

· 讲座 ·

社区成人长期使用质子泵抑制剂的处方精简

荆冠宁^a, 李俊霞^b

(北京大学第一医院 a. 全科医学科 b. 消化内科, 北京 100034)

摘要: 质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)广泛应用于酸相关疾病,全球使用量明显增加,过度使用问题突出。近年来长期使用PPI引发全身多种不良事件的报道增多,其潜在不合理用药问题和全身各器官的潜在疾病风险逐渐受到关注。因此为了减少长期使用的潜在风险、减轻经济负担,开展PPI处方精简有重要意义。本文就PPI长期使用指征、潜在疾病风险、PPI处方精简方法、社区处方精简实践、开展处方精简的困难进行综述,为促进社区PPI的长期合理使用提供参考。

关键词: 质子泵抑制剂; 合理用药; 处方精简; 全科医生; 社区医疗卫生

中图分类号: R975.2; R975.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-583X(2021)06-0552-05

doi:10.3969/j.issn.1004-583X.2021.06.015

质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)在预防和治疗消化系统疾病中应用广泛,临床使用中已被证明是安全、有效且耐受性好的抑酸药物。截至2013年,国内PPI处方量10年间增长了10.4倍^[1-4]。Othman等^[5]报道47%的患者最初无长期使用计划,26.7%的患者使用时间超过1年。法国的一项涵盖110万65岁以上老年人用药调查中发现,约有40%的居民存在至少一种潜在不合理用药,其中21.3%为PPI^[6]。没有明确适应证的PPI处方约占PPI用药总量的1/5,基层卫生医疗的长期使用PPI患者中无明确适应证的占到40%~55%^[5-8]。基于潜在药物不良反应风险,以及患者和卫生系统的医疗负担,对长期使用PPI的患者进行处方精简是有必要的。

1 PPI的长期使用指征

从使用时长的角度,可将PPI的使用分为短期(4~8周)和长期;从使用目的的角度,也可分为治疗性和预防性。国内住院病人中PPI的预防性使用率为68%,不合理使用率为39%,暂缺少国内基层医疗卫生机构中应用PPI的数据报道^[9]。国外基层医疗卫生机构数据显示约有50%的患者为不合理使用^[10]。合理使用的关键是明确PPI长期使用适应证。需要预防性应用PPI的情况有:非甾体类抗炎药(NSAIDs)及抗血小板药物相关的消化道黏膜损伤、医源性上消化道黏膜损伤、应激性溃疡等^[11-13]。另外,胃食管反流病(GERD)、Barrett's食管炎、预防NSAIDs引起的相关出血需要长期使用PPI治疗^[12]。

预防NSAIDs及抗血小板药物相关的消化道黏膜损伤在预防性用药中的建议使用时间最长^[11]。开始抗血小板药物治疗的第1年,是消化道损伤的多发阶段,在3个月时达到高峰^[14]。尤其是既往有消化道出血或溃疡病史、应用双联抗血小板或抗凝药物时,有上述其中1项即可使用常规剂量PPI进行预防。除此之外,有2项及以上次要消化道损伤危险因素(例如:合用NSAIDs、合用大量糖皮质激素、年龄>65岁、幽门螺杆菌(*H. pylori*)感染、有消化不良或胃食管返流症状、长期饮酒),也可使用常规剂量预防,保护消化道黏膜^[11, 15]。其用药疗程可达1年,前6个月应使用常规剂量PPI,后6个月可改为隔天服用PPI或H₂受体拮抗剂(H₂RA)^[16]。NSAIDs的出血高危患者进行6~12个月PPI的预防性用药可减少10%~15%的出血风险^[17]。NSAIDs的出血高危因素有:年龄>65岁、*H. pylori*感染、大剂量NSAIDs治疗、联合用药(同时使用低剂量阿司匹林、糖皮质激素或抗凝剂)、合并心血管疾病或肾病等疾病,既往有消化性溃疡或上消化道出血病史和吸烟史^[15]。

医源性消化道黏膜损伤特指内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)后形成的医源性溃疡^[18]。为促进溃疡快速愈合,减少迟发性出血发生,ESD术后常规首选PPI作为抑酸剂,提高胃内pH值。建议使用时间为4~8周,对于有迟发性出血和医源性溃疡延迟愈合风险的患者,可视情况增加PPI剂量和疗程^[18]。

应激性黏膜病变是指在各类严重创伤、危重疾病和严重心理疾病等应激情况下,发生的急性胃肠道黏膜糜烂、溃疡等病变^[13]。PPI能快速、持续和稳

定的提升胃内 pH 值,是预防应激性溃疡的首选药物,推荐连续静脉滴注 3 天,待病情稳定后改为口服,并逐渐减药。若发生消化道出血、甚至穿孔等并发症后,建议在出血停止后继续使用 PPI 口服治疗,疗程为 3~4 周,必要时可延长至 6 周^[11, 13]。

美国胃肠病学会组织(AGA)综合长期使用 PPI 的风险和获益,于 2017 年对长期使用 PPI 给出 10 条建议,其中对于重度的 GERD、有客观酸分泌过多证据的轻度 GERD、Barrett's 食管炎伴有胃食管返流症状、长期使用 NSAIDs 出血高危的患者推荐长期应用 PPI 治疗,其他情况均推荐短期使用^[19]。对于症状与病情严重程度不符的 GERD 患者,建议行 24h 食管 pH 监测及食管测压,没有客观证据的患者需将 PPI 停用或减量。

2 长期应用 PPI 增加罹患全身各器官疾病风险

PPI 自问世至今已有近 30 年的临床实践经验,被认为是相对安全且不良反应发生率较低的抑酸药物^[20]。但现有研究逐渐揭示长期使用 PPI 会增加罹患全身各器官疾病风险,包括急性肾损伤、低镁血症、维生素 B12 和铁吸收不良、骨折与骨质疏松、心肌梗死、小肠细菌过度生长、自发性细菌性腹膜炎、艰难梭状芽孢杆菌感染、显微镜下结肠炎、萎缩性胃炎、胃底腺息肉、肺炎、肿瘤和痴呆等^[2, 19]。与 H2RA 相比,PPI 增加了全因死亡率和心血管事件、慢性肾脏病(CKD)、上消化道肿瘤患者的死亡风险,延长使用时间会增加上述风险^[3, 21-22]。长期使用 PPI 与 CKD 进展、突发性 CKD 和肾衰竭之间有较强的关系^[22];而且 CKD 患者较非 CKD 患者使用 PPI 的人数更多、时间更长^[23]。肾衰竭、肾脏替代治疗、肾移植和使用大剂量激素治疗的肾脏病患者,长期使用 PPI 应考虑到 PPI 对肾脏的不良影响。因此为了减少长期应用 PPI 的严重不良影响,要严格掌握药物适应证和用药疗程。当面对高龄和合并多种基础疾病的患者时,长期使用 PPI 应该谨慎评估。目前的评估判断标准中应用最为广泛的是 Brees 标准和 STOP/START 标准,两项标准目标人群为 65 岁以上老年人,以 8 周作为判断 PPI 是否为潜在不合理用药(potentially inappropriate medication, PIM)的时长标准^[24-26]。

3 PPI 处方精简方法

处方精简是指对于可能导致损害或不再获益的用药,减少该药剂量或停用该药的计划和管理过程^[27]。明确适应证是开展后续工作的基石。开展处方精简工作需要经历 5 个步骤:①明确患者用药现状;②筛查不合理用药;③与患者共同制定处方精简

方案;④实施既定的处方精简方案;⑤监控、记录和调整方案。2017 年发布的加拿大 PPI 处方精简指南^[12],为临床治疗性使用 PPI 提供精简流程和指导,帮助临床医生、临床药师进行处方精简。其主要方式包括:停药、减少剂量、按需使用和更换药物。约有 1/10 的患者在直接停药后,出现烧心、反流等症状的反复;口服低剂量 PPI 是指使用标准剂量的 1/2 或 10~20 mg/d^[12, 28];按需服用是指一段时间内每日足量 PPI 治疗至症状缓解,症状缓解后若无反复,无需再服用;可用于替换 PPI 的药品有 H2RA、海藻酸盐和非处方类药物的抑酸剂。新型抑酸药物钾离子竞争性酸阻滞剂(potassium-channel acid blocker, P-CAB),包括沃诺拉赞、盐酸瑞伐拉赞和伏诺拉生等,其抑酸起效时间快于传统 PPI,反流性食管炎患者治疗 4 周的黏膜愈合率可达 90%,已经成为治疗 GERD 的一线药物^[29]。但 P-CAB 是否可用做长期使用 PPI 患者的替换药物还有待进一步研究。相较于 2017 年 AGA 的长期使用建议,加拿大 PPI 处方精简指南指出低剂量和按需使用 PPI 不增加胃肠道疾病复发几率;细化不同分级 GERD 的 PPI 使用,C、D 级(LA 分级)GERD 应长期使用 PPI,A、B 级(LA 分级)建议短期(4 周)治疗^[12]。对于非糜烂性反流病(nonerosive reflux disease, NERD)患者按需治疗是有效的。一项纳入 598 例患者的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)显示,PPI 按需治疗组的疗效不劣于每日治疗组,82.1% 患者的烧心和反酸症状均有所缓解,且用药量明显减少^[30]。

对于已使用 PPI 治疗的患者,需要审视其适应证,是否有内镜下治疗史、消化性溃疡出血病史、长期服用 NSAIDs 病史、胃食管反流症状。如果没有适应证应进行处方精简^[12];在处方精简后 4~12 周的时间里,重新评估患者症状(烧心、反酸、消化不良、上腹痛等),给予生活方式干预,干预措施包括:睡前 2~3 h 避免进食、抬高床头、减重、戒烟、戒酒,饮食上避免进食咖啡、巧克力、高脂肪类等食物。在以上干预措施均不能缓解时,症状持续 3~7 d,可考虑进行 *H. pylori* 检测,恢复至原处方^[12]。

针对消化内镜的使用时机,2020 年中国胃食管返流病专家共识建议:对于初诊具有反流症状的患者进行胃镜检查,有利于食管和胃部肿瘤筛查和疾病状态评估^[31]。对于已经进行 PPI 治疗的患者,如果 4~8 周 PPI 治疗后或长期使用 PPI,仍不能控制返流症状时,应考虑进行内镜检查、食管阻抗-pH 监测以评估患者症状难以控制的原因^[12, 31-32];停用 PPI 后,如果患者症状反复,可考虑继续观察 4 周再

决定是否治疗^[12]。经过 8 周使用双倍剂量 PPI 治疗后仍有反流、烧心等症状的难治性 GERD 患者,在检查患者服药依从性、更换 PPI 种类等措施后,需进行内镜、食管高分辨率测压和食管阻抗-pH 监测等检查^[31]。

2019 年 7 月广东省药学会发布了《预防性使用质子泵抑制剂及处方精简专家指导意见》^[11],重点强调了 PPI 预防性使用的适应证、剂量、疗程。分别就应激性黏膜病变、胃黏膜损伤(服用 NSAIDs 或激素类药物、抗血小板药物)和 ESD 术后,这 3 类 PPI 预防性用药情况给出相应的处方精简流程。

4 社区开展 PPI 处方精简

PPI 处方精简开展需要长期随访和及时反馈、处理不良事件,在社区医疗卫生服务中利用全科医学的治疗延续性、以家庭为单位和以人为中心的特点,开展处方精简工作。全科医师和临床药师作为处方精简的发起者,可以整理患者的完整用药史、加强健康宣教、对患者有持续性的影响、能够及时发现不良反应。患者可以全程参与决策和处方精简过程。加拿大和澳大利亚等国家率先尝试在初级卫生保健机构中开展 PPI 处方精简。加拿大的科研人员已开发出一款可以加入电子病历系统帮助临床医生和临床药师进行处方精简工作的工具包, Walsh 等^[33]利用该工具包在加拿大的一家初级卫生保健机构对 93% 患者的 PPI 使用指征进行重新评估和干预,有 26% 患者成功进行了处方精简。Dharmarajan 等^[34]开展了一项对长期照顾中心和老年门诊患者的行为改善研究项目,90.1% 的患者至少有一项药物可以进行处方精简,PPI 处方精简的成功率为 26.2%,是开展精简的 11 种药物中成功率最高的。Coyle 等^[35]在英国 9 个初级卫生保健机构的 26 个全科诊疗团队中尝试使用非处方药海藻酸盐进行 PPI 替代治疗,随访 1 年后,6000 余名入组患者中有 75% 的患者成功减药或停药,仅有 8.7% 的患者仍需服用原剂量 PPI。尽管海藻酸盐的使用量增长了约 3 倍,但总体上每年可节省出 3 万英镑。德国的研究人员开发了一款基于临床证据的决策辅助工具,在全国范围内招募了 210 名全科医生和 3150 名使用 PPI 药物时间超过 6 个月的成人患者,开展了一项 RCT 研究,决策辅助工具帮助全科医生减少 15% 的 PPI 处方量^[36]。整体上基层社区卫生服务机构 PPI 的处方精简成功率为 25%~66%^[33],样本量较小的处方精简成功率可至 95%^[37]。

目前仍然不能确定患者在 PPI 处方精简后,是否有更好的临床结局。Wilsdon 等^[38]针对老年人

PPI 处方精简进行系统综述,共纳入 21 篇文献,分析提示仍不清楚老年人进行 PPI 处方精简是否有更好的临床结局,但由于仅有 6 项研究有明确处方精简干预措施,缺乏报告临床结局的标准、缺少临床结局数据,使得该研究具有局限性。

5 开展 PPI 处方精简的阻碍

开展处方精简工作将面临分别来自患者和临床医生的阻碍,需要考虑停药后临床影响、药物经济学、处方精简评估等方面的因素。在英国基层医疗卫生系统中约有 60% 长期应用 PPI 治疗的患者不能减少剂量或停用^[5]。大多数患者对于进行处方精简的态度是积极的,80%~90% 的老年慢性病患者有意愿进行处方精简,但仅有 1/3 的患者愿意实施处方精简^[39-40]。影响患者进行 PPI 进行处方精简的因素有担心停药反应、酸分泌反跳现象、害怕病情加重以及患者对医师和药师的信任度^[30,40]。临床医生或药师开展处方精简的困难包括担忧停药后的不良事件、对最新指南意见掌握不充分以及如何使用指导意见^[41]。

临床医生或临床药师完成处方精简,达到精简药物的目的,需要经历 3 个阶段^[19,42]。第一阶段:决定是否对一种药物进行精简;第二阶段:能够制定明确的精简计划;第三阶段:实施计划并及时调整。医务人员在第一阶会对缺少明确诊断、停药反应、停用了其他医生的处方有担忧;第二、第三阶段缺乏清晰的精简和随访方法^[41,43]。Farrell 等^[43]研究人员对临床医生、临床药师和护士使用指南前后,开展处方精简的自我效能评价的变化进行研究,选取了 3 所长期护理机构和 3 组家庭照顾团队,经过 6 个月的处方精简指南使用,医生、药师和护士自我效能评价分数在 PPI 处方精简制定计划和实施阶段方面较前增加。

2017 年处方精简的概念正式引入国内并被广泛接受,目前我国基层卫生机构缺乏 PPI 处方精简方面的研究和实践经验。因此,需要结合我国基层医疗条件,开展处方精简探索,尤其是针对特殊人群如老年人、儿童、肝肾功能不全、多重用药等人群。随着分级诊疗的推进,各种药物在社区医疗机构的可及性大大提高,PPI 在社区的处方情况,全科医生对长期应用 PPI 的适应证、PPI 处方精简指南或共识的了解情况,PPI 处方精简实施和效果的研究均有待在国内开展。

参考文献:

[1] Naunton M, Peterson GM, Deeks LS, et al. We have had a gutful: The need for deprescribing proton pump inhibitors[J].

- J Clin Pharm Ther, 2018, 43(1): 65-72.
- [2] Vaezi MF, Yang YX, Howden CW. Complications of Proton Pump Inhibitor Therapy[J]. Gastroenterology, 2017, 153(1): 35-48.
- [3] Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Risk of death among users of proton pump inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans[J]. BMJ Open, 2017, 7(6): e015735.
- [4] Zeng W. A price and use comparison of generic versus originator cardiovascular medicines: a hospital study in Chongqing, China[J]. BMC Health Serv Res, 2013, 13:390.
- [5] Othman F, Card TR, Crooks CJ. Proton pump inhibitor prescribing patterns in the UK: a primary care database study[J]. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2016, 25(9): 1079-1087.
- [6] Roux B, Sirois C, Simard M, et al. Potentially inappropriate medications in older adults: a population-based cohort study[J]. Fam Pract, 2020, 37(2):173-179.
- [7] Batuwitage BT, Kingham JG, Morgan NE, et al. Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in primary care[J]. Postgrad Med J, 2007, 83(975): 66-68.
- [8] Heidelbaugh JJ, Goldberg KL, Inadomi JM. Magnitude and economic effect of overuse of antisecretory therapy in the ambulatory care setting[J]. Am J Manag Care, 2010, 16(9): e228-234.
- [9] 张拥军, 郭曙光, 方健, 等. 住院患者质子泵抑制剂使用合理性分析[J]. 中国药业, 2017, 26(21): 82-84.
- [10] Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, et al. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal[J]. Eur J Intern Med, 2017, 37:19-24.
- [11] 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.
- [12] Farrell B, Pottie K, Thompson W, et al. Deprescribing proton pump inhibitors: Evidence-based clinical practice guideline[J]. [J] Can Fam Physician, 2017, 63(5): 354-364.
- [13] 柏愚, 李延青, 任旭, 等. 应激性溃疡防治专家建议(2018版)[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(42): 3392-3395.
- [14] Kereiakes DJ, Yeh RW, Massaro JM, et al. DAPT score utility for risk prediction in patients with or without previous myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(21): 2492-2502.
- [15] Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications [J]. Am J Gastroenterol, 2009, 104(3): 728-738.
- [16] Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease[J]. N Engl J Med, 2010, 363(20): 1909-1917.
- [17] Chan F, Wong V, Suen B, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial[J]. Lancet, 2007, 369(9573): 1621-1626.
- [18] 程芮, 李鹏. 胃内镜黏膜下剥离术围术期指南[J]. 中国医刊, 2017, 52(12):12-24.
- [19] Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice From the American Gastroenterological Association[J]. Gastroenterology, 2017, 152(4): 706.
- [20] Strand DS, Kim D, Peura DA. 25 Years of proton pump inhibitors: a comprehensive review[J]. Gut Liver, 2017, 11(1): 27-37.
- [21] Xie Y, Bowe B, Yan Y, et al. Estimates of all cause mortality and cause specific mortality associated with proton pump inhibitors among US veterans: cohort study[J]. BMJ, 2019, 365:1580.
- [22] Xie Y, Bowe B, Li T, et al. Long-term kidney outcomes among users of proton pump inhibitors without intervening acute kidney injury[J]. Kidney Int, 2017, 91(6): 1482-1494.
- [23] Lee HJ, Lee H, Oh SH, et al. Chronic kidney disease (CKD) patients are exposed to more proton pump inhibitor (PPI) s compared to non-CKD patients[J]. PLoS One, 2018, 13(9): e0203878.
- [24] By the 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults[J]. J Am Geriatr Soc, 2019, 67(4):674-694.
- [25] OMahony D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people: origin and progress [J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2020, 13(1): 15-22.
- [26] OMahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2[J]. Age Ageing, 2015, 44(2): 213-218.
- [27] Thompson W, F B. Deprescribing: what is it and what does the evidence tell us? [J]. Can J Hosp Pharm, 2013, 66(3): 201-202.
- [28] Bytzer P. Deprescribing proton pump inhibitors: why, when and how[J]. Med J Aust, 2018, 209(10): 436-438.
- [29] Xiao Y, Zhang S, Dai N, et al. Phase III, randomised, double-blind, multicentre study to evaluate the efficacy and safety of vonoprazan compared with lansoprazole in Asian patients with erosive oesophagitis[J]. Gut, 2020, 69(2): 224-230.
- [30] Bayerdörffer E, Bigard MA, Weiss W, et al. Randomized, multicenter study: on-demand versus continuous maintenance treatment with esomeprazole in patients with non-erosive gastroesophageal reflux disease [J]. BMC Gastroenterol, 2016, 16:48.
- [31] 2020年中国胃食管反流病专家共识[J]. 中华消化杂志, 2020, 40(10): 649-663.
- [32] Iwakiri K, Kinoshita Y, Habu Y, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2015[J]. J Gastroenterol, 2016, 51(8): 751-767.
- [33] Walsh K, Kwan D, Marr P, et al. Deprescribing in a family health team: a study of chronic proton pump inhibitor use[J]. J Prim Health Care, 2016, 8(2): 164-171.
- [34] Dharmarajan TS, Choi H, Hossain N, et al. Deprescribing as

a clinical improvement focus[J]. J Am Med Dir Assoc, 2020, 21(3): 355-360.

[35] Coyle C, Symonds R, Allan J, et al. Sustained proton pump inhibitor deprescribing among dyspeptic patients in general practice: a return to self-management through a programme of education and alginate rescue therapy. A prospective interventional study [J]. BJGP Open, 2019, 3 (3): bjgpopen19X101651.

[36] Rieckert A, Becker A, Donner-Banzhof N, et al. Reduction of the long-term use of proton pump inhibitors by a patient-oriented electronic decision support tool (arriba-PPI): study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials, 2019, 20 (1): 636.

[37] Odenthal DR, Philbrick AM, Harris IM. Successful deprescribing of unnecessary proton pump inhibitors in a primary care clinic[J]. J Am Pharm Assoc (2003), 2019, 60 (1):100-104.

[38] Wilsdon TD, Hendrix I, Thynne TR, et al. Effectiveness of interventions to deprescribe inappropriate proton pump inhibitors in older adults[J]. Drugs Aging, 2017, 34(4): 265-287.

[39] 张莎, 蒙龙, 杨佳丹, 等. 重庆市某社区老年慢性病患者对处方精简态度的调查研究[J]. 中国药房, 2018, 29(10): 1408-1411.

[40] Galazzi A, Lusignani M, Chiarelli MT, et al. Attitudes towards polypharmacy and medication withdrawal among older inpatients in Italy[J]. Int J Clin Pharm, 2016, 38(2): 454-461.

[41] Ikeji C, Williams A, Hennawi G, et al. Patient and provider perspectives on deprescribing proton pump inhibitors [J]. J Gerontol Nurs, 2019, 45(10): 9-17.

[42] Gnjidic D, Le Couteur DG, Kouladjian L, et al. Deprescribing trials: methods to reduce polypharmacy and the impact on prescribing and clinical outcomes[J]. Clin Geriatr Med, 2012, 28(2): 237-253.

[43] Farrell B, Richardson L, Raman-Wilms L, et al. Self-efficacy for deprescribing: a survey for health care professionals using evidence-based deprescribing guidelines[J]. Res Social Adm Pharm, 2018, 14(1): 18-25.

收稿日期:2020-12-19 编辑:张卫国