

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

沈绍清¹, 蒋亚男¹, 李 外^{1*}, 周利军¹, 桑 磊²

1. 解放军总医院海南分院 药剂科, 海南 三亚 572013

2. 解放军总医院海南分院 信息科, 海南 三亚 572013

摘要: **目的** 了解解放军总医院海南分院质子泵抑制剂(PPIs)的使用情况, 为合理使用和管理提供参考。**方法** 收集解放军总医院海南分院2013—2015年PPIs的相关使用数据, 并分析其变化趋势。**结果** PPIs的用药金额及其占总用药金额的比例均逐年增长; PPIs用药金额排前3位科室分别为消化内科、急诊科和肿瘤科; 门诊和住院PPIs用药金额及使用率均逐年增长; 口服剂型PPIs用药金额逐年增长, 但构成比逐年下降, 而注射剂型PPIs用药金额及构成比均逐年增长; 注射用兰索拉唑、注射用埃索美拉唑钠的DDDs、用药金额和构成比均逐年增长, 而注射用泮托拉唑钠和注射用奥美拉唑钠DDDs、用药金额和构成比均逐年下降。**结论** 解放军总医院海南分院绝大部分PPIs的用药金额和使用率均呈持续上升趋势, 应及时把握用药现状, 规范合理用药。

关键词: 质子泵抑制剂; 用药金额; 用药频度; 合理用药

中图分类号: R975

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)03-0519-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.03.038

Analysis on application of proton pump inhibitors in Hainan Branch of PLA General Hospital from 2013 to 2015

SHEN Shao-qing¹, JIANG Ya-nan¹, LI Wai¹, ZHOU Li-jun¹, SANG Lei²

1. Department of Pharmacy, Hainan Branch of PLA General Hospital, Sanya 572013, China

2. Department of Information, Hainan Branch of PLA General Hospital, Sanya 572013, China

Abstract: **Objective** To investigate the use of proton pump inhibitors (PPIs) in Hainan Branch of PLA General Hospital, so as to provide reference for the rational use and better management of PPIs. **Methods** The data of the clinical use of PPIs were collected in Hainan Branch of PLA General Hospital from 2013 to 2015, and then the change trend of the application of PPIs was analyzed. **Results** The consumption sum of PPIs and the ratio to total cost of drugs raised year by year. The top 3 departments of PPIs cost were Department of Digestive, Emergency, and Oncology. The consumption sum and the usage rate of PPIs for inpatients and outpatients were increased year by year. The cost of PPIs for oral was increased, but the proportion was decreased yearly. While both the cost and proportion of PPIs for injection were increased yearly. DDDs, consumption sum and the constituent ratio of Lansoprazole for injection and Esomeprazole Sodium for injection were increased yearly. However, those of Pantoprazole Sodium for injection and Omeprazole Sodium for injection were reduced yearly. **Conclusion** The consumption sum and usage rate of most PPIs in Hainan Branch of PLA General Hospital both show a trend of rising, therefore current situation of drug application should be grasped timely, in order to standardize the rational use of drugs.

Key words: proton pump inhibitors; consumption sum; frequency of drug use; rational drug use

质子泵抑制剂(PPIs)多为苯并咪唑类衍生物, 为抑酸药, 可特异性地抑制 H^+-K^+-ATP 酶活性, 阻断胃酸分泌的最终环节, 能抑制基础胃酸的分泌及其组胺、乙酰胆碱、胃泌素和食物刺激引起的酸分泌^[1]。PPIs具有较强的抑酸作用, 临床上被广泛用

于各种酸相关疾病、抗幽门螺杆菌、上消化道出血、胃黏膜损伤和应激性黏膜病变等消化道疾病的预防和治疗^[2-3], 并已逐步成为此类疾病的首选药物。然而, 随着PPIs的大量、广泛使用, 其潜在的风险和不合理应用问题逐渐显现^[4-6]。解放军总医院海南分

收稿日期: 2016-10-22

作者简介: 沈绍清, 男, 药师, 主要从事临床药学工作。Tel: (0898)37330832 E-mail: shenshaoqing0521@126.com

*通信作者 李 外, 男, 副主任药师, 主要从事临床药学工作。Tel: (0898)37330821 E-mail: liwai1116@163.com

院是解放军总医院异地建立的一所现代化研究性医院,就诊者主要由久居岛内的患者、随季节迁徙“候鸟人群”和有国内外慕名而至的患者构成,收治疾病谱具有地域特色而又相对广泛,用药谱相对广泛和复杂,其中消化系统用药尤其是 PPIs 用药比例相对较高。本文对 2013—2015 年解放军总医院海南分院 PPIs 的使用情况进行分析,以期为 PPIs 的合理应用和管理提供参考。

1 资料和方法

1.1 资料来源

利用解放军总医院海南分院信息系统(HIS)提取 2013—2015 年 PPIs 的临床使用相关情况,包括药品名称、规格、用量、金额和用药人数等。

1.2 方法

采用世界卫生组织(WHO)推荐的限定日剂量(DDD)方法,DDD 值根据《新编药理学》^[7]、《中国医师药师临床用药指南》^[8]及用药说明书并结合临床用药习惯确定。用药频度(DDDs)越大,表明临床选择倾向性越大。

$DDDs = \text{某药品的年消耗量} / \text{该药品的 DDD 值}$

1.3 统计学分析

通过 Microsoft Excel 2007 软件对所得数据进行计算处理。

2 结果

2.1 PPIs 的用药金额及构成比

2013—2015 年, PPIs 的用药金额及构成比均逐年增加,金额由 314.07 万元增长至 845.88 万元,构成比由 2.33%增长至 3.96%。见表 1。

表 1 PPIs 的用药金额及构成比

Table 1 Consumption sum and the ratio of PPIs

年份	用药金额/万元	总金额/万元	构成比/%
2013 年	341.07	14 638.20	2.33
2014 年	670.61	18 784.59	3.57
2015 年	845.88	21 360.61	3.96

2.2 PPIs 用药金额前 10 位的科室

PPIs 用药金额前 10 位的科室以内科和急重症科室为主,其中构成比较高的科室分别为消化内科、急诊科、肿瘤科。除心血管内科外,各科室 PPIs 的用药金额均逐年增长。见表 2。

2.3 门诊和住院 PPIs 的用药金额及使用率

门诊和住院 PPIs 的用药金额及使用率均逐年递增。门诊 PPIs 的用药金额由 130.29 万元增长至 248.52 万元,使用率由 2.08%上升至 2.96%;住院 PPIs 用药金额由 210.78 万元增长至 597.36 万元,使用率由 51.34%上升至 62.48%。见表 3。

表 2 2013—2015 年 PPIs 用药金额前 10 位的科室

Table 2 Top 10 departments of the consumption sum of PPIs from 2013 to 2015

排名	科室	用药金额/万元				构成比/%
		2013 年	2014 年	2015 年	合计	
1	消化内科	107.81	198.18	237.83	543.82	29.28
2	急诊科	37.77	63.84	67.43	169.04	9.10
3	肿瘤科	16.33	52.43	79.41	148.17	7.98
4	心血管内科	52.11	42.62	44.11	138.84	7.47
5	呼吸内科	18.53	41.45	48.91	108.88	5.86
6	骨科	14.39	30.03	53.00	97.41	5.24
7	重症医学科	9.50	34.56	48.77	92.84	5.00
8	普通外科	20.31	25.55	31.25	77.11	4.15
9	肝胆外科	8.49	26.52	38.85	73.86	3.98
10	血液科	11.78	16.65	29.57	58.01	3.12

表 3 2013—2015 年门诊和住院 PPIs 的用药金额及使用率

Table 3 Consumption sum and usage rate of PPIs for inpatients and outpatients from 2013 to 2015

区域	2013 年		2014 年		2015 年	
	金额/万元	使用率/%	金额/万元	使用率/%	金额/万元	使用率/%
门诊	130.29	2.08	227.39	2.78	248.52	2.96
住院	210.78	51.34	443.22	56.49	597.36	62.48

2.4 不同剂型 PPIs 的用药金额及构成比

口服剂型 PPIs 的用药金额逐年增长,由 152.64 万元增长至 264.09 万元,但构成比逐年下降,由 44.75%下降至 31.22%;注射剂型 PPIs 的用药金额及构成比均逐年增长,金额由 188.43 万元增长至 581.79 万元,构成比由 55.25%增长至 68.78%。见表 4。

2.5 各品规 PPIs 的用量和 DDDs

用量和 DDDs 合计排前 3 位的品种依次为兰索拉唑肠溶胶囊、注射用兰索拉唑、埃索美拉唑镁肠溶片;兰索拉唑肠溶胶囊、注射用兰索拉唑、雷贝

拉唑肠溶片和注射用埃索美拉唑钠的用量和 DDDs 均逐年增长,注射用泮托拉唑钠和注射用奥美拉唑钠的用量和 DDDs 均逐年下降,其余品种变化无明显规律。见表 5。

2.6 各品规 PPIs 的用药金额及构成比

用药金额合计排前 3 位的品种依次为注射用兰索拉唑、埃索美拉唑镁肠溶片、兰索拉唑肠溶胶囊;注射用兰索拉唑和注射用埃索美拉唑钠用药金额及构成比均逐年上升,注射用泮托拉唑钠和注射用奥美拉唑钠用药金额及构成比均逐年下降,其余品种变化无明显规律。见表 6。

表 4 2013—2015 年不同剂型 PPIs 的用药金额及构成比

Tabel 4 Consumption sum and proportion of PPIs with different dosage forms from 2013 to 2015

剂型	2013 年		2014 年		2015 年	
	金额/万元	构成比/%	金额/万元	构成比/%	金额/万元	构成比/%
口服	152.64	44.75	243.53	36.32	264.09	31.22
注射	188.43	55.25	427.08	63.68	581.79	68.78

表 5 2013—2015 年各品规 PPIs 的用量和 DDDs

Tabel 5 Dosage and DDDs of all various of PPIs from 2013 to 2015

药品	2013 年		2014 年		2015 年		合计	
	用量/g	DDDs	用量/g	DDDs	用量/g	DDDs	用量/g	DDDs
兰索拉唑肠溶胶囊	1 244.79	41 493	1 686.63	56 221	2 650.38	88 346	5 581.80	186 060
注射用兰索拉唑	172.14	5 738	1 207.95	40 265	1 592.10	53 070	2 972.19	99 073
埃索美拉唑镁肠溶片	677.66	16 942	1 800.58	45 014.5	1 321.28	33 032	3 799.52	94 988
奥美拉唑镁肠溶片	409.89	20 495	322.60	16 130	467.06	23 353	1 199.55	59 977.5
雷贝拉唑肠溶片	252.29	12 615	366.12	18 306	428.40	21 420	1 046.81	52 340.5
注射用泮托拉唑钠	1 107.16	27 679	325.72	8 143	167.64	4 191	1 600.52	40 013
注射用奥美拉唑钠	126.64	6 332	73.60	3 680	65.20	3 260	265.44	13 272
注射用埃索美拉唑	28.60	715	120.12	3 003	299.08	7 477	447.80	11 195

表 6 2013—2015 年各品规 PPIs 的用药金额及构成比

Tabel 6 Consumption sum and constituent ratio of all various of PPIs from 2013 to 2015

药品	2013 年		2014 年		2015 年		合计	
	金额/万元	构成比/%	金额/万元	构成比/%	金额/万元	构成比/%	金额/万元	构成比/%
注射用兰索拉唑	57.61	16.89	352.37	52.55	460.75	54.47	870.73	46.87
埃索美拉唑镁肠溶片	41.67	12.22	108.11	16.12	79.08	9.35	228.86	12.32
兰索拉唑肠溶胶囊	48.30	14.16	61.21	9.13	92.67	10.96	202.19	10.88
雷贝拉唑肠溶片	37.48	10.99	54.39	8.11	63.64	7.52	155.51	8.37
注射用埃索美拉唑	10.05	2.95	40.52	6.04	100.41	11.87	150.98	8.13
注射用泮托拉唑钠	85.94	25.20	15.79	2.35	4.34	0.51	106.07	5.71
奥美拉唑镁肠溶片	25.19	7.38	19.82	2.96	28.70	3.39	73.71	3.97
注射用奥美拉唑钠	34.82	10.21	18.40	2.74	16.30	1.93	69.53	3.74

3 讨论

3.1 PPIs 的用药金额

从整体情况看, 2013—2015 年, 解放军总医院海南分院 PPIs 的用药金额、用量和使用率均呈逐年上升趋势, 注射剂型 PPIs 用药金额的比例也逐年增加, 首先与近 3 年来医院床位数的不断拓展, 门诊量和收容量的不断攀升直接相关; 其次, 由于工作方式和生活习惯的改变导致的消化性溃疡及肿瘤等疾病的发生率增加, 以及应激性黏膜病变的防治越来越引起临床的重视^[9], 也可能成为 PPIs 用量和使用率增加的原因。当然, PPIs 潜在的不合理使用也是其用量和使用率明显增加的另一个不容忽视的原因。

3.2 PPIs 用药金额前 10 位的科室

从专科角度看, PPIs 用药多以消化、肿瘤、呼吸、心血管、急重症科室为主, 基本符合消化系统疾病专科治疗、肿瘤化疗护胃治疗和应激性溃疡高危群体防治的用药规律, 严重创伤、复杂手术也具备手术 PPIs 预防应用指征, 故骨科、普通外科等科室 PPIs 也占有一定用药比例。

3.3 门诊和住院 PPIs 的用药金额及使用率

从区域用药看, 住院 PPIs 用药金额和使用率均明显高于门诊, 主要有两方面原因, 一是住院患者病情相对危重, 病程相对漫长, 用药相对繁杂, 疾病因素和药物因素决定了应用 PPIs 治疗的情形相对多见; 另外, 住院 PPIs 用药常以注射剂型为主, 而注射剂型 PPIs 价格普遍高于口服剂型。

3.4 各品规 PPIs 的用药金额和 DDDs

从品种选择角度看, 奥美拉唑为第 1 个上市的 PPI 制剂, 为 *R*、*S* 型异构体 1:1 混合的消旋体, 通过 2 个结合位点与质子泵抑不可逆结合, 血浆半衰期仅 0.5~1 h^[10], 其对 CYP2C19 的亲合力比 CYP3A4 高 10 倍, 其强化代谢受 CYP2C19 基因多态性的调控, 药动学存在明显的个体差异^[11], 并可延缓地西泮、苯妥英钠、华法林、硝苯地平药物等经肝脏代谢药物在体内的消除, 从而发生潜在的药物相互作用。基于以上特点, 奥美拉唑逐渐被临床弃用, 其用药金额比例、用量、DDD_s 连续 3 年来均呈下降趋势, 基本成为全院应用最少的 PPI 品种。兰索拉唑为吡啶环上引入 F₃ 基团, 与质子泵有 3 个结合位点, 亲脂性增加, 生物利用度较奥美拉唑提高 30%, 半衰期延长至 1.5 h, 动物实验显示其抑酸作用为奥美拉唑的 2~3 倍^[12], 其口服剂型价格为全院最低, 而其注射和口服剂型均为当地新农合报

销比例最高的 PPI 品种, 故其备受临床欢迎, 近年来量逐渐攀升, 用药金额、DDD_s 总体居于前列。埃索美拉唑是奥美拉唑的 *S*-异构体, 连续给药生物利用度可达 90%, 半衰期较奥美拉唑长, 较奥美拉唑可更早控制症状、更有效缓解胃食管反流病烧心症状, 提高上消化道出血患者胃内 pH 值 >6 和应激性溃疡患者胃内 pH 值 >4 的时间更长, 且对 CYP2C19 的抑制能力较奥美拉唑弱^[13]。因此, 埃索美拉唑注射和口服剂型用药金额比例、用量、DDD_s 均逐年提高, 提示临床对本品的选择倾向性更强, 但由于本品价格相对较高, 受价格和医保政策因素影响, 本品应用也受到一定限制。雷贝拉唑为新一代 PPI, 其在肝内主要经非酶途径代谢, 对 CYP2C19 和 CYP3A4 活性影响较小, 基因多态性个体差异和药物相互作用较其他 PPIs 少, 且本品对幽门螺杆菌的抑菌活性较其他 PPIs 强, 但由于本品价格为所有口服 PPIs 中最高, 仅消化科应用较多, 故其用药金额和 DDD_s 基本趋于稳定。

PPIs 在各种酸相关疾病、抗幽门螺杆菌、上消化道出血、胃黏膜损伤和应激性溃疡等消化道疾病领域中发挥着不可替代的作用, 且其安全性和耐受性好, 越来越受到临床的青睐。然而, 随着 PPIs 的大量、广泛使用, 无指征用药、品种选择缺乏合理性、不首选口服给药、超剂量、超疗程用药、未及时规避不良药物相互作用不合理应用的现象日益出现^[14-15]。PPIs 长期用药还存在骨折、呼吸系统感染、自发性腹膜炎、艰难梭杆菌感染性腹泻、低镁血症、消化道肿瘤、微量元素和维生素吸收障碍、肾功能不全、骨骼肌与心肌病和老年痴呆与氯吡格雷联用导致心脑血管不良事件等风险^[16-20]。

4 PPIs 使用的建议

PPIs 的合理使用和管理尤为重要, 应从以下几方面加以关注: (1) 严格掌握 PPIs 用药指征, 不宜随意扩大其适应症; (2) 优化 PPIs 用药方案, 应根据不同 PPIs 药动学/药效学特点及不同疾病对胃 pH 值及维持时间要求和不同患者的病理生理及经济状况, 选择使用的品种和剂型; (3) 掌握正确的给药时间, 由于大多 PPIs 均为短效制剂 (半衰期仅 1~2 h), 给药过早则大部分药物已被代谢, 过晚则抑制 Na⁺-K⁺-ATP 酶延迟导致抑酸作用发挥不及时, 故宜在餐前 30 min 给药; (4) 应根据治疗目的的不同和不同患者的病理生理特点给予适宜的剂量和频次; (5) 合理控制用药疗程, 如应激性溃疡预防应

用PPIs应在控制原发病基础上早期静脉给予PPIs至少3 d,当患者病情好转趋于稳定,可耐受肠内营养或已进食时,应及时改为口服用药并逐渐停药^[21];(6)应注意规避不良药物相互作用,如对于合并使用氯吡格雷抗血小板治疗的患者应选择对CYP2C19活性影响较小的泮托拉唑和雷贝拉唑,以减少心血管事件的发生;(7)加强PPIs不良反应监测和药学监护,尤其对长期应用PPIs患者进行用药风险评估,发生意外时应及时采取措施,包括调整剂量和或换用、停药、及时对症治疗等;(8)加强合理用药宣教,使医务人员更好地掌握PPIs药动学/药效学特点和不良反应等知识,提升合理用药意识和水平;(9)强化合理用药监管,组织临床、药学、行政管理、经济管理方面的专家,定期开展合理用药点评会,通过用药现状分析、典型病例讨论等方式,加强学科交流,提升管理职能,以评促改,量化管控,规范用药行为。

只有及时把握用药现状,并从以上几方面出发,制定科学性、可行性强的管理办法,才能确保PPIs的应用安全、有效、经济、适当,真正使患者获益。

参考文献

- [1] 吴婷,孔灿灿.质子泵抑制剂的临床应用现状[J].中国处方药,2013,11(1):25-27.
- [2] 杨雪松.质子泵抑制剂研究进展及临床应用评价[J].中国医院用药评价与分析,2011,11(5):396-398.
- [3] 赵玉沛.应激性黏膜病变预防与治疗[J].中国实用外科杂志,2015,35(7):728-730.
- [4] Książczyńska D, Szeląg A, Paradowski L. Overuse of proton pump inhibitors [J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2015, 125(4): 288-289.
- [5] 黄珊,刘莹,宋洪涛.质子泵抑制剂临床应用中的问题及其合理使用[J].解放军药学学报,2014,30(6):570-572.
- [6] Masclee G M, Sturkenboom M C, Kuipers E J. A benefit-risk assessment of the use of proton pump inhibitors in the elderly [J]. *Drugs Aging*, 2014, 31(4): 263-282.
- [7] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].第17版.北京:人民卫生出版社,2011:469-471.
- [8] 卫生部合理用药专家委员会.中国医师药师临床用药指南[M].第2版.重庆:重庆出版社,2014:748-759.
- [9] 于学忠,郭树彬,周荣斌,等.中国急性胃黏膜病变急诊专家共识[J].中国急救医学,2015,35(9):769-775.
- [10] 刘波,姚鸿萍.临床常用质子泵抑制剂的研究进展[J].西北药学杂志,2014,29(3):328-330.
- [11] 王臻珏,唐惠林,荆珊,等.CYP2C19基因多态性对奥美拉唑药动学影响的系统评价[J].中国药理学杂志,2013,48(5):374-379.
- [12] 李菁,李荣东.质子泵抑制剂的研究进展[J].儿科药理学杂志,2014,20(4):126-128.
- [13] 张生雄.埃索美拉唑研究进展[J].青海医药杂志,2012,42(3):85-87.
- [14] Chia C T, Lim W P, Vu C K. Inappropriate use of proton pump inhibitors in a local setting [J]. *Singapore Med J*, 2014, 55(7): 363-366.
- [15] Delcher A, Hily S, Boureau A S, et al. Multimorbidities and overprescription of proton pump inhibitors in older patients [J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0141779.
- [16] 张增珠,李刚,陈集志,等.质子泵抑制剂长期用药的临床风险[J].中国药物警戒,2013,10(11):663-665.
- [17] Peng Y C, Lin C L, Yeh H Z, et al. Association between the use of proton pump inhibitors and the risk of ESRD in renal diseases: a population-based, case-control study [J]. *Medicine*, 2016, 95(15): e3363.
- [18] Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Panjawatanan P, et al. Proton pump inhibitors and risk of dementia [J]. *Medicine*, 2016, 4(12): 240.
- [19] 栗艳,朱疆依,韩英.质子泵抑制剂的研究进展和合理应用[J].临床荟萃,2013,28(11):1201-1206.
- [20] 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.药品不良反应信息通报(第55期)[EB/OL].(2014-08-17)[2016-10-22].<http://www.sda.gov.cn/WS01/CL0078/80914.html>.
- [21] 应激性溃疡防治专家组.应激性溃疡防治专家建议(2015版)[J].中华医学杂志,2015,95(20):1555-1557.