉唑预防SU,可能加重感染,建议可选用具有免疫调节作用的H<sub>2</sub>受体抑制剂<sup>[10]</sup>。

### 3.6 不良反应

近年来,对PPIs不良反应的研究报道愈来愈多,同时也引起了社会的关注<sup>[16]</sup>。FDA和欧盟药品管理局先后发布了PPIs的药品安全信息通告,警示PPIs的骨折、低镁血症等风险。国家食品药品监督管理总局也发布了关于PPIs的不良反应信息通报:长期或高剂量使用PPIs可引起髌骨、腕骨、脊骨骨折和低镁血症的风险,以及常见的皮肤过敏反应、胃肠道反应、肝功异常、视物模糊、血细胞减少及头晕头痛等不良反应。本次调查共发现5例患者用药后出现皮疹、恶心、腹胀、口干、头晕等症状,未见新的及严重的不良反应。提示临床应重视PPIs潜在的副作用,避免长期大剂量使用,以保障患者用药安全。

### 4 结语

PPIs的出现对治疗消化性溃疡具有划时代的意义,临床上的应用愈来愈广泛,用于预防SU也尤受临床关注,同时凸显出诸多不合理用药现象,现已成为全球的共性问题。因此,亟待医疗管理部门制定出PPIs的使用标准与诊疗规范,加强监管力度,定期为临床医师提供合理用药的知识宣教,从行政和技术方面对不合理使用PPIs的现象进行干预,促进临床合理用药,保障患者用药安全、经济、有效。

#### 【参考文献】

- [1] Wedemeyer R S, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update[J]. Drug Safety, 2014, 37(4):201-211.
- [2] 唐景财. 我院外科患者质子泵抑制剂临床应用的调查分析[J]. 中国医药导报, 2017, 14(8):135-138.
- [3] 谭秋红, 罗圣平, 黄丽. 我院2011—2013年质子泵抑制剂应用分析[J]. 西北药学杂志, 2015, 30(4):422-424.
- [4] ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. ASHP commission on therapeutics and approved by the ASHP Board of directors on November 14, 1998 [J]. Am J Health Syst Pharm, 1999, 56(4):347-379.
- [5] 柏愚, 李延青, 任旭, 等. 应激性溃疡防治专家建议(2015)[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(20):1555-1557.
- [6] 中华医学会外科学分会. 应激性黏膜病变预防与治疗——中国普通外科专家共识(2015) [J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(7): 728-730.
- [7] 国家药典委员会. 中国药典: 临床用药须知[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 350-383.
- [8] Devault K R. Pantoprazole: a proton pump inhibitor with oral and intravenous formulations[J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2007, 1(2): 197-205.
- [9] 沈绍清, 蒋亚男, 李外, 等. 2013—2015年解放军总医院海南分院质子泵抑制剂的使用情况分析[J]. 现代药物与临床, 2017, 32(3):519-523.
- [10] 黄艳兰. 应激性溃疡危险因素预防循证指南[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2009, 12(11):1825-1826.
- [11] Daley R J, Rebuck J A, Welage L S, et al. Prevention of stressful ulceration: current trends in critical care[J]. Crit Care Med, 2004, 32(10): 2008-2013.
- [12] 沈驰, 刘娜. 某院质子泵抑制剂预防应激性溃疡的合理性评价[J]. 中国药物警戒, 2015, 12(6):373-375.
- [13] 党国宏, 刘治军. 质子泵抑制剂与氯吡格雷药物相互作用研究进展[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(7):751-756.
- [14] Yi Z M, Qiu T T, Zhang Y, et al. Comparison of prophylactic effect of UGIB and effects on platelet function between PPIs and H2RAs combined with DAPT: systematic review and meta-analysis[J]. Ther Clin Risk Manag, 2017(13):367-377.
- [15] 李海燕, 胡斌. 质子泵抑制剂与其他药物相互作用的药学监护实践[J]. 中国药物警戒, 2016, 13(7):429-432.
- [16] Aggarwal N. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus associated with proton pump inhibitors [J]. Drugs Real World Outcomes, 2016, 3(2):145-154.