

构建质子泵抑制剂超说明书用药临床综合评价方法[△]

张静雯*,刘巾玮,王东娜,梁明杰,王旭梅[#](赤峰市医院药剂科,内蒙古 赤峰 024000)

中图分类号 R969.3

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2023)06-0737-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.06.021



摘要 目的:建立质子泵抑制剂(PPI)超说明书用药临床综合评价方法,为PPI超说明书用药相关政策的制定提供参考。方法:基于多准则决策分析,利用文献调查法、德尔菲法、层次分析法和真实世界数据研究,建立PPI超说明书临床综合评价方法。结果:通过主题遴选和评价维度确立、证据评估、价值量化、评审与应用4个过程开展PPI超说明书用药临床综合评价,并以8种PPI用于预防急性黏膜病变为例进行实证研究,证实其可行性。结论:以多准则决策分析为基础的PPI超说明书用药临床综合评价方法能客观衡量多个药品间的优劣,为国家医保、国家基本药物、国家集中带量采购等相关政策的制定,以及优化医疗机构药品使用结构、提升资源配置效率提供参考。

关键词 质子泵抑制剂;多准则决策分析;超说明书用药;临床综合评价

Establishment of Comprehensive Clinical Evaluation Method for Off-Label Medication of Proton Pump Inhibitor[△]

ZHANG Jingwen, LIU Jinwei, WANG Dongna, LIANG Mingjie, WANG Xumei (Dept. of Pharmacy, Chifeng Municipal Hospital, Inner Mongolia Chifeng 024000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To establish a comprehensive clinical evaluation method for off-label medication of proton pump inhibitor (PPI), so as to provide reference for the formulation of policies related to the off-label medication of PPI. **METHODS:** Based on multi-criteria decision analysis, a comprehensive clinical evaluation method for off-label medication of PPI was established by using literature survey method, Delphi method, analytic hierarchical process and real-world data study. **RESULTS:** A comprehensive clinical evaluation for off-label medication of PPI was conducted through four processes: topic selection and evaluation dimension establishment, evidence assessment, value quantification, review and application. An empirical study with 8 kinds of PPI for the prevention of acute mucosal lesions was conducted to confirm its feasibility. **CONCLUSIONS:** The clinical comprehensive evaluation method for off-label medication of PPI based on multi-criteria decision analysis can objectively measure the advantages and disadvantages among various drugs, so as to provide reference for the formulation of relevant policies such as national health insurance, national essential drugs and national centralized volume-based procurement, as well as optimize the structure of drug application in medical institutions and improve the efficiency of resource allocation.

KEYWORDS Proton pump inhibitor; Multi-criteria decision analysis; Off-label medication; Clinical comprehensive evaluation

质子泵抑制剂(proton pump inhibitor,PPI)因起效快、抑酸作用强且持久,被广泛用于预防和治疗酸相关性疾病。随着PPI长期、大量使用及应用人群的扩大,其超说明书用药(超适应证、超剂量、超疗程、超适用人群)的问题日益突出^[1-2]。但超说明书用药时,目前《质子泵抑制剂临床应用指导原则(2020年版)》^[3]及相关专家共识^[4-6]未针对同品类中如何抉择提供有效的方法进行判别,且盲目的超说明书用药,不仅会造成一定的医疗资源浪费,亦能增加患者用药的风险^[7]。因此,有必要开展PPI超说明书用药临床综合评价,以确定不同药品的综合价值,促进临床合理用药。2020年,国家卫生健康

委制定了《药品临床综合评价管理指南(试行)》^[8],并相继出台了针对抗肿瘤药物、心血管病药品、儿童药品临床综合评价技术指南,但目前尚无有关PPI超说明用药临床综合评价体系的建立,缺乏PPI超说明用药评价指标。鉴于此,本研究拟基于多准则决策分析^[8-11],构建PPI超说明书用药临床综合评价方法,提出PPI超说明书用药的政策建议,客观衡量多个药品之间的优劣,旨在规范医疗机构PPI超说明书用药情况,同时为国家医保、国家基本药物、国家集中带量采购等相关政策的制定及优化医疗机构药品使用结构、提升资源配置效率提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献调查法

本研究对国内外期刊论文、研究报告及政策法规进行调研,并依据相关的综合评价指南,构建PPI超说明书用药临床综合评价指标体系。评价证据体来源包括药品说明书、循证

[△]基金项目:内蒙古自治区医疗卫生科技计划项目(No. 202202331);赤峰市自然科学基金项目(No. SZR2022212)

*主管药师,消化内科临床药师,硕士。研究方向:生化与分子药理学、消化系统疾病用药。E-mail:zhangjingwencool@163.com

[#]通信作者:主任药师。研究方向:医院药学。E-mail:1799291614@qq.com

1.2 德尔菲法

邀请药学、临床医学、经济学领域的高级专业技术职称人员构建专家组。专家入选标准:具备高级专业技术职称;本人或家属与所评审药品没有利益冲突。发放调查问卷进行专家咨询,对临床综合评价指标体系的核心内容进行评价和筛选;同时,采用德尔菲法筛选具体的评价主题。

1.3 层次分析法

本研究采用层次分析法,对构建 PPI 超说明书用药临床综合评价指标进行赋权,在确定指标权重的基础上,借鉴李克特量表,给每个指标进行指标赋分,最后根据维度和指标权重,得到各指标的分值。主要操作步骤:(1)建立层次结构图;(2)建立两两比较判断矩阵;(3)层次单排序及其一致性检验;(4)层次总排序。

1.4 真实世界研究

回顾性分析收集 2021 年于我院接受治疗的严重颅脑外伤预防性使用 PPI 的患者,根据治疗方案的不同分为不同对照组,比较各组应激性溃疡发生率、不良反应发生率及成本-效果比。收集 2021 年我院 PPI 致不良反应的监测报告数据用于安全性评价。查询各类 PPI 的采购量、城乡居民人均年可支配收入等用于可及性评价。

1.5 统计学方法

评价体系指标赋权采用 yaahp 12.8 软件,CR<0.10,说明一致性良好。采用 Excel 2017 及 SPSS 22.0 软件进行数据录入、统计和分析,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基于多准则决策分析建立 PPI 超说明书用药临床综合评价方法

PPI 超说明书用药临床综合评价方法学框架见图 1。

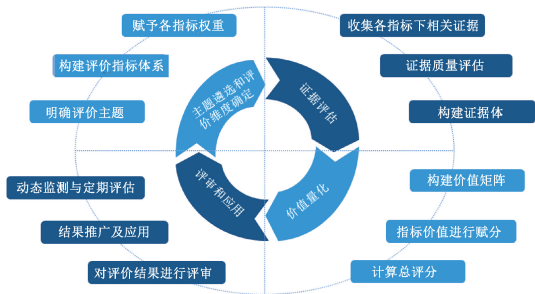


图 1 PPI 超说明书用药临床综合评价方法学框架
Fig 1 Methodological framework for comprehensive clinical evaluation for off-label medication of PPI

2.2 PPI 超说明书用药主题的遴选和评价维度确定

2.2.1 主题遴选:抽取我院使用 PPI 的医嘱,对于存在的超说明书用药问题进行分类列表,见表 1。采用德尔菲法,从重要性、相关性和可评估性 3 个维度综合评判,确定本次评价主题为“PPI 超说明书用于预防急性黏膜病变的临床综合评价”,针对我院 PPI 现有品种,本研究参与评价的 8 种药品信息见表 2。

2.2.2 构建 PPI 超说明书用于预防急性黏膜病变的临床综

表 1 PPI 超说明书用药问题分类汇总
Tab 1 Classification and summary of problems in off-label medication of PPI

超说明书药类别	内容
超适应证用药	预防应激性黏膜病变;预防药物相关性溃疡;预防肿瘤化疗后的上消化道疾病;急性胰腺炎;根除幽门螺杆菌;治疗慢性胃炎;功能性消化不良
超剂量用药	消化道出血时首剂 80 mg,以 8 mg/h 持续静脉泵入;慢性胃炎,1 日 2 次用药
超疗程用药	超药品说明书中推荐的使用疗程
超年龄用药	儿童用药
超溶剂用药	以 5% 葡萄糖注射液为溶剂

表 2 8 种 PPI 的药品信息
Tab 2 Drug information of 8 kinds of PPI

编号	药品	规格/mg	厂家信息
D1	注射用兰索拉唑	30	国产厂家 1
D2	注射用兰索拉唑	30	国产厂家 2
D3	注射用泮托拉唑	40	国产厂家 1
D4	注射用泮托拉唑	80	国产厂家 2
D5	注射用雷贝拉唑	20	国产厂家
D6	注射用艾司奥美拉唑	20	国产厂家
D7	注射用艾普拉唑	10	国产厂家
D8	注射用奥美拉唑	40	国产厂家

合评价指标体系:本研究参考药品临床综合评价相关管理指南^[8,12],查阅大量文献^[13-17]、研究报告及政策文件,并结合专家意见,构建 PPI 超说明书用于预防急性黏膜病变的临床综合评价指标体系,并经德尔菲法进一步优化,最终选取 5 个一级指标,11 个二级指标,26 个三级指标。见图 2。

2.2.3 评价指标赋予权重:本研究分别针对一级指标、二级指标、三级指标构建两两判断矩阵调查问卷,邀请专家组对指标间相对重要性按照 Saaty1~9 标度等级表进行打分。发出问卷 11 份,实际回收问卷 11 份,问卷回收率为 100%,专家学术水平(CI=0.79)、判断系数(Ca=0.95)和熟悉程度(Cs=0.84)均较好,专家权威系数(Cr)为 0.86,为咨询结果的可信性提供了保证。采用 yaahp 12.8 软件计算各指标权重,经一致性检验后得到满足一致性条件的问卷 11 份。计算以上专家赋予各级指标的权重平均值,最终得出代表专家总体意见的各指标的综合权重,见表 3。

2.3 证据评估

收集各评价指标相关证据,参照 GRADE 分级系统的理念并结合临床实际客观评价证据体的质量,以作为评价专家综合评分的参考资料,见表 4。

2.4 价值量化

根据证据体,依据 26 个三级指标,分别对 8 种待评价药品赋分,最终得到 8 种药品的综合权重,见图 3。结果显示,除对照药品(注射用奥美拉唑钠)外,在预防应激性黏膜病变时 PPI 的综合排序依次为注射用泮托拉唑(国产厂家 2)>注射用兰索拉唑(国产厂家 2)>注射用艾司奥美拉唑钠>注射用泮托拉唑(国产厂家 1)>注射用艾普拉唑>注射用兰索拉唑(国产厂家 1)>注射用雷贝拉唑钠。

3 讨论

本研究以 PPI 超说明书用于预防急性黏膜病变为例,基于多准则决策分析,利用文献调查法、德尔菲法、层次分析法和真实世界数据研究,建立 PPI 超说明书用于预防急性黏膜

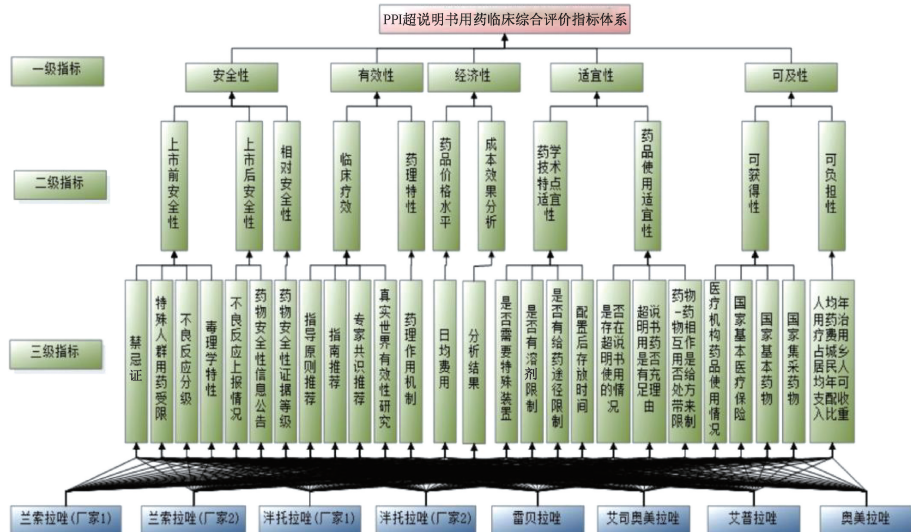


图2 PPI超说明书用于预防急性黏膜病变的临床综合评价体系
Fig 2 Comprehensive clinical evaluation system of PPI off-label application for the prevention of acute mucosal lesions

表3 PPI超说明书用于预防急性黏膜病变的临床综合评价体系及权重

Tab 3 Comprehensive clinical evaluation system of PPI off-label application for the prevention of acute mucosal lesions and its weighting

一级指标	权重/%	二级指标	权重/%	三级指标	权重/%
A 安全性	27.56	A1 上市前安全性	7.24	A1.1 禁忌证	2.21
				A1.2 特殊人群用药受限	1.80
				A1.3 不良反应分级或CTCAE分级评分	1.82
				A1.4 毒理学特性	1.41
		A2 上市后安全性	10.87	A2.1 药品不良反应上报情况	5.44
B 有效性	25.37	A3 相对安全性	9.44	A2.2 药物安全性信息公告	5.44
				A3.1 药物安全性证据等级	9.44
				B1.1 指导原则推荐(国家卫生行政部门)	5.96
				B1.2 指南推荐	4.67
		B1 临床疗效	15.28	B1.3 专家共识推荐	2.68
C 经济性	16.72	B2 药理特性	10.09	B1.4 真实世界有效性研究	1.97
				B2.1 药理作用机制	10.09
				C1.1 日均费用	5.45
				C2.2 分析结果	11.27
		C1 药品价格水平	5.45	D1.1 是否需要特殊装置	1.29
D 适宜性	16.30	C2 成本-效果分析	11.27	D1.2 是否有溶剂限制	1.13
				D1.3 是否有给药途径限制	1.87
				D1.4 配置后存放时间	1.64
				D2.1 是否存在超药品说明书使用的情况	2.76
		D1 药学术特点适宜性	5.93	D2.2 超说明书用药是否有充足的理由	4.51
E 可及性	14.05	D2 药品使用适宜性	10.37	D2.3 药物相互作用是否给处方带来限制	3.11
				E2.1 医疗机构药品使用情况	2.08
				E2.2 国家基本医疗保险	2.07
				E2.3 国家基本药物	1.63
		E2 可获得性	7.35	E2.4 是否为国家集中带量采购药物	1.55
		E3 可负担性	6.71	E3.1 人均年用药治疗费用占城乡居民人均年可支配收入比重	6.71

病变的临床综合评价指标体系,从安全性、有效性、经济性、适宜性和可及性5个维度对PPI进行临床综合评价。研究结果提示,在超说明书用于预防急性黏膜病变时,注射用泮托拉唑(国产厂家2)具有绝对优势,其次是注射用兰索拉唑(国产厂家2)、注射用艾司奥美拉唑钠和注射用泮托拉唑(国产厂家1)等,该结果可为推动医疗卫生机构药品采购、优化药品使用结构、提升资源配置效率提供依据,同时可为医保目录、基本药物目录、国家集中带量采购相关政策的制定提供循证参考。

本研究也存在一定的局限性:(1)在真实世界数据研究过程中,由于各PPI组样本量的参差,可能会影响真实世界研究中有有效性、安全性的结果。(2)在成本-效果分析过程中只考虑了直接成本中的治疗所需PPI药品、溶剂及输液费用,未从其他角度评估PPI的经济性。(3)证据收集过程有待完善,尤其是药品不良反应相关证据的收集,应与国内外不良反应监测系统连通,以获取更广泛和全面的数据支持。

需注意的是,综合评价结果有效性、经济性、医保属性和

表 4 PPI 类药物证据收集及证据质量评价汇总

Tab 4 Summary of evidence collection and evidence quality evaluation of PPI drugs

主要因素	证据分类	证据结果	证据质量分级
安全性	药品说明书	禁忌证:兰索拉唑、艾司奥美拉唑较其他 PPI 相比禁用于正在使用阿扎那韦、奈非那韦的患者;不良反应分级:除艾普拉唑的药品说明书记录各类不良反应为轻中度外,其他 PPI 发生严重不良反应,症状明显,需要干预	高级证据
	指导原则	特殊人群受限:肾功能异常,兰索拉唑需调整剂量,艾普拉唑慎用,其他 PPI 无需调整剂量;肝功能异常,6 种 PPI 均在一定程度上需调整剂量或慎用;对于老年人,兰索拉唑需谨慎使用,其他 PPI 使用时无需调整剂量;对于儿童,奥美拉唑可以使用,其余 5 种 PPI 的临床应用经验有限或无临床经验;对于妊娠期患者,奥美拉唑可以使用,其他 PPI 需在利大于弊时使用;对于哺乳期患者,奥美拉唑谨慎使用,其他 PPI 均需暂停哺乳	高级证据
	真实世界	药物间安全性对比:真实世界结果,8 个待评价 PPI 用于颅脑外伤患者预防应激性黏膜病变时,应激性溃疡发生率、不良反应发生率、安全性对比无差异	中级证据
有效性	循证指南	临床疗效:6 种 PPI 均为国家卫生行政部门制定的《质子泵抑制剂临床应用指导原则(2020 年版)》推荐用药	高级证据
经济性	采购网站	药品价格(查询时间为 2022 年 9 月 20 日):注射用奥美拉唑(40 mg)为 31 元,注射用兰索拉唑(30 mg,国产厂家 1)为 37.8 元,注射用兰索拉唑(30 mg,国产厂家 2)为 1.07 元,注射用泮托拉唑(80 mg,国产厂家 1)为 48.6 元,注射用泮托拉唑(40 mg,国产厂家 2)为 2.84 元,注射用雷贝拉唑(20 mg)为 91.7 元,注射用艾司奥美拉唑(20 mg)为 3.74 元,注射用艾普拉唑(10 mg)为 71 元	高级证据
	真实世界数据	成本-效果分析:抽取 2021 年我院因严重颅脑外伤入院的患者,根据治疗方案的不同分为 8 组,结果显示,兰索拉唑(国产厂家 2)>泮托拉唑(国产厂家 2)>艾司奥美拉唑>奥美拉唑>兰索拉唑(国产厂家 1)>优于泮托拉唑(国产厂家 1)>雷贝拉唑>艾普拉唑	中级证据
适宜性	说明书	是否需要特殊装置:兰索拉唑需配有孔径为 1.2 μm 的过滤器,艾普拉唑用带过滤装置的输液器,其余 PPI 无要求 是否有给药途径限制:奥美拉唑、泮托拉唑、艾司奥美拉唑可静脉滴注、静脉注射,其他 PPI 只能静脉滴注 配置后存放时间:奥美拉唑、泮托拉唑(国产厂家 2)、艾司奥美拉唑可存放 12 h;兰索拉唑配置后尽快使用;泮托拉唑(国产厂家 1)存放 4 h;雷贝拉唑存放 2 h;艾普拉唑存放 3 h 是否存在超药品说明书使用的情况:用于预防应激性黏膜病变时,仅奥美拉唑有相关的适应证,其他 PPI 均属于超说明书用药 药物-药物相互作用是否给处方带来限制(经 CYP 代谢):奥美拉唑、艾司奥美拉唑、兰索拉唑可能发生具有临床意义的相互作用;其他 PPI 与经 CYP2C19 代谢的药物合用时安全性较好	高级证据
可及性	医院信息系统	医院使用情况:2021 年各类 PPI 使用量,奥美拉唑为 26 536 支,兰索拉唑(国产厂家 1)为 3 670 支,兰索拉唑(国产厂家 2)为 4 528 支,泮托拉唑(国产厂家 1)为 6 337 支,泮托拉唑(国产厂家 2)为 30 840 支,雷贝拉唑为 901 支,艾司奥美拉唑为 2 277 支,艾普拉唑为 9 954 支	高级证据
	政策	国家医保:雷贝拉唑不在国家医保目录内,其余 PPI 属国家医保乙类;国家基本药物:除奥美拉唑外,其他 PPI 均不在《国家基本药物目录》内;国家集中带量采购药品:兰索拉唑(国产厂家 2)、泮托拉唑(国产厂家 2)、艾司奥美拉唑属于集中带量采购药品,其余 PPI 为非集中带量采购药品	高级证据

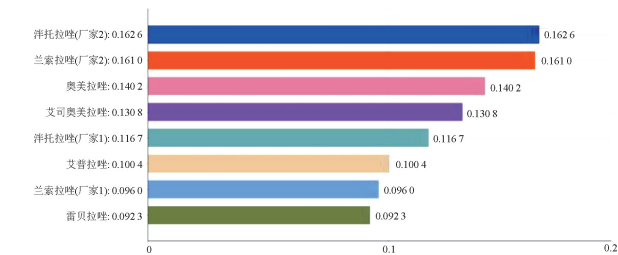


图 3 8 种 PPI 的权重评分

Fig 3 Weighted score of 8 kinds of PPI

生产企业属性等各项得分,受疾病诊疗指南更新、临床研究数据更新、循证证据更新、药品价格波动(药品集中带量采购)、国家医保及基本药物目录调整等因素的影响,故药品评分需根据上述信息变化进行动态调整,才能反映实时医药信息,使决策者因时因势做出更客观的判断。

参考文献

- [1] 中国药学会医院药专业委员会,中华医学会临床药学会.《质子泵抑制剂优化应用专家共识》工作组.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.
- [2] 陈吉生,杨森森,仇志坤,等.广东省质子泵抑制剂口服剂快速卫生评价专家共识[J/OL].今日药学,1-14[2023-01-06].<http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1650.R.20220812.0940.002.html>.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 中华医学会老年医学分会,《中华老年医学杂志》编辑委员.老年人质子泵抑制剂合理应用专家共识[J].中华老年医学杂志,2015,34(10):1045-1052.
- [6] 中华医学会儿科学分会临床药理学组,中华医学会儿科学分会

消化组,中国医药教育协会儿童用药临床评价分会,等.儿童质子泵抑制剂合理使用专家共识(2019 年版)[J].中国实用儿科杂志,2019,34(12):977-981.

- [7] 重庆市医院协会药事管理专业委员会.质子泵抑制剂审方规则专家共识[J].中国药房,2022,33(8):897-910.
- [8] 国家卫生健康委员会药物政策与基本药物制度司.关于药品临床综合评价管理指南公开征求意见的公告[EB/OL].(2020-11-04)[2023-01-06].<http://www.nhc.gov.cn/yaozs/s7656/202011/d11ddc32fae84121a0dfca36b015a31d.shtml>.
- [9] 宋子扬,尉耘翠,聂晓璐,等.基于卫生技术评估联合多准则决策分析建立我国儿童用药临床综合评价方法[J].药物流行病学杂志,2019,28(10):681-686.
- [10] 潘欢妍,蔡俊,王倩,等.多准则决策分析在药品管理领域中的应用研究进展[J].中南药学,2023,21(2):477-481.
- [11] 张弛,吴斌,马尔丽,等.直接口服抗凝药临床综合评价体系的建立[J].临床药物治疗杂志,2023,21(1):58-63.
- [12] 赵志刚,董占军,刘建平.中国医疗机构药品评价与遴选快速指南[J].医药导报,2020,39(11):1457-1465.
- [13] 赵瑞玲,黄亚云,张夏丽,等.儿童退热药布洛芬制剂临床综合评价指标体系的构建[J].中国医院药学杂志,2022,42(7):758-761.
- [14] 徐晓涵,张志玲,门鹏,等.乙酰半胱氨酸泡腾片治疗慢性阻塞性肺疾病的药物临床综合评价[J].中国医院用药评价与分析,2023,23(1):70-73.
- [15] 刘璐,甄路路,任美娟,等.地氯雷他定治疗荨麻疹的临床综合评价[J].中国药房,2022,33(10):1240-1246.
- [16] 刘璐,肖月,刘畅,等.儿童药品临床综合评价方法研究——以儿童抗过敏药物为例[J].中国药房,2022,33(2):142-145.
- [17] 贾露露,孟瑶,刘亦韦,等.基于层次分析法开展儿童用药循证综合评价[J].药物流行病学杂志,2016,25(10):601-605.

(收稿日期:2023-01-06 修回日期:2023-03-06)