

· 药事管理 ·

质子泵抑制剂临床超适应证使用的医疗大数据分析

毛旭峰¹, 杨樟卫² (1. 海军军医大学长海医院药学部, 上海 200433; 2. 上海市第四人民医院信息科, 上海 200085)

[摘要] 目的 探讨国内住院患者质子泵抑制剂(PPIs)过度使用的主要原因。方法 分析 20 家综合性医院 2015 年 1 月 1 日至 2018 年 3 月 31 日的患者电子病历信息, 统计 PPIs 的适应证分布, 不同品种 PPIs 的使用分布以及超适应证用药患者的高频疾病、手术、合并用药等。结果 PPIs 使用人数最高的适应证为非甾体抗炎药(NSAIDs)相关溃疡的预防, 占使用患者的 40.9%; 34.2% 的患者为超适应证用药; 超适应证用药患者中, 兰索拉唑使用比例最高, 占 48.1%; 使用 PPIs 患者人数最高的疾病、手术和伴随用药分别是食管、胃和十二指肠疾病、胆囊胆道手术和矿物质补充剂。结论 药物性溃疡的预防和超适应证用药是 PPIs 用量巨大的主要原因; 兰索拉唑的应用不够规范; 超适应证用药通常发生在肿瘤和消化道疾病的患者, 消化道不适、禁食、手术和使用糖皮质激素是其发生的主要原因。

[关键词] 质子泵抑制剂; 药物利用评估; 药学管理; 数据挖掘

[中图分类号] R975

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2020)02-0184-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.201909086

Medical big data analysis of the clinical off-label use of proton pump inhibitors

MAO Xufeng¹, YANG Zhangwei² (1. Department of Pharmacy, Changhai Hospital, Navy Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Information, Shanghai Fourth People's Hospital, Shanghai 200081, China)

[Abstract] **Objective** To explore the main causes of the overuse of proton pump inhibitor (PPIs) in domestic hospitalized patients. **Methods** The electronic medical records of patients in 20 general hospitals from January 1, 2015 to March 31, 2018 were analyzed. The distribution of indications of PPIs, the distribution of different uses of PPIs, the most often diseases of patients using the off-label medications, surgeries and combined medication, etc. were analyzed. **Results** The number one indication of PPIs was the prevention of NSAIDs-related ulcer, which accounted for 40.9% of the patients and 34.2% of them was off-label users. Among the off-label patients, lansoprazole was the most highly used, which accounted for 48.1%. The most often diseases, surgeries and combined medications of the patients using PPIs were the diseases of esophagus, stomach and duodenum, gallbladder and biliary surgery and mineral supplement. **Conclusion** The prevention of drug-induced ulcers and the off-label use is the main reasons for the huge amount of PPIs usage. The application of lansoprazole is not standardized; The main causes of the off-label PPIs usage are gastrointestinal discomfort, fasting, surgery and glucocorticoids.

[Key words] proton pump inhibitors; drug utilization review; pharmacy administration; data mining

质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)是一类常用于治疗胃酸分泌过多及相关疾病的药物。近年来,随着 PPIs 使用范围的扩大和仿制药品的出现,这类药物的消耗数量和金额急剧增长^[1],仅在 2011~2015 年,美国抑酸药物(主要为 PPIs)累计支出超过 600 亿美元^[2]。除了增加政府和患者的医疗负担,PPIs 使用量的增长还带来了许多药物不良反应,如院内获得性肺炎和艰难梭菌感染^[3]。控制 PPIs 过度使用是目前需要解决的重点问题之

一,但 PPIs 品种规格众多,药事管理重点难以明确。已发表的有关 PPIs 药物利用研究使用的病例数量较小,多为单一医院,很难具有代表性,而利用大型数据库进行医学研究需要医学研究人员具备一定计算机基础并熟练掌握所用数据库的架构,目前尚无此类 PPIs 研究报道。本研究的主要目的是利用区域医疗大数据,通过百万级的病例数量研究住院患者 PPIs 超适应证用药的现状,为药事管理和临床药学工作提供线索和依据。

1 资料和方法

1.1 资料来源和研究人群

研究所用数据来源于上海市长海医院科研服务数据库,该数据库主要用于监测抗菌药物的合理

[作者简介] 毛旭峰,硕士研究生,研究方向:药物流行病学,Email: smmu_mxf@163.com

[通讯作者] 杨樟卫,博士,副主任药师,研究方向:药物信息学、医疗大数据,Email: shdsyy_yzw@sina.com

使用,包括了全国多家综合性医院的患者电子病历数据。可获得的信息包括患者人口学特征、临床诊断、医嘱记录和收费结算资料。本研究收集了2015年1月1日至2018年3月31日该数据库中出院人数排名最前的20家大型综合性三甲医院的住院患者病例资料。病例主要纳入标准为:①年龄 ≥ 18 周岁;②首次入院。主要排除标准为:①住院时间 ≤ 3 d或 ≥ 100 d;②具有妊娠、分娩和产褥期诊断者;③具有围生期相关诊断者。为保护患者隐私,研究未使用任何与个人身份有关的信息。

1.2 研究内容

1.2.1 住院患者PPIs使用基本情况

根据临床上PPIs的应用指征和治疗目的对患者进行分类,研究遴选的PPIs适应证包括:消化性溃疡、胃食管反流病(GERD)、功能性消化不良、抗幽门螺旋杆菌治疗、卓-艾综合征、上消化道出血、应激性溃疡的预防、非甾体类抗炎药(NSAIDs)相关消化性溃疡的预防、内镜黏膜下剥离术(人工溃疡);对不属于上述范畴的用药指征则统一定义为超适应证用药。由于急性胰腺炎和预防抗血小板药物相关消化性溃疡是PPIs在临床治疗中常见的超说明书用药,受到多数指南的推荐,本研究对其进行了单独归类分析。研究统计的指标包括:各适应证PPIs使用患者人数、PPIs使用率、剂型分布。

适应证中对疾病分类的根据为国际疾病分类编码第10版(ICD-10编码),以及药物有关的适应证,即使用药品的解剖、治疗和化学(ATC)代码进行数据挖掘。内镜黏膜下剥离术则采用ICD-9-CM手术编码从患者手术记录中获取。依据相关指南^[4-5],研究定义符合应激性溃疡预防指征者包括具有以下任一特征的患者:①机械通气时间 >48 h;②凝血障碍(血小板计数 $<50 \times 10^9/L$ 或国际标准化比值 >1.5 或活化部分凝血活酶时间 $>$ 对照值两倍);③创伤性脑损伤或创伤性脊髓损伤;④烧伤。或者具备以下两项及以上次要标准的患者:①ICU入住时间 >7 d;②脓毒症;③肝衰竭或者肾衰竭;④使用大剂量全身用糖皮质激素(超过250 mg 氢化可的松或等效药物)。

1.2.2 不同品种PPIs的使用倾向性分布

目前国内使用的PPIs品种包括奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑和艾司奥美拉唑,而不同PPIs的批准适应证也有所差异,奥美拉唑的适应证最广泛,除了常见的适应证外,还可用于应激性溃疡的预防、NSAIDs相关溃疡的预防等;兰索拉唑、泮托拉唑和雷贝拉唑的适应证较窄,通常

在住院患者中仅被批准用于消化性溃疡、GERD和上消化道出血等疾病的治疗。按上述治疗目的分类,对各品种PPIs的使用分布进行统计,以此分析每一种PPIs使用的倾向性和合理性。

1.2.3 超适应证使用PPIs的原因分析

超适应证用药是PPIs不合理使用的重要来源。通过分析超适应证用药患者的高频疾病、高频手术和高频伴随用药探讨这类现象发生的主要原因。

提取上述分类中超适应证用药患者的疾病诊断、医嘱用药和手术记录信息并按提取编码进行归类。对疾病的分类使用ICD-10编码并精确至章节,例如将消化系统疾病分类至①口腔、涎腺和颌疾病;②食管、胃和十二指肠疾病;③阑尾疾病;④疝;⑤非感染性肠炎;⑥其他肠疾病;⑦腹膜疾病;⑧肝疾病;⑨胆囊、胆道和胰腺疾患。患者接受手术类型分类使用ICD-9-CM编码精确至前两位,如01.xx代表颅脑和脑膜的切开术和切除术。伴随用药分类则通过药物ATC分类代码,精确至治疗学分类。统计每一分类下的PPIs使用患者人数和PPIs使用率。如某分类的PPIs使用人数和PPIs使用率均位于所在类别的前20%,则定义为高频使用类,对患者疾病、手术和用药的高频使用类进行汇总和统计。

1.3 数据处理

研究中原始患者信息的数据挖掘和数据清洗使用Oracle 11g,后期数据统计分析使用SAS 9.4版。

2 结果

2.1 研究对象入组和排除

2015年1月1日至2018年3月31日,20家医院首次就诊的成年患者共2 597 709例,排除住院时间 ≤ 3 d或 ≥ 100 d者(347 803例)以及在妊娠期和围生期相关诊断者(614 492例),最后纳入研究的患者共1 635 414例。

2.2 住院患者PPIs使用情况

根据PPIs的适应证对患者进行分类,结果如表1所示,共有937 989例患者在住院期间使用了PPIs,使用率为57.4%,其中接受注射用PPIs治疗的患者达82.9%。在PPIs的使用目的中,使用人数最高的适应证为NSAIDs相关溃疡(38.4万例),其次为超适应证使用(32.0万例)和抗血小板药胃肠道损伤的预防(14.5万例)。除患者人数较少的卓-艾综合征和抗螺杆菌(Hp)感染外,PPIs使用率最高的适应证分别是内镜黏膜下剥离术(98.4%),其

表1 20家三甲医院住院患者质子泵抑制剂使用的基本情况

用药目的	使用人数*(万人, %)	PPIs使用率(%)	PPIs剂型占比(%)		
			注射剂	口服	注射剂+口服
非甾体抗炎药相关溃疡	38.4(40.9)	69.2	82.4	5.8	11.8
超适应证用药	32.0(34.2)	45.7	72.1	13.2	14.7
抗血小板药物溃疡	14.5(15.4)	52.3	35	42.3	22.8
应激性溃疡	11.6(12.4)	70.3	74.5	8.1	17.4
消化性溃疡	2.6(2.8)	92.4	33	14.4	52.6
胃食管反流病	1.9(2)	90.6	24.6	22.2	53.3
急性胰腺炎	1.4(1.4)	92.7	66.7	2.7	30.6
上消化道出血	1.3(1.4)	93.6	42.3	4.3	53.4
内镜黏膜下剥离术	1(1.1)	98.4	21.6	2.9	75.6
功能性消化不良	0(0)	65.6	40	24.9	35.1
抗幽门螺杆菌	0(0)	66.7	25	0	75
卓-艾综合征	0(0)	100	100	0	0
合计	93.8(100)	57.4	68.8	14.1	17.1

次为上消化道出血(93.6%)和急性胰腺炎(92.7%),使用注射用PPIs和口服PPIs比例最高的适应证分别是NSAIDs和抗血小板药的药物性溃疡预防,分别为82.4%和42.3%,采用注射口服序贯治疗比例最高的适应证为内镜黏膜下剥离术(75.6%)。

2.3 各品种PPIs使用分布

筛选表1中PPIs使用人数超过1万例的适应证,统计每种适应证下各品种PPIs使用构成比(详见表2)。所有PPIs使用患者中,兰索拉唑使用的比例最高(45.9%),其次为奥美拉唑(29.5%)。各药品中,艾司奥美拉唑是消化道溃疡和上消化道出血时应用最多的PPIs,而其余适应证大多用兰索拉唑。此外,在预防抗血小板药物胃肠道损伤时,奥美拉唑的使用比例明显减少,而泮托拉唑和雷贝拉唑使用比例相对较高。在超适应证用药的患者中,接受奥美拉唑(30.1%)和兰索拉唑(48.1%)治疗的患者较多,明显高于其他PPIs。

2.4 PPIs超适应证用药原因分析

入组的1635414例患者中,有701432例不含任何PPIs适应证,其中320354例患者接受了PPIs治疗,占有所有患者的19.6%。

2.4.1 超适应证用药患者的疾病分布

超适应证用药患者中,PPIs使用人数和使用率在前20%的疾病如图1所示。高频疾病中,PPIs使用人数最高的疾病为食管、胃和十二指肠疾病,其次为胆囊、胆道和胰腺疾病,良性肿瘤,消化器官恶性肿瘤,共占据了47.7%的PPIs超适应证用药患者数量。

2.4.2 超适应证用药患者的手术分布

在超适应证用药的患者中,共412618例患者在住院期间进行了手术治疗,其中218961例患者使用了PPIs,使用率达53.1%,而未执行手术患者PPIs使用率为35.1%。因此围术期或术后使用PPIs可能是超适应证用药的一个重要因素。在高频手术中,胆囊和胆道手术的PPIs使用人数最多,占用药手术患者的8.2%(图2)。

表2 各品种质子泵抑制剂在不同适应证中的使用情况

用药目的	PPIs使用人数	奥美拉唑(n,%)	兰索拉唑(n,%)	泮托拉唑(n,%)	雷贝拉唑(n,%)	艾司奥美拉唑(n,%)
消化道溃疡	25 862	8 090(31.3)	8 925(34.5)	6 136(23.7)	4 610(17.8)	11 609(44.9)
胃食管反流病	18 719	5 150(27.5)	6 450(34.5)	5 257(28.1)	3 197(17.1)	6 289(33.6)
急性胰腺炎	13 600	4 206(30.9)	5 801(42.7)	4 232(31.1)	1 434(10.5)	4 478(32.9)
上消化道出血	13 170	3 668(27.9)	3 845(29.2)	3 555(27.0)	1 854(14.1)	7 370(56.0)
应激性溃疡预防	115 843	45 468(39.2)	55 227(47.7)	22 335(19.3)	9 284(8.0)	21 967(19.0)
非甾体抗炎药溃疡预防	383 513	132 091(34.4)	199 552(52)	74 475(19.4)	21 332(5.6)	41 825(10.9)
抗血小板药物溃疡预防	144 704	22 642(15.6)	52 582(36.3)	47 105(32.6)	45 513(31.5)	16 600(11.5)
超适应证用药	320 354	96 361(30.1)	154 076(48.1)	57 253(17.9)	27 244(8.5)	45 595(14.2)

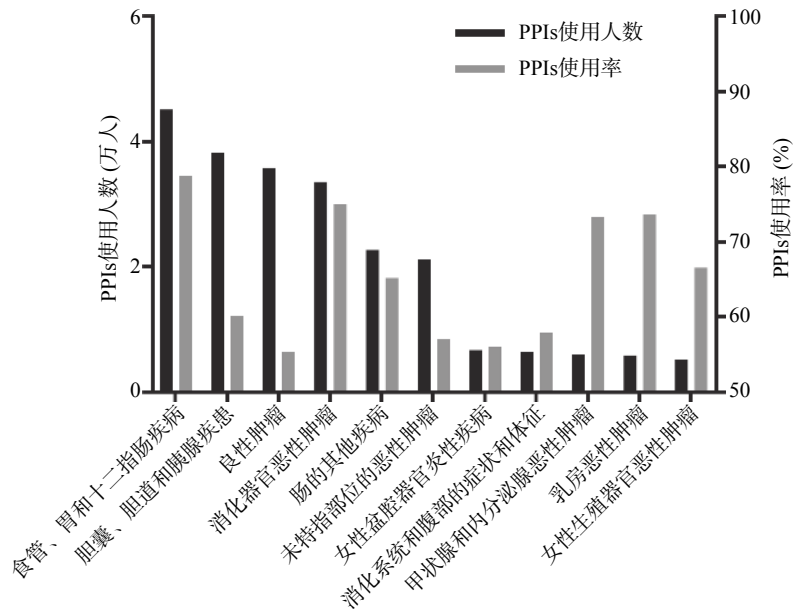


图1 超适应证用药患者的疾病分布及 PPIs 使用情况

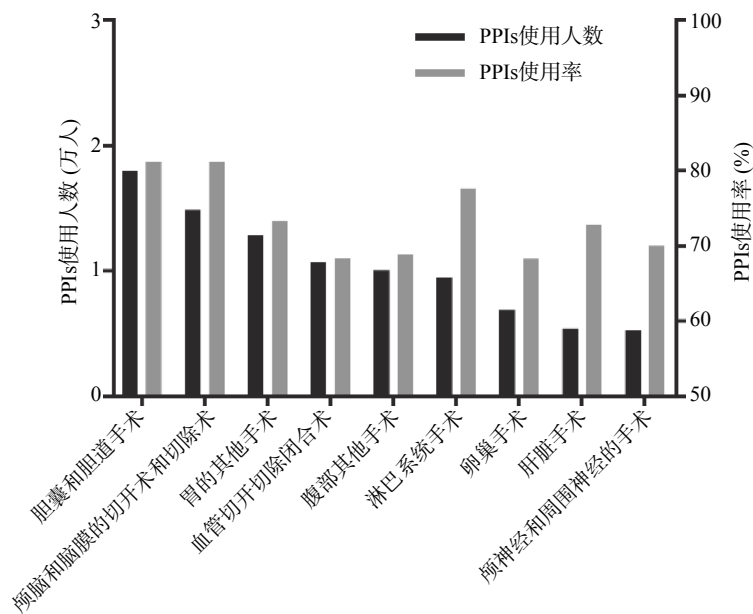


图2 高频手术患者超适应证使用 PPIs 的情况

2.4.3 超适应证用药患者的联合用药分析

通过分析 PPIs 的联合用药,通常可以更准确地判断患者的疾病特点(临床诊断可能具有漏记的现象,如上消化道不适在出院诊断中较少体现)。在研究中,同时筛选具有高配伍率和高配伍人数的药物,可避免结果中出现高配伍人数低配伍率的药物(如生理盐水)。在 PPIs 的高频配伍药物中,矿物质补充剂的配伍人次最高,占有超适应证用药患者的 57.4%,其次为功能性胃肠疾病药(55.8%)和系统用糖皮质激素(51.5%),见图 3。

3 讨论

PPIs 在住院患者的临床使用中预防处方的比例远高于治疗处方。结果表明:与抑酸作用关联最密切的消化性溃疡和胃食管反流病的处方比例不到 5%,且大量用药患者不存在任何适应证。在预防处方中,用于药物性溃疡预防的患者较多,尤其是预防 NSAIDs 引起的消化道损伤是住院患者使用 PPIs 的最大来源,约 2/3 的患者在接受 NSAIDs 治疗时同时使用的 PPIs,而指南推荐^[6]预防治疗仅用于伴随其余危险因素的情况,因此除了超适应证

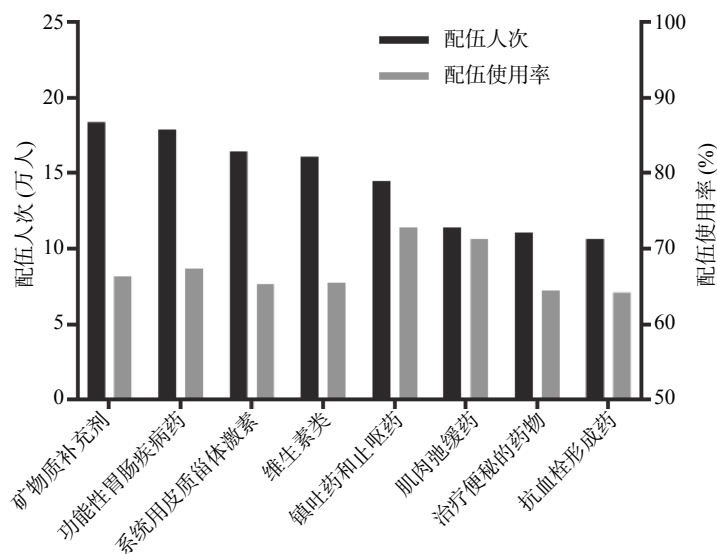


图3 超适应证用药患者的联合用药情况

用药之外,掌握 NSAIDs 联合 PPIs 的用药时机应该成为另一个药事管理重点。另外,急性胰腺炎和抗血小板药物相关溃疡等虽然属于超说明书用药,但研究表明其使用非常普遍(急性胰腺炎 PPIs 使用率达 92.7%),且受到多数指南和专家共识的推荐,可考虑纳入使用适应证的范围。

PPIs 不同品种临床实际使用的不合理性并非一致。各品种的药物分布数据显示:兰索拉唑作为国内使用最广泛的 PPIs,存在严重的超适应证使用的情况,其应用广泛的 NSAIDs 相关溃疡预防和应激性溃疡预防均非批准适应证(表 2),并包揽了约一半的超适应证用药。在与抗血小板药物的合用方面,对氯吡格雷等影响较大的奥美拉唑使用明显减少,而泮托拉唑和雷贝拉唑使用显著增加,证明目前在肝药酶相关的药物选择上比较合理。

消化道疾病和肿瘤是超适应证用药的主要来源,一些未经证实有效的上消化道疾病和与治疗目的无关的下消化道的疾病均采取抑酸治疗;在肿瘤的治疗上,部分临床医生认为其对化疗引起上消化道反应有效,使其成为了肿瘤化疗药物的“固定搭配”。因此,在 PPIs 临床用药的干预中,应当重点关注肿瘤患者和消化道疾病的患者。围术期和术后应用 PPIs 是另一重要来源,但结果显示,手术患者用药普遍分散,使用人数最高的手术仅占有用药人数的 5.6%。另外,这类患者用药原因通常为应激性溃疡的预防,用药指征判断方法较复杂,针对手术管理难度较大,因此不推荐通过手术专项干预。伴随用药的分析则进一步提示 PPIs 超适应证用药主要起源于肠外营养(禁食患者),消化道不适的症状(痉挛、疼痛、呕吐、便秘),糖皮质激素,麻

醉(围术期)和抗凝药,建议可以通过院内宣教和联合用药处方点评进行管理。

综上所述,药物性溃疡的预防和超适应证用药是国内住院患者 PPIs 用量巨大的主要原因。兰索拉唑的应用不够规范,是 PPIs 过度使用的重要来源。超适应证用药通常发生在肿瘤和消化道疾病的患者,消化道不适、禁食、手术和使用糖皮质激素是其发生的主要原因。

【参考文献】

- [1] SAVARINO V, DULBECCO P, DE BORTOLI N, et al. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a re-appraisal[J]. *European Journal of Internal Medicine*, 2017, 37: 19-24.
- [2] PEERY A F, CROCKETT S D, MURPHY C C, et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2018[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(1): 254-272.e211.
- [3] SAVARINO V, DULBECCO P, SAVARINO E. Are proton pump inhibitors really so dangerous? *Dig Liver Dis*, 2016, 48(8): 851-859.
- [4] GUILLAMONDEGUI O D, GUNTER O L, BONADIES J A, et al. Practice management guidelines for for stress ulcer prophylaxis [EB/OL]. Eastern Association for the Surgery of Trauma, 2008 [2019-09-12]. Available from: <http://www.east.org/education/practice-management-guidelines/stress-ulcer-prophylaxis>.
- [5] MADSEN K R, LORENTZEN K, CLAUSEN N, et al. Guideline for stress ulcer prophylaxis in the intensive care unit[J]. *Dan Med J*, 2014, 61(3): C4811.
- [6] LANZA F L, CHAN F K, QUIGLEY E M, et al. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(3): 728-738.

[收稿日期] 2019-09-21 [修回日期] 2020-02-16
[本文编辑] 陈盛新