

基于量化模型的质子泵抑制剂合理性评价方法的建立与应用

李磊,刘静,沈娟,孔薇,孙静,秦侃*

合肥市第一人民医院 药学部,合肥 230061

【摘要】目的 建立质子泵抑制剂(PPIs)合理性评价的量化模型,为PPIs的合理性评价提供参考。**方法** 以注射用泮托拉唑说明书为依据,参照国家相关规范,利用属性层次模型(AHM)加权后的优劣解距离法(TOPSIS),建立注射用泮托拉唑的评价方法。从合肥市第一人民医院合理用药系统中电脑随机抽取2021年1月1日至12月31日使用注射用泮托拉唑的患者归档病历,利用TOPSIS对其合理性进行评价。**结果** 共纳入100份病历。注射用泮托拉唑合理使用($C_i=1.0$)病历占22%, $1.0 < C_i \leq 0.8$ 占13%, $C_i < 0.6$ 占65%,平均值为0.21。注射用泮托拉唑合理性最低的3个项目为适应证(35%)、给药频次(67%)和病程记录中记载用药原因(69%)。**结论** 基于量化模型的PPIs合理性评价方法能够发现临床使用PPIs的问题并量化表示,评价更为客观,指向问题更明确,能够更清楚地发现合理性问题的程度,可更加针对性地改善问题。

【关键词】 质子泵抑制剂;注射用泮托拉唑;合理性评价;量化评价模型

【中图分类号】 R975.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2023)03-0075-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2023.03.014

Establishment and application of rational evaluation method for proton pump inhibitors based on quantitative models

LI Lei, LIU Jing, SHEN Juan, KONG Wei, SUN Jing, QIN Kan*

Department of Pharmacy, Hefei First People's Hospital, Hefei 230061, China

【Abstract】Objective To establish a quantitative model for the rational evaluation of proton pump inhibitors (PPIs), providing a reference for the rational evaluation of PPIs. **Methods** Based on the instruction of pantoprazole injection and relevant national regulations, an evaluation method for the injection of pantoprazole was established using the attribute hierarchy model (AHM) and technique for order preference by similarity to an ideal solution (TOPSIS). The rationality evaluation was conducted on patients randomly selected from the rational drug use system of Hefei First People's Hospital from January 1 to December 31, 2021, who used pantoprazole for injection. **Results** A total of 100 medical records were included. The reasonable cases ($C_i=1.0$) of pantoprazole injection in the sample were 22%; $1.0 < C_i \leq 0.8$ accounted for 13%; those with lower than 0.6 accounted for 65%. The average value of the sample was 0.21. The three items with the worst rationality were indications (35%), frequency of administration (67%), and documentation of the reasons for medication in the medical records (69%). **Conclusion** The quantitative model-based rational evaluation method for PPIs can identify and quantify clinical issues related to the use of PPIs. The evaluation criteria are more objective and specific, which allows for clearer identification of the degree of irrationality, and thus helps to improve the issues more effectively.

【Key words】 proton pump inhibitor; pantoprazole injection; rationality evaluation; quantitative evaluation model

质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)是一类强效的抑酸剂,可广泛用于各种消化系统疾病,

如消化性溃疡^[1-2]和胃食管反流病^[3-4]等。然而近年来,PPIs存在过度使用现象^[5],导致其潜在不良反应风

基金项目:安徽省医疗卫生重点专科建设项目(皖卫函[2021]273-34号)

*通信作者:秦侃,硕士,主任药师,研究方向:临床药学、医院药学。E-mail:qinkan99@126.com

险的增加,我国国家药品监督管理局及FDA报道的PPIs风险包括骨质疏松和骨折^[6-7]、肺炎^[8-9]及艰难梭菌感染^[10-11]等。国家卫生健康委员会合理用药专家委员会陆续出台相关指导原则和检查方案。有必要建立PPIs的评价科学方法,规范其合理用药。

本研究以注射用泮托拉唑为例,通过药品说明书以及国家《质子泵抑制剂临床应用指导原则(2020年版)》^[12](以下简称《指导原则》)为依据,建立注射用泮托拉唑的利用评价细则,再利用属性层次模型(analytic hierarchical model,AHM)^[13]对细则的条目进行加权,最后使用优劣解距离法(technique for order preference by similarity to ideal solution, TOPSIS)^[14]构建注射用泮托拉唑使用情况的量化评价方法,以期为临床PPIs合理使用提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

从合肥市第一人民医院合理用药系统中电脑随机抽取2021年1月1日至12月31日使用注射用泮托拉唑的患者归档病历。

纳入标准:患者长期或临时使用注射用泮托拉唑;年龄、性别、科室不限。排除标准:注射用泮托拉唑为作废医嘱;上消化道出血高危患者。

1.2 方法

1.2.1 评价细则的建立 参照注射用泮托拉唑药品说明书《指导原则》^[12]《质子泵抑制剂优化应用专家共识》^[15]及《中华人民共和国药典临床用药须知(2020年版)》^[16]为标准,从管理制度、适应证、禁忌证及用法用量等方面建立评价指标,并由该院消化科、肿瘤科高级职称医师和临床药师组成的专家组对其进行修订。

1.2.2 各指标权重的确立 采用AHM对各项指标进行计算^[17]。对各项指标,按照经典1~9的比例标度分别比较其相对重要性,其数值越大,表示越重要^[18],见表1。各项指标的重要性由专家组中的临床专家进行打分,收集后构造判断性矩阵(公式1中 a_{ij} 表示第*i*个指标相对于第*j*个指标的重要性),权重向量 $W=[W_1, W_2, \dots, W_n]$,权重的计算方法一般采用公式2求解。再根据公式3和公式4计算前检测一致性,当一致性比率(consistency ratio, CR)小于0.1时,认为矩

阵的一致性可接受。

表1 1~9标度法含义

标度	含义
1	两元素同样重要
3	某一元素比另一元素略重要
5	某一元素比另一元素明显重要
7	某一元素比另一元素强烈重要
9	某一元素比另一元素极端重要
2,4,6,8	表示相邻两标度之间折衷时的标度
上述数字的倒数	元素 <i>i</i> 对元素 <i>j</i> 的标度为 a_{ij} ,反之为 $1/a_{ij}$

$$A = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & \cdots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & \cdots & a_{2n} \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ a_{n1} & a_{n2} & a_{n3} & a_{n4} \end{bmatrix}$$

公式1

$$W_i = \frac{\sqrt[n]{\prod_{j=1}^n a_{ij}}}{\sum_{i=1}^n \sqrt[n]{\prod_{j=1}^n a_{ij}}}$$

公式2

$$CI = \frac{\lambda_{\max} - n}{n - 1}$$

公式3

$$CR = CI/RI$$

公式4

1.2.3 量化评价数据的确立 TOPSIS中的最优解(Z_{ij+})为完全符合评价细则的给药方案。而最劣解(Z_{ij-})为完全违背评价细则的给药方案。继而根据公式5和公式6计算 Z_{ij+} 和 Z_{ij-} 相对应的加权欧式距离 D_i^+ 和 D_i^- 。最后,根据公式7计算各指标与最优方案的接近程度 C_i ,其结果越接近于1,表示药物使用的越合理。

$$D_i^+ = \sqrt{\sum_{j=1}^n [W_j(Z_{ji} - Z_{ji}^+)]^2}$$

公式5

$$D_i^- = \sqrt{\sum_{j=1}^n [W_j(Z_{ji} - Z_{ji}^-)]^2}$$

公式6

$$C_i = \frac{D_i^+}{D_i^+ + D_i^-}$$

公式7

2 结果

2.1 评价指标与权重

项目从管理制度、适应证、禁忌证及用法用量等方面共建立9个一级指标和14个二级指标,见表2。根据上述属性层次加权法,求得14项细分指标的最终属性权重($W_1、W_2 \dots W_{14}$)分别为0.0307、0.1945、0.1945、0.0228、0.0432、0.0216、0.0330、0.0216、0.0216、0.0512、0.1945、0.0512、0.0444、

表2 评价指标及依据

一级指标	二级指标	评价依据
管理制度	病程记录中记载用药原因	超说明书适应证;连续应用PPIs超过说明书规定天数;应用PPIs剂量超过说明书规定剂量;患者已经开始进食或可耐受经口服肠内营养制剂,仍继续使用静脉用PPIs;联合或交替应用PPIs和H ₂ 受体拮抗剂;手术前需要应用静脉用PPIs预防应激性溃疡≥2 d
适应证	疾病诊断	胃食管反流病;消化性溃疡;上消化道出血
禁忌证	禁忌证	对本品过敏者禁用;妊娠期与哺乳期妇女禁用
用法用量	给药途径	静脉滴注;静脉注射
	剂量	40~80 mg/d
	给药频次	每日1次;每日2次
	溶媒	10 mL 0.9%氯化钠注射液稀释后静脉推注2 min以上;100~250 mL 0.9%氯化钠注射液或5%葡萄糖注射液稀释后15~60 min内静脉滴注
	疗程	不超过7~10 d
	序贯治疗	一旦患者可以口服药物,则不可继续使用注射用泮托拉唑
特殊人群	肝功能异常	重度≤20 mg/d
配伍禁忌	配伍禁忌	单独输注,禁止用其他溶剂或其他药物溶解和稀释
联合使用	联合使用	PPIs不应与其他抑酸剂联合使用;若存在夜间酸突破症状,可在睡前或夜间加用H ₂ 受体拮抗剂
相互作用	相互作用	阿扎那韦或奈非那韦、华法林、氯吡格雷、酮康唑、氨苄西林酯、铁盐、地高辛
不良反应及处理	不良反应及处理	大剂量使用是否监测肝功能和粒细胞水平等;出现不良反应后停药等对症处理

注:PPIs表示质子泵抑制剂

0.0751。CR<0.1,矩阵的一致性良好,权重可用。

2.2 评价指标的量化情况

将100份病历按照上述指标进行评价后的数据构成矩阵,利用AHM方法,计算出最优解 Z_{ij+} 和最劣解 Z_{ij-} ,见表3。再根据上述数据,计算出加权欧式距离 D_i^+ 和 D_i^- 以及评价对象与最优解的接近程度 C_i 。根据 C_i 的含义,将100份病历的数据进行分级划分,将 $C_i=1.0$ 的病历视为合理病历,共22份, $1.0 < C_i \leq 0.8$ 有13份,而 $C_i < 0.6$ 的有65份,见表4。

2.2 各项评价指标的合理使用情况

对14项指标的合理 Usage 情况进行统计。结果发现,合理率最低的为适应证(35%),其次是给药频次和病程记录中记载用药原因,合理率分别为67%和69%。

表3 最优解和最劣解及权重

指标	权重	最优解	最劣解
病程记录中记载用药原因	0.0307	0.0037	0.0000
疾病诊断	0.1945	0.0329	0.0000
禁忌证	0.1945	0.0195	0.0195
给药途径	0.0228	0.0023	0.0023
剂量	0.0432	0.0043	0.0043
给药频次	0.0216	0.0026	0.0000
溶媒	0.0330	0.0034	0.0000
疗程	0.0216	0.0022	0.0000
序贯治疗	0.0216	0.0024	0.0000
肝功能异常	0.0512	0.0051	0.0051
配伍禁忌	0.1945	0.0195	0.0195
联合使用	0.0512	0.0052	0.0000
相互作用	0.0444	0.0045	0.0000
不良反应及处理	0.0751	0.0075	0.0075

3 讨论

3.1 量化评价结果的分析

通过本研究的分析结果,发现该院泮托拉唑注射液的不合理应用较为明显。最优解的接近程度 $C_i=1.0$ 的合理病历有22份,仅占22%,而 $C_i < 0.6$ 的高达

65份,且此病历的 C_i 均值只有0.21,远偏离于1.00。说明现阶段临床使用泮托拉唑注射液还存在较多的问题。

通过对14项指标的分析,发现给药频次不符合要求、病程记录中未记载用药原因以及超适应证用药

表4 100份病历 C_i 分布

项目	病历数量(份)	占比(%)	C_i 平均值
$C_i=1.0$	22	22	1.00
$1.0 < C_i \leq 0.8$	13	13	0.91
$0.8 < C_i \leq 0.6$	0	0	-
$C_i < 0.6$	65	65	0.21

注: C_i 表示第*i*个元素与最优解的接近程度(计算见公式7);-表示该范围病例数量为0,无法计算平均值

表5 100份病历各项指标的合理使用情况

评价指标	合理病历数量(份)	占比(%)
病程记录中记载用药原因	69	69
疾病诊断	35	35
禁忌证	100	100
给药途径	100	100
剂量	100	100
给药频次	67	67
溶媒	97	97
疗程	93	93
序贯治疗	84	84
肝功能异常	100	100
配伍禁忌	100	100
联合使用	98	98
相互作用	99	99
不良反应及处理	100	100

的合理率较低,其中以超适应证用药为最低,包含泮托拉唑在内的常用PPIs,其适应证有所不同。泮托拉唑注射液的适应证根据说明书的规定,为胃食管反流病、消化性溃疡及上消化道出血,而非甾体抗炎药相关性溃疡、卓艾综合征及预防应激性溃疡均不属于泮托拉唑注射液的适应证。PPIs因其良好的抑酸效果,替代 H_2 受体拮抗剂,成为临床常用抑酸药物,在酸相关疾病及预防应激性溃疡中得到广泛应用,而这种分散和超说明书用药,显著增加了临床不合理使用PPIs的比例,带来了潜在的用药风险。

PPIs作用于胃酸分泌的最终环节,标准剂量单次使用即可产生稳定强效的抑酸作用,因此说明书中规定了大多数情况下每日1次的用法,每日多次的疗法并不多见。①难治性反流性食管炎口服,每日2次;②根除幽门螺旋杆菌感染的四联疗法口服,每日2次;③对抑酸要求非常高的上消化道出血治疗,可持续泵入或口服,每日2次。另外,在应激性溃疡预防

中,也有指南推荐PPIs每日2次静脉滴注3 d后,序贯口服治疗。

《指导原则》^[12]规定,以下情况应在病程记录中记载使用PPIs的原因:①超说明书适应证;②连续应用PPIs超说明书规定天数;③应用PPIs剂量超过说明书规定剂量;④患者已经开始进食或可以耐受经口服肠内营养制剂,仍继续使用静脉滴注用PPIs;⑤联合或交替应用PPIs和 H_2 受体拮抗剂;⑥手术前需应用静脉用PPIs预防应激性溃疡 ≥ 2 d。在本研究中,该项问题的不合理现象严重。

3.2 量化评价的优势与局限性

相较于传统的点评法,量化评价具有一定的优势。量化评价法的最大特点是以细则为基础,通过权重校正形成一个综合指标,从而提高评价的准确性和可信度。若想获得理想化的 C_i ,则必须考虑处方的各个层面内容,具有全面性的优点。既往传统处方点评关注的主要是处方存在的最大问题,而其他的问题往往会被最大问题所掩盖,这种操作的结果是医师会就本期冲突的焦点问题进行修正,而忽略处方中的其余问题。另外,对处方点评细则的建立,使处方点评工作的难度显著降低,传统的处方点评需具备丰富经验和高知识储备的药师^[19],而本方法中只要药师严格按照细则分项打分,即可取得比较中肯的结果。从某种意义上说,量化评价使处方(医嘱)点评工作更加具体化和程式化。再加上处方细则为临床和医技专家共同制定,也为量化评价带来更好的公正性和可执行性。高度凝练的量化指标 C_i 产生后,必然会造成处方一些细节的丢失,而本研究尝试通过结合单项合理率的量化指标,作为总体指标的补充,可满足药事管理在某些应用场景下对单项的个性化评价与管控。评价指标的权重是由该院的临床和药学专家打分,若外推到其他医院或更大区域时会存在局限性,更大区域的专家合作与权重设计有助于方法进一步的改善。

3.3 量化评价的应用方案

本研究的思路来自医疗机构绩效管理的实施,需求量化评价建立后,根据其特点设计应用方案的模板。①继续建立该院PPIs在用品种的使用规则,并将规则编入医嘱前置审核系统,实时审核PPIs使用,进行拦截或警示;② C_i 值在一定程度上可代表处方的问题,可以对 C_i 值进行分级,对首尾分别进行奖惩;③可

统计科室与个人的 C_i 值,进行时间纵向和空间横向的比较,简便地监督临床问题的改进和各临床科室的对比;④构建绩效系数,与科室 C_i 和个人 C_i 相关联,以奖促改。

综上所述,量化评价法以细则为基础,以权重进行校正,将处方或医嘱转换为数字,具有全面、具象、程式化和公正等特点,可在药事管理工作中发挥价值。但归一化的数字必然会带来一些细节直观信息的丢失,必要时,可结合单项合理性指标进行细节阅读,以满足不同应用场景下的需要。

【参考文献】

- [1] 丁新兵,尹泽先. 质子泵抑制剂治疗消化性溃疡的临床疗效分析[J]. 世界临床医学,2016, 10(10): 100.
- [2] 房宇. 不同剂量质子泵抑制剂治疗消化性溃疡临床对比研究[J]. 中国药业,2016, 25(9): 79-81.
- [3] 阿孜古力·阿不来提,梁灿灿,纪文静,等. 质子泵抑制剂治疗反流性食管炎的预后影响因素分析[J]. 国际消化病杂志, 2019, 39(6): 428-431.
- [4] 顾中华,朱芹汶. 不同质子泵抑制剂治疗反流性食管炎的疗效观察[J]. 航空航天医学杂志,2020, 31(1): 30-32.
- [5] 边萌,陈淑敏,史卫忠,等. 2014—2020年我国六城市重症医学科质子泵抑制剂用药现状调查与分析[J]. 临床药物治疗杂志, 2022, 20(2): 32-38.
- [6] 高俊泽,范进绵. 质子泵抑制剂引发骨质疏松的病变机制和治疗措施[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2015,36(8): 1154-1155.
- [7] 赵丽伟,刘改芳,吴婧,等. 老年患者长期应用质子泵抑制剂对骨质疏松的影响研究[J]. 重庆医学, 2017,46(13):1768-1769, 1772.
- [8] 张婷婷,杨智,苏伟,等. 质子泵抑制剂对外科应激性溃疡及院内获得性肺炎的影响[J]. 广州医科大学学报, 2015, 43(1): 32-35.
- [9] 董健,刘珊珊. 质子泵抑制剂对慢性阻塞性肺疾病患者肺炎发生风险的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(10): 55-58.
- [10] 王承建,黄晓浪,蔡贺楠,等. 质子泵抑制剂与胃肠道菌群紊乱的相关研究进展[J]. 甘肃科技, 2019, 35(22): 140-142.
- [11] 朱苗苗,李慧兰,罗佳,等. 质子泵抑制剂的使用与艰难梭菌感染风险相关性的meta分析[J]. 中国循证医学杂志, 2016, 16(3): 278-285.
- [12] 国家卫生健康委员会. 质子泵抑制剂临床应用指导原则(2020年版)[EB/OL]. (2020-12-03)[2022-04-15]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202012/9aac2b191c844082aac2df73b820948f.shtml>.
- [13] 彭军,向隅. 属性层次模型在决策中的应用[J]. 武汉工程职业技术学院学报, 2007, 19(2): 47-50.
- [14] 刘继斌,曲成毅,王瑞花. 基于属性AHM的Topsis综合评价及其应用[J]. 现代预防医学, 2006, 33(10): 1862-1863.
- [15] 中国药学会医院药学专业委员会,中华医学会临床药学会,《质子泵抑制剂优化应用专家共识》写作组. 质子泵抑制剂优化应用专家共识[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(21): 2195-2213.
- [16] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知(2020年版)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2017.
- [17] 王琪. 基于AHP-TOPSIS法的电子病历信息服务质量评价研究[D]. 哈尔滨:黑龙江大学, 2016.
- [18] 熊立,梁樑,王国华. 层次分析法中数字标度的选择与评价方法研究[J]. 系统工程理论与实践, 2005(3): 72-79.
- [19] 王楠,张威,甄健存. 医院处方点评管理体系构建探索[J]. 临床药物治疗杂志, 2018, 16(11): 26-29.

收稿日期:2022-06-22 本文编辑:任洁