

口服质子泵抑制剂的多准则量化评价实践

薛朝军, 任炳楠, 郭彩会, 赵越, 董占军* (河北省人民医院, 石家庄 050051)

摘要: 目的 通过对河北省人民医院所有口服质子泵抑制剂进行多准则量化评价, 为医院药事管理与药物治疗学委员会进行药品目录调整、临床应用评价等药事管理工作提供依据。方法 建立包含必要性、有效性、安全性、经济性、国家医保、国家基本药物、一致性评价、贮藏条件、药品有效期、全球使用情况、企业状况 11 个准则的“药品量化评分表”, 并由信息药师对 6 个品种共 10 个品规的口服质子泵抑制剂进行量化评价。结果 10 个口服质子泵抑制剂得分在 52~78 分, 奥美拉唑得分最高, 艾普拉唑得分最低, 差异主要表现在必要性、经济性等方面。结论 对药品进行的多准则量化评价为药事管理与药物治疗学委员会提供了较为全面的证据, 通过对评分与用量进行分析可明确管理重点, 有推广应用的价值。

关键词: 质子泵抑制剂; 医院药学; 量化评价; 药品遴选

中图分类号: R952 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2022)02-0242-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.02.018

引用本文: 薛朝军, 任炳楠, 郭彩会, 等. 口服质子泵抑制剂的多准则量化评价实践[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(2): 242-248.

Multicriteria Quantitative Evaluation Practice of Oral Proton Pump Inhibitors

XUE Chaojun, REN Bingnan, GUO Caihui, ZHAO Yue, DONG Zhanjun* (Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To provide the selection basis for pharmaceutical management such as drug catalog adjustment and clinical application evaluation by multi-criteria quantitative evaluation of oral proton pump inhibitors in Hebei General Hospital. **METHODS** To establish a “Drug Quantitative Scoring Table” which based on 11 criterias: necessity, effectiveness, safety, economy, national medical insurance, national essential medicines, consistency evaluation, storage conditions, drug expiration dates, global usage, enterprise status. Ten oral proton pump inhibitors of 6 varieties were quantitatively evaluated by the information pharmacist. **RESULTS** Ten oral proton pump inhibitors scored between 52–78, omeprazole had the highest score and ilaprazole had the lowest score. The differences were mainly in the aspects of necessity and economy. **CONCLUSION** The multi-criteria quantitative evaluation of drugs provides comprehensive evidence for the drug and therapeutics committee. The management focus can be clarified by analyzing the score and dosage, which has the value of promotion and application.

KEYWORDS: proton pump inhibitor; hospital pharmacy; quantitative evaluation; drug selection

质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPIs)通过特异性抑制胃壁细胞 H^+-K^+-ATP 酶而阻断胃酸分泌, 在临床上广泛用于治疗胃食管反流病、胃和十二指肠溃疡、卓-艾综合征、幽门螺杆菌根除等疾病。目前, 经原国家食品药品监督管理局(China Food and Drug Administration, CFDA)批准上市的 PPIs 有奥美拉唑、艾司奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑、艾普拉唑共 6 个品种。在河北省人民医院销售的口服 PPIs 包含上市

的 6 个品种共 10 个品规。大量的口服 PPIs 给临床医师的药品选择、合理用药及医院药事管理工作带来问题。怎样遴选、管理口服 PPIs 成为医院药事管理与药物治疗学委员会(以下简称“药事会”)的一个难题。

在不同的国家、地区, 医疗机构药品评价的方式方法、评估指标不尽相同。多准则决策分析(multicriteria decision analysis, MCDA)是在多重准则上做决策的一系列分析技术的集合。MCDA 能够

基金项目: 河北省 2021 年度医学科学研究课题计划(20211191)

作者简介: 薛朝军, 男, 硕士, 主管药师 E-mail: xchjasd@126.com

*通信作者: 董占军, 男, 硕士, 主任药师 E-mail: 13313213656@126.com

帮助决策者将关注的评价准则进行量化,从而更容易达成共识。因此,MCDA 具有帮助制定更好策略的潜力,在卫生领域的应用急剧增加^[1]。本研究通过药学部制定,医院药事会审核的 11 个评价准则及评价标准对医院在用的口服 PPIs 进行多准则量化评分,为药事会遴选、管理口服 PPIs 提供依据。

1 方法与资料

笔者所在医院药学部通过文献检索与调研、结合医院实际,建立 11 个准则的“药品量化评分表”,见表 1,并经过药事会审核。通过“药品量化评分表”对医院在售的 10 个口服 PPIs 制剂进行多准则量化评价。

评价参照药品说明书信息如下(药品名称,企业,修改日期):奥美拉唑镁肠溶片,国外企业,2018 年 05 月 21 日;奥美拉唑肠溶胶囊,国内企业,2015 年 12 月 01 日;艾司奥美拉唑镁肠溶片,

国外企业,2016 年 09 月 02 日;艾司奥美拉唑肠溶胶囊,国内企业,2016 年 03 月 03 日;兰索拉唑肠溶片,国内企业,2019 年 04 月 28 日;泮托拉唑肠溶胶囊,国内企业 1,2018 年 01 月 11 日;泮托拉唑肠溶片,国内企业 2,2018 年 06 月 04 日;雷贝拉唑肠溶片,国外企业,2016 年 04 月 22 日;雷贝拉唑肠溶片,国内企业,2015 年 12 月 01 日;艾普拉唑肠溶片,国内企业,2017 年 08 月 24 日。药品价格取自河北省药品集中采购平台(<http://60.205.165.231/deal/outlogin>),日均治疗费用根据说明书标示计量换算。医保目录参照 2019 年 8 月 20 日国家医疗保障局发布的《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》(http://www.nhsa.gov.cn/art/2019/8/20/art_37_1666.html)。国家基本药物目录参照 2018 年 10 月 25 日国家卫生健康委员会发布的《国家基本药物目录

表 1 药品量化评分表

Tab. 1 Drug quantitative score sheet

量化指标	评价细则	量化指标	评价细则
必要性(20分)	20分 临床上绝对必要,无可替代药品 16分 与同类药品相比有明显优势 12分 与同类药品相比有优势 8分 与同类药品相比有无明显优势 4分 已有过多同类药品,本药无优势	经济性(15分)	15分 与同类药品相比日均治疗费用低 12分 与同类药品相比日均治疗费用较低 9分 与同类药品相比日均治疗费用相当 6分 与同类药品相比日均治疗费用较高 3分 与同类药品相比日均治疗费用高
有效性(15分)	15分 卫生行政部门制定的疾病规范化治疗指南、指导原则等推荐 12分 指南 I 类推荐 9分 指南推荐 6分 专家共识推荐 3分 无推荐	医保(10分)	10分 国家医保甲类,没有限制条件 8分 国家医保甲类,有限制条件 6分 国家医保乙类,没有限制条件 4分 国家医保乙类,有限制条件 2分 不在国家医保目录
安全性(15分)	不良反应分级或 CTC AE 分级 6分 轻度(症状轻微,无需治疗)或 CTC 1~2 级 5分 中度(症状明显,需要干预)或 CTC 3 级 4分 重度(症状严重,危及生命)或 CTC 4~5 级,发生率<0.1% 3分 重度(症状严重,危及生命)或 CTC 4~5 级,发生率为 0.1%~1%,含 0.1% 2分 重度(症状严重,危及生命)或 CTC 4~5 级,发生率为 1%~10%,含 1% 1分 重度(症状严重,危及生命)或 CTC 4~5 级,发生率≥10% 特殊人群(包括儿童、老人、孕妇、哺乳期妇女、肾功能异常患者) 3分 可用 2分 慎用 1分 禁用 药物相互作用 3分 可以合用 2分 谨慎合用 1分 避免合用 其他(可多选) 1分 不良反应为可逆性 1分 无特别用药警示 1分 上市时间>5 年	国家基本药物(5分)	5分 国家基本药物 1分 非国家基本药物
		一致性评价(5分)	5分 原研药品或参比制剂 3分 通过一致性评价仿制药品 1分 其他药品
		贮藏条件(5分)	5分 常温贮藏 4分 常温贮藏,避光或遮光 3分 阴凉贮藏 2分 阴凉贮藏,避光或遮光 1分 冷藏贮藏
		药品有效期(4分)	4分 ≥36 个月 3分 ≥24 个月,且<36 个月 2分 >12 个月,且<24 个月 1分 ≤12 个月
		全球使用情况(3分)	3分 美国、欧洲、日本均已上市 2分 美国、欧洲或日本上市 1分 美国、欧洲、日本均未上市
		企业状况(3分)	3分 《美国医药经理人》世界 50 强 2分 工信部医药工业百强榜 1分 其他企业

(2018 年版)》(<http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s7656/201810/c18533e22a3940d08d996b588d941631.shtml>)。全球使用情况通过分别检索美国 FDA(<https://www.accessdata.fda.gov/>)、日本 PMDA(<https://www.pmda.go.jp/english/index.html>)、欧洲 EMA(<https://www.ema.europa.eu/en>)确定上市情况。企业状况,全球 50 强参照美国《制药经理人》2020 年 6 月 12 日发布的最新排名;国内百强企业参照中华人民共和国工业和信息化部 2020 年 8 月 30 日发布的 2019 年中国医药工业百强榜。

2 结果

2.1 必要性

必要性评价药品药效学、药动学、药物剂型、适应证等药学特性,评价药品优势。

2.1.1 适应证 依据药品说明书,奥美拉唑、艾司奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑、艾普拉唑的适应证及用法用量见表 2。

2.1.2 药效学 依据药品说明书,奥美拉唑、艾司奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑、艾普拉唑的药理作用相同,均在体内代谢为次磺

酰胺活性产物,与 H^+/K^+ -ATP 酶半胱氨酸残基不可逆结合后阻断胃酸分泌。循证医学证据表明,PPIs 的疗效显著优于组胺 H_2 受体拮抗剂;在反流性食管炎、糜烂性食管炎及根除幽门螺杆菌中,艾司奥美拉唑都表现出更好的优势;奥美拉唑在反流性食管炎中表现出更优的安全性^[2-4]。

2.1.3 药动学 依据药品说明书,奥美拉唑、艾司奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑、艾普拉唑的主要药动学参数见表 3。

综上所述,艾司奥美拉唑疗效有优势;奥美拉唑对反流性食管炎安全性有优势。雷贝拉唑、泮托拉唑、艾普拉唑对必须合用氯吡格雷等 CYP2C19 底物类药物的患者有治疗优势;艾普拉唑适应证范围窄;兰索拉唑无特殊优势。艾司奥美拉唑、奥美拉唑得 16 分,雷贝拉唑、泮托拉唑得 12 分,艾普拉唑、兰索拉唑得 8 分。

2.2 有效性

有效性评价药品在诊疗规范、指导原则、指南、专家共识等的推荐级别。PPIs 在诊疗规范、指南、专家共识的推荐情况见表 4,均得 12 分。

表 2 口服 PPIs 的适应证及用法用量

Tab. 2 Indication and dosage of oral PPIs

药品	生产厂家	胃溃疡	十二指肠溃疡	应激性溃疡	吻合口溃疡	根除幽门螺杆菌	反流性食管炎	胃食管反流病	NSAID 引起的消化道黏膜损伤	预防 NSAID 引起的胃黏膜损伤	溃疡样症状	酸相关性消化不良	卓-艾综合征
奥美拉唑	国外企业	20 mg qd	20 mg qd	-	-	20 mg bid	20 mg qd	20 mg qd	20 mg qd	20mg qd	20 mg qd	20 mg qd	60 mg qd
	国内企业	20 mg qd/bid	20 mg qd/bid	20 mg qd/bid	-	-	20~60 mg qd/bid	-	-	-	-	-	60 mg qd
泮托拉唑	国内企业 1	40 mg qd	40 mg qd	-	-	-	40 mg qd	-	-	-	-	-	40 mg qd
	国内企业 2	-	-	-	-	-	20 mg qd	-	-	-	20 mg qd	-	-
兰索拉唑	国内企业	30 mg qd	30 mg qd	-	-	-	30 mg qd	-	-	-	-	-	30 mg qd
雷贝拉唑	国外企业	10 mg qd	10 mg qd	-	10 mg qd	10 mg bid	10 mg qd	-	-	-	-	-	10 mg qd
	国内企业	10 mg qd	10 mg qd	-	-	10 mg bid	-	10 mg qd	-	-	-	-	-
艾司奥美拉唑	国外企业	-	-	-	-	20 mg bid	40 mg qd	20 mg qd	20 mg qd	-	-	-	-
	国内企业	-	-	-	-	20 mg bid	40 mg qd	20 mg qd	20 mg qd	-	-	-	-
艾普拉唑	国内企业	-	5~10 mg qd	-	-	-	10 mg qd	-	-	-	-	-	-

注: qd 表示每日 1 次; bid 表示每日 2 次; -表示说明书无该适应证; NSAID-非甾体抗炎药。

Note: qd meant 1 time a day; bid meant 2 times a day; -meant there was no such indication in the instructions; NSAID-nonsteroidal antiinflammatory drugs.

表 3 口服 PPIs 的主要药动学参数

Tab. 3 Main pharmacokinetic parameters of oral PPIs

药品	$T_{1/2}/h$	$F/\%$	T_{max}/h	$C_{max}/mg \cdot L^{-1}$	BRPP/%	V_d	$CL/L \cdot min^{-1}$	主要代谢	次要代谢	主要消除	食物影响
奥美拉唑	0.5~1	35	0.5~3.5	1.07	95	0.3 L·kg ⁻¹	0.3~0.6	CYP2C19	CYP3A4	尿(80%)	减少约 50%吸收
艾司奥美拉唑	1~1.5	64	1~2	2.1~4.7	97	0.22 L·kg ⁻¹	0.28	CYP2C19	CYP3A4	尿(80%)	减少本药吸收
兰索拉唑	1.3~1.7	80~85	1.5~2.2	1.7±0.3	97	0.4 L·kg ⁻¹	0.4~0.65	CYP2C19	CYP3A4	胆汁消除, 尿 (13.1%~14.3%)	延迟吸收
雷贝拉唑	1.1~1.7	52	3.5	1.07	96.3	-	0.22	非酶	CYP2C19 CYP3A4	尿(90%)	无影响
泮托拉唑	0.9~1.9	77	2.5	5.55	98	0.15 L·kg ⁻¹	0.13~0.23	CYP2C19	CYP3A4	尿(80%)	无影响
艾普拉唑	3.4±0.9	55	3	1.45	97	29.1±12.2 L	0.01	非酶	CYP3A4	非肾途径	延迟达峰时间

注: $T_{1/2}$ -半衰期; F -生物利用度; T_{max} -达峰时间; C_{max} -峰浓度; BRPP-血浆蛋白结合率; V_d -表观分布容积; CL -血浆清除率。

Note: $T_{1/2}$ -half-life; F -bioavailability; T_{max} -peak time; C_{max} -peak concentration; BRPP-plasma protein binding rate; V_d -apparent volume of distribution; CL -plasma clearance rate.

表 4 诊疗规范、指南、专家共识推荐

Tab. 4 Diagnosis standards, guidelines, expert consensus recommendations

诊疗规范、指南、专家共识	制定组织	推荐情况
胃食管反流病基层诊疗指南 2019 年	中华医学会消化病学分会	抑酸首选
2013 胃食管反流病诊断和治疗指南	美国胃肠病学会	强推荐
全球指南: 胃食管反流病	世界胃肠病组织	推荐
2014 推荐建议: 胃食管反流病的管理	欧洲内镜外科协会	推荐
第 5 次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告	中华医学会消化病学分会	强推荐
2015 京都全球共识报告: 幽门螺杆菌胃炎	京都消化科相关专家小组	强推荐
2017 临床指南: 幽门螺杆菌感染的治疗	美国胃肠病学会	强推荐
消化性溃疡中西医结合诊疗共识意见(2017 年)	中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会	抑酸首选
非甾体消炎药相关消化道溃疡与溃疡并发症的预防与治疗规范建议	国家风湿病数据中心, 中国系统性红斑狼疮研究协作组	抑酸首选
2016 消化性溃疡诊断与治疗规范	中华消化杂志编辑委员会	抑酸首选
2015 循证临床实践指南: 消化性溃疡	日本胃肠病学会	首选

2.3 安全性

依据药品说明书, 口服奥美拉唑、艾司奥美拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑、泮托拉唑可能会发生超敏反应、胰腺炎、中毒性表皮坏死松解症、粒细胞缺乏症等严重不良反应。说明书未统计严重不良反应发生率。口服艾普拉唑说明书记录各类不良反应为轻中度。梁茂本等^[5]对国内 2001 年 1 月—2011 年 12 月报道的 PPIs 相关的不良反应进行了总结分析, 在 114 例不良反应报道中, 口服制剂 60 例, 严重不良反应过敏性休克 18 例。不良反应分级奥美拉唑、艾司奥美拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑、泮托拉唑得 4 分, 艾普拉唑得 5 分。特殊人群用药见表 5, 奥美拉唑、泮托拉唑得 2 分, 艾司奥美拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑、艾普拉唑得 1 分。药物相互作用: ①所有口服 PPIs 与生物利用度受胃 pH 值影响的药物(酮康唑、依曲康唑、铁盐等)合用应慎用; ②所有口服 PPIs 禁止与干扰逆转录抗病毒药物治疗; ③经由 CYP2C19 代谢的活性物质与奥美拉唑、艾司奥美拉唑避免合用, 兰索拉唑谨慎合用, 雷贝拉唑、泮托拉唑、艾普拉唑可以合用。6 种口服 PPIs 均得 1 分。其他方面, 除艾普拉唑外, 其他 PPIs 均有致死性严重不良反应

表 5 特殊人群用药情况

Tab. 5 Drug use in special populations

特殊人群	奥美拉唑	艾司奥美拉唑	兰索拉唑	雷贝拉唑	泮托拉唑	艾普拉唑
孕妇	慎用	慎用	慎用	禁用	慎用	慎用
哺乳期妇女	慎用	禁用	禁用	禁用	慎用	慎用
儿童	无用药经验	禁用	无用药经验	无用药经验	无用药经验	无用药经验
老人	无需调整剂量	无需调整剂量	慎用	慎用	无需调整剂量	慎用
肝功能损伤	严重肝功能不全 <20 mg·d ⁻¹	严重肝功能不全 <20 mg·d ⁻¹	<15 mg·d ⁻¹	严重肝功能不全慎用	严重肝功能不全 <20 mg·d ⁻¹	禁用
肾功能损伤	无需调整剂量	严重肾功能不全慎用	剂量<15 mg·d ⁻¹	无需调整剂量	无需调整剂量	禁用

报道;药品说明书未提及6种口服PPIs的用药警示;6种口服PPIs的上市时间均>5年;奥美拉唑、艾司奥美拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑、泮托拉唑得2分,艾普拉唑得3分。

2.4 经济性

经济性评价药品日治疗费用与同类药品的比较情况。10个口服PPIs制剂日均治疗费用见表6。

2.5 国家医保

依据《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2019年版)》,奥美拉唑为医保甲类,得10分;艾司奥美拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑、泮托拉唑为医保乙类,得6分;艾普拉唑为医保乙类限有十二指肠溃疡、反流性食管炎诊断患者的二线用药,得4分。

2.6 国家基本药物

依据《国家基本药物目录(2018年版)》,奥美拉唑为国家基本药物,得5分;艾司奥美拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑、泮托拉唑、艾普拉唑非国家基本药物,得1分。

2.7 一致性评价

奥美拉唑(国外企业)、艾司奥美拉唑(国外企业)、雷贝拉唑(国外企业)、艾普拉唑(国内企业)为原研药品,得5分;其余口服PPIs未通过一致性评价,得1分。

2.8 贮藏条件

依据药品说明书,贮藏条件评价细则见表1。奥美拉唑(国外企业)、艾司奥美拉唑(国外企业)常温贮藏,得5分;奥美拉唑(国内企业)、雷贝拉唑(国外企业)常温、遮光贮藏,得4分;雷贝拉唑(国内企业)阴凉贮藏,得3分;其余口服PPIs制剂均

为阴凉遮光贮藏,得2分。

2.9 药品有效期

依据药品说明书,奥美拉唑(国外企业)、艾司奥美拉唑(国外企业)、雷贝拉唑(国外企业)、泮托拉唑(国内企业2)、艾普拉唑(国内企业)有效期36个月,得4分,其余PPIs有效期24个月,得3分。

2.10 全球使用情况

奥美拉唑(国外企业)、艾司奥美拉唑(国外企业)、雷贝拉唑肠溶片(国外企业)得3分,其余PPIs得1分。

2.11 企业状况

《美国医药经理人》排名,国外企业(奥美拉唑)、国外企业(艾司奥美拉唑)第11、国外企业(雷贝拉唑)第32,得3分;工信部医药工业百强,国内企业(奥美拉唑、兰索拉唑)百强榜第1、国内企业(雷贝拉唑)第32、国内企业(艾普拉唑)第30,得2分;其他企业得1分。

2.12 评价结果

综合以上评价结果,10个口服PPIs的总分见表7。

3 讨论

PPIs起效快、安全性、耐受性良好,是目前临床治疗和预防酸相关性疾病的首选药物,医疗机构PPIs的使用率与消费总金额呈快速上升趋势,成为药事管理热点^[6]。某医疗机构利用多准则决策分析技术由药学部制定药品评价量化准则,通过药事会审核后由药师对PPIs进行量化评价,通过对所有在售PPIs进行横向评价为药事会提供了其所关注指标的重要信息,这似乎能为医疗机构药事会遴选和管理PPIs或一类药品提供思路。

表6 经济性评价结果

Tab. 6 Results of economic evaluation

药品名称	规格	生产厂家	价格/元	单价/元	日均治疗费用/元	得分/分
奥美拉唑镁肠溶片	20 mg×7片	国外企业	74.80	10.69	10.69	6
奥美拉唑肠溶胶囊	20 mg×14粒	国内企业	17.50	1.25	1.25	15
泮托拉唑钠肠溶胶囊	40 mg×14粒	国内企业1	68.15	4.87	4.88	12
泮托拉唑钠肠溶片	20 mg×7片	国内企业2	18.11	2.59	5.17	9
兰索拉唑肠溶片	15 mg×14片	国内企业	22.40	1.60	3.20	12
雷贝拉唑钠肠溶片	10 mg×7片	国外企业	87.83	12.55	25.09	3
雷贝拉唑钠肠溶片	10 mg×14片	国内企业	36.89	2.64	5.27	9
艾司奥美拉唑镁肠溶片	20 mg×7片	国外企业	65.69	9.38	9.38	9
艾司奥美拉唑肠溶胶囊	20 mg×7粒	国内企业	64.98	9.28	9.28	9
艾普拉唑肠溶片	5 mg×6片	国内企业	82.78	13.80	27.59	3

表 7 评价结果

Tab. 7 Evaluation results

序号	通用名	生产厂家	必要性	有效性	安全性	经济性	国家 医保	国家 基药	一致性 评价	贮藏 条件	有效期	全球 使用	企业 状况	汇总
1	奥美拉唑镁肠溶片	国外企业	16	12	9	6	10	5	5	5	4	3	3	78
2	奥美拉唑肠溶胶囊	国内企业	16	12	9	15	10	5	1	4	3	1	2	78
3	泮托拉唑钠肠溶胶囊	国内企业 1	12	12	9	12	6	1	1	2	3	1	1	60
4	泮托拉唑钠肠溶片	国内企业 2	12	12	9	9	6	1	1	2	4	1	1	58
5	兰索拉唑肠溶片	国内企业	8	12	8	12	6	1	1	2	3	1	2	56
6	雷贝拉唑钠肠溶片	国外企业	12	12	8	3	6	1	5	4	4	3	3	61
7	雷贝拉唑钠肠溶片	国内企业	12	12	8	9	6	1	1	3	3	1	2	58
8	艾司奥美拉唑镁肠溶片	国外企业	16	12	8	9	6	1	5	5	4	3	3	72
9	艾司奥美拉唑肠溶胶囊	国内企业	16	12	8	9	6	1	1	2	3	1	1	60
10	艾普拉唑肠溶片	国内企业	8	12	10	3	4	1	5	2	4	1	2	52

本研究重点是在多个准则上对评价药品进行横向对比并依据设定的细则进行量化。比如,必要性评价在于挖掘药品的药学特性优势,在同类药品较多的情况下,药事会更关注药品的优势带来的临床价值。PPIs 的药理作用相同,但不同的 PPIs、同通用名不同厂家的 PPIs 获批适应证差异较大,见表 2: 国外企业的奥美拉唑适应证最广,国内企业 2 的泮托拉唑、国内企业的艾普拉唑适应证较窄。适应证窄的 PPIs 在临床应用中更易出现超说明书用药风险^[7]。药效学方面,通过检索循证医学证据,艾司奥美拉唑及奥美拉唑可能更有临床治疗优势^[2-4],但值得注意的是,目前国内外临床实践指南推荐均为所有 PPIs,后续药师应持续关注最新循证证据在临床实践指南的应用进展。PPIs 与 CYP2C19 底物氯吡格雷的联合应用受到临床关注,体外研究与模型预测结果表明艾司奥美拉唑与奥美拉唑为最强的 CYP2C19 抑制剂,兰索拉唑抑制作用较弱,泮托拉唑、雷贝拉唑最弱^[8]。CFDA、FDA 批准的药品说明书均提示奥美拉唑、艾司奥美拉唑与氯吡格雷应避免合用。不同临床研究兰索拉唑对氯吡格雷的活性代谢产物浓度与抗血小板活性结果不一^[9-12],建议慎用。临床研究结果表明泮托拉唑与氯吡格雷不存在有临床意义的相互作用^[13-15],可以联用。雷贝拉唑、艾普拉唑通过非酶途径代谢,可以联用^[6]。通过对各个指标上的横向对比,可以充分了解每个药的临床治疗优势。值得注意的是,兰索拉唑、艾普拉唑经过非肾途径消除(表 3),但在肾功能异常的患者中兰索拉唑需要剂量减半,艾普拉唑禁用(表 5),而主要经肾消除的奥美拉唑、泮托拉唑(表 3)在肾功能异常的患者中无需调整剂量(表 5),提示药师应注意药品消除途径与肝肾功能异常患者用药的关系。经济

性主要比较日均治疗费用,因为本评价已有对药物临床有效性与安全性进行了比较分析,比较日均治疗费用能考虑药品规格、包装、用法用量等因素,具有较强的可操作性。其余评价准则亦通过药事会讨论通过。

通过对药品销售数量、金额与评分的分析,可以为药事会提供管理依据。2019 年口服 PPIs 的销售数量、金额及评分见表 8,金额与数量的前 3 名均为雷贝拉唑肠溶片(国外企业、国内企业)、艾普拉唑(国内企业),但前 3 名评分较低,反映其不合理用药情况可能较严重,建议重点管理。

表 8 PPIs 使用分析

Tab. 8 Usage analysis of PPIs

药名	生产厂家	销售数量/盒	数量排名	销售金额/元	金额排名	评分
雷贝拉唑钠肠溶片	国内企业	23 810	1	878 350	3	58
雷贝拉唑钠肠溶片	国外企业	13 300	2	1 168 139	1	61
艾普拉唑肠溶片	国内企业	10 650	3	881 607	2	52
泮托拉唑钠肠溶胶囊	国内企业 1	7 500	4	511 125	4	60
艾司奥美拉唑镁肠溶片	国外企业	6 981	5	458 581.89	5	72
艾司奥美拉唑肠溶胶囊	国内企业	6 840	6	444 463.2	6	60
奥美拉唑肠溶胶囊	国内企业	6 700	7	117 250	8	78
泮托拉唑钠肠溶片	国内企业 2	5 240	8	94 896.4	9	58
奥美拉唑镁肠溶片	国外企业	2 760	9	206 448	7	78
兰索拉唑肠溶片	国内企业	850	10	19 040	10	56

本研究从医院口服 PPIs 过多的实际问题出发,对医院在售的 10 个品规的口服 PPIs 进行了横

向对比与量化评价,为医院药事会提供了药品遴选与临床管理的证据。本研究所使用的样品量化评分表基于医院药事会关注重点制定,可能有不适用于其他医疗机构的评价准则,可以基于自身需求对准则及权重进行适当调整,但通过药事会建立多准则量化评价指标对需管理的药品进行综合评价以进一步管理的办法值得推广。

REFERENCES

- [1] WEERNINK M G M, JANUS S I M, TIL J A, et al. A systematic review to identify the use of preference elicitation methods in healthcare decision making[J]. *Pharm Med*, 2014, 28(4): 175-185.
- [2] ZHANG J X, GE L, HILL M, et al. Standard-dose proton pump inhibitors in the initial non-eradication treatment of duodenal ulcer: Systematic review, network meta-analysis, and cost-effectiveness analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2019(9): 1512. Doi: 10.3389/fphar.2018.01512.
- [3] ZHANG C, KWONG J S, YUAN R X, et al. Effectiveness and tolerability of different recommended doses of PPIs and H₂RAs in GERD: Network meta-analysis and GRADE system[J]. *Sci Rep*, 2017(7): 41021. Doi: 10.3389/fphar.2018.01512.
- [4] LI M J, LI Q, SUN M, et al. Comparative effectiveness and acceptability of the FDA-licensed proton pump inhibitors for erosive esophagitis[J]. *Medicine*, 2017, 96(39): e8120. Doi: 10.1097/md.00000000000008120.
- [5] LIANG M B, MENG X M. Analysis of 114 cases of ADR induced by PPI[J]. *Chin J Pharmacovigil(中国药物警戒)*, 2013, 10(1): 39-41.
- [6] Hospital Pharmacy Professional Committee of Chinese Pharmaceutical Association, Chinese Society of Clinical Pharmacy, Writing Group of Expert Consensus on Optimal Application of Proton Pump Inhibitors. Expert consensus on optimal application of proton pump inhibitors[J]. *Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志)*, 2020, 40(21): 2195-2213.
- [7] CAI H F, ZHANG H M, LIU M B. Survey on off-label drug use of proton pump inhibitors for injection[J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2016, 33(9): 1209-1211.
- [8] ZVYAGA T, CHANG S Y, CHEN C, et al. Evaluation of six proton pump inhibitors as inhibitors of various human cytochromes P450: Focus on cytochrome P450 2C19[J]. *Drug Metab Dispos: Biol Fate Chem*, 2012, 40(9): 1698-1711.
- [9] SMALL D S, FARID N A, PAYNE C D, et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel[J]. *J Clin Pharmacol*, 2008, 48(4): 475-484.
- [10] FRELINGER A L, LEE R D, MULFORD D J, et al. A randomized, 2-period, crossover design study to assess the effects of dexlansoprazole, lansoprazole, esomeprazole, and omeprazole on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in healthy volunteers[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(14): 1304-1311.
- [11] COLLET J P, HULOT J S, ABTAN J, et al. Prasugrel but not high dose clopidogrel overcomes the lansoprazole neutralizing effect of P2Y₁₂ inhibition: Results of the randomized DOSAPI study[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2014, 70(9): 1049-1057.
- [12] ANDERSSON T, NAGY P, NIAZI M, et al. Effect of esomeprazole with/without acetylsalicylic acid, omeprazole and lansoprazole on pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in healthy volunteers[J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2014, 14(3): 217-227.
- [13] SILLER-MATULA J M, SPIEL A O, LANG I M, et al. Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel[J]. *Am Heart J*, 2009, 157(1): 148.e1-5.
- [14] FONTES-CARVALHO R, ALBUQUERQUE A, ARAÚJO C, et al. Omeprazole, but not pantoprazole, reduces the antiplatelet effect of clopidogrel: A randomized clinical crossover trial in patients after myocardial infarction evaluating the clopidogrel-PPIs drug interaction[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 23(5): 396-404.
- [15] FERREIRO J L, UENO M, TOMASELLO S D, et al. Pharmacodynamic evaluation of pantoprazole therapy on clopidogrel effects: Results of a prospective, randomized, crossover study[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011, 4(3): 273-279.

收稿日期: 2020-10-24
(本文责编: 曹粤锋)