

论著·临床研究

质子泵抑制剂预防骨科 NSAIDs 相关性胃黏膜损伤的合理性评价

陈贵芳

(贵阳市云岩区人民医院药剂科, 贵州 贵阳 550000)

[摘要] **目的** 调查某院骨科患者使用质子泵抑制剂(PPIs)预防非甾体抗炎药(NSAIDs)相关性胃黏膜损伤的情况,评价其合理性,为 PPIs 的合理应用提供参考。**方法** 采用回顾性调查研究的方法,收集该院 2022 年 1 月 1 日至 12 月 31 日骨科使用 PPIs 预防 NSAIDs 相关性胃黏膜损伤的患者信息,评价患者是否有 PPIs 预防性用药的指征,随后评价有用药指征病例的药物遴选、用药时机、用法用量、用药疗程等情况。**结果** 307 例患者中,62 例(20.20%)患者无 PPIs 预防性用药的指征。245 例次有用药指征病例产生不合理用药情况 83 例次(33.88%),主要为遴选药物不适宜、用药时机不适宜、用药频次不适宜、疗程过长。**结论** 该院骨科使用 PPIs 预防 NSAIDs 相关性胃黏膜损伤不合理现象较为突出,医师应严格把控用药指征,药师应加强医嘱审核,共同促进药物合理使用。

[关键词] 骨科; 质子泵抑制剂; 非甾体抗炎药相关性胃黏膜损伤; 预防; 合理用药

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.19.011

中图法分类号:R573

文章编号:1009-5519(2024)19-3295-04

文献标识码:A

Rationality evaluation of proton pump inhibitors in preventing of NSAIDs related gastric mucosal injury in orthopedics

CHEN Guifang

(Department of Pharmacy, Guiyang Yunyan District People's Hospital,
Guiyang, Guizhou 550000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the use of proton pump inhibitors (PPIs) for preventing non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) related gastric mucosal injury in orthopedic patients and to evaluate its rationality, providing a reference for the proper use of PPIs. **Methods** A retrospective survey was conducted, collecting data from January 1, 2022, to December 31, 2022, on orthopedic patients who used PPIs to prevent NSAID-related gastric mucosal injury. The study assessed whether patients had indications for prophylactic use of PPIs and then evaluated the appropriateness of drug selection, timing of administration, dosage, and duration of treatment in cases with indications. **Results** Out of 307 patients, 62 (20.20%) did not have indications for prophylactic use of PPIs. Among the 245 instances where there were indications, 83 instances (33.88%) involved inappropriate medication use, primarily due to unsuitable drug selection, inappropriate timing of administration, inappropriate frequency of administration, and excessively long treatment duration. **Conclusion** The inappropriate use of PPIs to prevent NSAID-related gastric mucosal injury in the orthopedics department is notable. Physicians should strictly control the indications for medication use, and pharmacists should enhance prescription review to jointly promote the rational use of drugs.

[Key words] Orthopedics; Proton pump inhibitors; Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastric mucosal injury; Prevention; Rational drug use

质子泵抑制剂(PPIs)可与胃壁细胞上 H^+-K^+ -ATP 酶形成不可逆的共价键,使其失去活性,减少胃酸分泌,在消化系统疾病中应用广泛。有文献报道, PPIs 在美国处方量中处于前 3 位,预防性用药的比例超过 80%,在预防性用药的患者中 50%以上存在无指征用药的情况^[1];另一研究发现,国内使用 PPIs 的住院患者中,预防性用药的占比超过 80%,其中

43.19%的患者无预防性用药指征^[2]。PPIs 的不合理使用不仅不能保证疗效,还可能增加不良反应的发生。本文通过对某二级医院骨科使用 PPIs 预防非甾体抗炎药(NSAIDs)相关性胃黏膜损伤情况进行统计评价,以期规范临床 PPIs 预防用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 通过本院信息系统,抽取骨科 2022

年 1 月 1 日至 12 月 31 日使用 NSAIDs 进行消炎止痛的住院患者。排除标准:(1)诊断中含有消化道溃疡、消化道出血、反流性食管炎、幽门螺杆菌感染、胃炎等消化系统疾病的病例;(2)呼吸衰竭,机械通气超 48 h;(3)凝血功能障碍($INR>1.5$,血小板 $<50\times 10^9 L^{-1}$ 或部分凝血酶原时间 $>$ 正常值 2 倍);(4)严重创伤、多发伤(创伤程度评分 >16 分);(5)各种困难、复杂的手术(手术时间 $>3 h$);(6)急性肾功能衰竭或急性肝功能衰竭;(7)急性呼吸窘迫综合征(ARDS);(8)休克或持续低血压;(9)脓毒症;(10)患者最终死亡。共筛选出 357 例符合要求的病例。

1.2 方法 采用回顾性研究方法,查看完整病例,搜集并统计患者的基本信息(包括性别、年龄)、疾病情况(诊断、既往病史)、PPIs 使用情况(药物名称、给药剂量、给药频次、给药时机、疗程)、合并用药等资料。参考药品说明书、临床指导文件^[3-8]和相关研究资料,结合收集的资料统计并分析 PPIs 是否有预防性用药指征、使用情况、使用合理性、不合理类型等。

2 结 果

2.1 患者基本情况 357 例使用 NSAIDs 的患者中,男 129 例,女 228 例。患者年龄最大 92 岁,年龄最小 18 岁,其中以老年患者居多,其中年龄 ≥ 65 岁的患者 181 例,占抽取患者的 50.70%,50~ <65 岁患者 120 例,占抽取患者的 33.61%,年龄 <50 岁的患者 56 例,占抽取患者的 15.69%。

2.2 NSAIDs 的使用情况 患者使用的 NSAIDs 包括注射用氯诺昔康(8 mg)、布洛芬注射液(4 mL:0.4 g)、布洛芬缓释胶囊(0.3 g $\times$ 24 粒),使用注射用氯诺昔康的患者 328 例,使用布洛芬注射液的患者 39 例,使用布洛芬缓释胶囊的患者 3 例。具体用法用量见表 1(因部分患者住院期间更换 NSAIDs 品种、调整 NSAIDs 用法用量或合并使用 2 种 NSAIDs,故统计例数 $>$ 患者例数)。

表 1 患者使用 NSAIDs 用法用量情况($n=357$)				
药物名称	单次剂量	给药频次 (次)	例数 (n)	占比 (%)
注射用氯诺昔康	8 mg	1	187	52.38
		2	154	43.14
布洛芬注射液	0.4 g	1	23	6.44
		2	17	4.76
		4	1	0.28
布洛芬缓释胶囊	0.3 g	2	3	0.84

2.3 PPIs 使用情况

2.3.1 预防用药指征 357 例患者中,307 例患者预防性使用 PPIs,预防使用率为 85.99%。预防用药的患者中,62 例患者无 NSAIDs 相关性胃黏膜损伤的危险因素,无 PPIs 预防用药指征,245 例患者存在危

险因素,其中具有 2 个以上危险因素患者 92 例,具有 1 个危险因素患者 153 例。患者危险因素分布见表 2。

表 2 患者 NSAIDs 相关胃黏膜损伤的危险因素分布($n=245$)		
危险因素	n	占比 (%)
年龄 ≥ 65 岁	87	35.51
使用高剂量 NSAIDs	61	24.90
联用 2 种以上的 NSAIDs	2	0.82
合并应用 NSAIDs 和糖皮质激素	1	0.41
年龄 ≥ 65 岁+使用高剂量 NSAIDs	79	32.24
年龄 ≥ 65 岁+合并应用 NSAIDs 和抗血小板药物	8	3.27
年龄 ≥ 65 岁+合并应用 NSAIDs 和抗凝药物	1	0.41
年龄 ≥ 65 岁+合并应用 NSAIDs 和糖皮质激素	3	1.22
年龄 ≥ 65 岁+使用高剂量 NSAIDs+合并应用抗血小板药物	3	1.22
合计	245	100.00

2.3.2 用法用量 245 例次有用药指征病例中,绝大部分患者均按照指南及专家共识^[5-7]推荐,使用常规剂量,每天给药 1 次。只有 20 例患者存在法用量不适宜情况,包括给药剂量不适宜 7 例,给药频次不适宜 12 例,给药时机不适宜 1 例。见表 3。

表 3 PPIs 预防性应用的用法用量分布				
药物名称	单次剂量	给药频次(次)	例数(n)	占比(%)
奥美拉唑	20 mg	1	216	88.16
		2	12	4.90
兰索拉唑	40 mg	1	5	2.04
	15 mg	1	2	0.82
	30 mg	1	5	2.04
泮托拉唑	40 mg	1	5	2.04

2.3.3 药物遴选 245 例次有用药指征病例中,患者选用的 PPIs 品种主要有奥美拉唑、泮托拉唑和兰索拉唑 3 种,选用奥美拉唑肠溶胶囊(20 mg)的患者 222 例,占比 90.61%;奥美拉唑肠溶片(20 mg)11 例,占比 4.49%;泮托拉唑钠肠溶片(40 mg)5 例,占比 2.04%;兰索拉唑胶囊(15 mg)7 例,占比 2.86%。

2.3.4 疗程 245 例次有用药指征病例中,疗程最长 28 d,最短 1 d,其中 13 例患者在停用 NSAIDs 后继续使用 PPIs 超过 10 d,占比 5.31%;29 例患者在停用 NSAIDs 后 3~7 d 内停药,占比 11.84%;30 例患者的停药时间在停用 NSAIDs 后 1~3 d,占比 12.24%;173 例患者在停用 NSAIDs 当天停药,占比 70.61%。

3 讨 论

3.1 用药指征 骨科患者常使用 NSAIDs 进行消炎止痛,消化道黏膜损伤是使用 NSAIDs 最常见的不良

反应^[3]。长期使用 NSAIDs 的患者中,消化道溃疡的患病率为 39%~53%^[9]。PPIs 是预防 NSAIDs 所致消化道黏膜损伤的首选药物^[5],可使消化性溃疡发生的风险降低 54%~76%^[6]。高龄、消化性溃疡病史、大剂量 NSAIDs 的应用、阿司匹林、抗血小板药物或类固醇的联合应用是 NSAIDs 相关性胃黏膜损伤的危险因素^[7],患者在使用 NSAIDs 前应评估消化道损伤的风险,中高危患者需使用 PPIs 进行预防,低危患者不需要使用 PPIs。307 例使用 NSAIDs 的患者中有 62 例无消化道黏膜损伤的高危因素,无 PPIs 预防性用药的指征。无指征预防性用药的比例为 20.20%,低于其他报道^[2],这与骨科就诊患者多为老年患者有关。本研究中,患者年龄超过 65 岁的患者 181 例,占抽取患者的 50.70%,年龄超过 65 岁是消化道黏膜损伤的危险因素,均有使用 PPIs 预防 NSAIDs 相关性胃黏膜损伤的指征,而在年龄<65 岁的患者中,无 PPIs 预防性用药指征的占比为 35.22%,较其他报道^[2]略低,无指征预防性用药问题比较严重。这与医生对 PPIs 预防性用药的指征掌握不佳有关。临床医生过分估计了 NSAIDs 对胃黏膜的损害作用,对使用 NSAIDs 的患者均常规使用 PPIs 进行预防,将 PPIs 当作胃黏膜的“保护伞”,导致 PPIs 滥用情况突出。临床医师在使用 NSAIDs 的过程中,应积极评估患者出现胃黏膜损伤风险,严格把控 PPIs 预防用药指征,明确指征后再使用 PPIs。

3.2 用法用量 245 例患者中,绝大部分用法用量合理,仅 7 例患者的单次给药剂量不合理,12 例患者给药频次不适宜,1 例给药时机不适宜(夜间给药)。指导原则及专家共识^[3-8]推荐,使用 PPIs 预防 NSAIDs 相关性胃黏膜损伤,其用法用量为常规剂量口服给药,每天 1 次。奥美拉唑口服制剂的常规剂量是 20 mg 还是 40 mg,不同指导文件有不同的界定。有研究发现,每天口服 20 mg 的奥美拉唑能够有效预防 NSAIDs 相关性胃黏膜损伤^[10],增加剂量并没有表现出更好的预防效果^[11],因此,每天单次服用 20 mg 奥美拉唑进行预防更为合理。

PPIs 通过抑制 H^+-K^+-ATP 酶,抑制基础胃酸及组胺、胃泌素、进食等多种刺激引起的酸分泌,其中对食物刺激引起的酸分泌抑制作用最长效,且夜间长时间禁食后,壁细胞中的 H^+-K^+-ATP 酶最多^[5],因此早餐前 30~60 min 给药,抑酸效果最佳。早上单次服用常规剂量的 PPIs 可使胃内 $pH>3$ 的时间持续 18 h, $pH>4$ 的时间持续 14 h,而晚上单次服用只能使 $pH>3$ 的时间持续 9 h^[12],综上,预防 NSAIDs 所致的胃黏膜损伤,推荐其用法用量为常规剂量(奥美拉唑 20 mg,兰索拉唑 30 mg,泮托拉唑 40 mg),每天给药 1 次,早餐前 30~60 min 给药。

3.3 药物遴选 245 例患者中,选用奥美拉唑的患者 233 例,泮托拉唑 5 例,兰索拉唑 7 例。预防 NSAIDs

相关性胃黏膜损伤,几种 PPIs 之间疗效相似,均能达到有效的预防效果^[13]。245 例患者中,以老年患者居多,很多患者同时患有冠心病等慢性疾病,合并用药多。PPIs 主要通过肝 P450 酶系中的 CYP2C19 和 CYP3A4 代谢,且对 CYP2C19、CYP3A4 均存在不同程度的抑制作用^[14],与其他药物合用,容易产生药物相互作用。245 例患者中,5 例患者药物遴选不适宜,主要表现为选用的 PPIs 与其他药物之间存在不良相互作用,如奥美拉唑和氯吡格雷的联用。氯吡格雷为前体药物,只有在体内经两步代谢后转化为活性代谢形式,才能发挥抗血小板作用,CYP2C19 在氯吡格雷的活化作用中起重要作用^[15];奥美拉唑是 CYP2C19 的抑制剂和底物,两药联用使氯吡格雷活性代谢产物血药浓度下降,抗血小板疗效降低,2009 年美国 FDA 发布建议,对使用氯吡格雷的患者如需同时使用 PPIs,应避免选用奥美拉唑和艾司奥美拉唑。泮托拉唑对 P450 酶的结合力较弱,且其可通过硫酸化Ⅱ相代谢旁路进行代谢,当与其他通过 CYP2C19 代谢的药物联用时,其可增加Ⅱ相旁路代谢比例,减少对 CYP2C19 的竞争性抑制作用^[16],不易发生药物相互作用;雷贝拉唑主要通过非酶途径还原代谢为硫醚化合物^[17]。综上,对于合并用药较多、易发生药物相互作用的患者,建议选用泮托拉唑或雷贝拉唑。

3.4 用药疗程 患者使用 PPIs 预防 NSAIDs 相关性胃黏膜损伤的疗程与 NSAIDs 的使用疗程有关^[8],在用药过程中应动态评估患者胃黏膜损伤的风险,在危险因素消除后及时停用 PPIs^[13]。245 例患者中 58 例患者存在疗程过长现象,主要为患者停用 NSAIDs 或 NSAIDs 减量后,患者无其他胃黏膜损伤的危险因素,未及时停用 PPIs。有部分患者在停用 NSAIDs 后,还存在其他胃黏膜损伤的危险因素,如使用抗血小板药物,继续使用 PPIs,判为合理。

综上所述,消化道黏膜损伤是使用 NSAIDs 最常见的不良反应,合理使用 PPIs 可有效预防 NSAIDs 所致胃黏膜损伤,避免因药物不良反应引起的医疗纠纷。本次调查显示,本院骨科使用 PPIs 预防 NSAIDs 所致胃黏膜损伤不合理问题较为突出,包括无指征用药、药物遴选、给药时机、给药剂量、给药频次不适宜及疗程过长等问题。在使用 NSAIDs 过程中,临床医师应动态评估患者发生胃黏膜损伤风险,严格把控 PPIs 预防用药指征,明确指征后再使用 PPIs,药师需加强医嘱审核并及时将不合理问题进行沟通反馈,针对不合理用药问题开展培训学习;必要时医务部门可采取行政手段进行干预,共同促进 PPIs 的合理使用。

参考文献

[1] 质子泵抑制剂预防性应用专家共识写作组. 质子泵抑制剂预防性应用专家共识(2018)[J]. 中国

医师杂志,2018,20(12):1775-1781.

[2] 毛旭峰,杨樟卫. 质子泵抑制剂临床超适应证使用的医疗大数据分析[J]. 药学实践杂志,2020,38(2):184-188.

[3] 广东省药学会. 预防性使用质子泵抑制剂及处方精简专家指导意见[J]. 今日药学,2019,29(8):505-514.

[4] 浙江省药学会. 浙江省质子泵抑制剂院内合理应用管控专家共识[J]. 中国现代应用药学,2021,38(22):2769-2774.

[5] 中华人民共和国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)[J]. 中国实用乡村医生杂志,2021,28(1):1-9.

[6] JOO M K,PARK C H,KIM J S,et al. Clinical guidelines for drug-related peptic ulcer,2020 revised edition[J]. Gut Liver,2020,14(6):707-726.

[7] 单清,孙安修. 质子泵抑制剂预防性应用专家共识(2018)[J]. 中国医师杂志,2018,20(12):24-30.

[8] 中华医学会老年医学分会《中华老年医学杂志》编辑委员. 老年人质子泵抑制合理应用专家共识[J]. 中华老年医学杂志,2015,34(10):8.

[9] LASSEN A,HALLAS J,SCHAFFALITZKY DE MUCKADELL O B. Complicated and uncomplicated peptic ulcers in a Danish county 1993-2002: A population-based cohort study[J]. Am J Gastroenterol,2006,101(5):945-953.

[10] CULLEN D,BARDHAN K D,EISNER M,et al. Primary gastroduodenal prophylaxis with omeprazole for non-steroidal anti-inflammatory drug users[J]. Aliment Pharmacol Ther,1998,12(2):135-140.

[11] SCHEIMAN J M,YEOMANS N D,TALLEY N J,et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 inhibitors[J]. Am J Gastroenterol,2006,101(4):701-710.

[12] CHIVERTON S G,HOWDEN C W,BURGET D W,et al. Omeprazole (20 mg) daily given in the morning or evening: A comparison of effects on gastric acidity, and plasma gastrin and omeprazole concentration [J]. Aliment Pharmacol Ther,1992,6(1):103-111.

[13] HUNT R,B LAZEBNIK L,C MARAKHOUSKI Y,et al. International consensus on guiding recommendations for management of patients with nonsteroidal antiinflammatory drugs induced Gastropathy-ICON-G [J]. Euroasian J Hepatogastroenterol,2018,8(2):148-160.

[14] LI X Q,ANDERSSON T B,AHLSTRÖM M,et al. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities[J]. Drug Metab Dispos,2004,32(8):821-827.

[15] LEE C R,LUZUM J A,SANGKUHL K,et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy:2022 update[J]. Clin Pharmacol Ther,2022,112(5):959-967.

[16] WEDEMEYER R S,BLUME H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update [J]. Drug Saf,2014,37(4):201-211.

[17] LIMA J J,THOMAS C D,BARBARINO J,et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium(CPIC) guideline for CYP2C19 and proton pump inhibitor dosing[J]. Clin Pharmacol Ther,2021,109(6):1417-1423.

(收稿日期:2024-03-23 修回日期:2024-08-13)

(上接第 3294 页)

[14] LEVINE S M,SINNO S,LEVINE J P,et al. An evidence-based approach to the surgical management of pressure ulcers[J]. Ann Plast Surg,2012,69(4):482-484.

[15] MANSUR R,PEKO L,SHABSHIN N,et al. Ultrasound elastography reveals the relation between body posture and soft-tissue stiffness which is relevant to the etiology of sitting-acquired pressure ulcers[J]. Physiol Meas,2021,41(12):124002.

[16] BORA K P,GURCAY E,KARAAHMET O Z,et al. High-Voltage electrical stimulation versus ultrasound in the treatment of pressure ulcers[J]. Adv Skin Wound Care,2017,30(12):565-570.

(收稿日期:2024-02-27 修回日期:2024-07-21)