

· 药事管理 ·

基于《中国老年人潜在不适当用药判断标准(2017版)》的老年患者不适当用药评价研究

刘夏^a, 潘琴^b, 徐迅科^b, 李升华^b, 杨秋娅^a, 朱莹^b (上海申园康复医院: a. 药剂科, b. 内科, 上海 201619)

[摘要] **目的** 通过分析养老机构老年多重用药患者潜在不适当用药的现状,为临床药师推进老年患者的合理用药提供参考依据。**方法** 随机抽取上海某养老机构老年多重用药患者 258 例,以《中国老年人潜在不适当用药判断标准(2017版)》为评价依据进行分析,总结检出的潜在不适当用药(PIM)情况。**结果** 研究对象的平均年龄为(82.57±5.56)岁,平均服药种数(6.98±1.96)种,共检出 160 名(62.0%)患者存在 PIM。其中,与药物有关的潜在不适当用药 206 项,与疾病状态有关的潜在不适当用药 91 项。**结论** 养老机构老年多重用药患者潜在不适当用药情况突出,临床药师依托多学科评估团队介入药物治疗,对发现和消除 PIM 及优化用药方案起到重要作用。

[关键词] 潜在不适当用药目录;养老机构;多重用药

[中图分类号] R95 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2019)03-0283-06

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2019.03.019

Research on potentially inappropriate medication use in elderly patients: based on the clinical use of *Criteria of potentially inappropriate medications for older adults in China* (2017)

LIUXia^a, PAN Qin^b, XU Xunke^b, LI Shenghua^b, YANG Qiuya^a, ZHU Ying^b (a. Department of Pharmacy, b. Department of Internal Medicine, Shanghai Shen Garden Rehabilitation Hospital, Shanghai 201619, China)

[Abstract] **Objective** To provide reference for clinical pharmacists to promote rational medication use in elderly patients by analyzing the current situation of elderly patients with multiple medication use in nursing institution. **Methods** A total of 258 elderly patients with multiple medication use were randomly selected from a nursing institution in Shanghai. Based on *Criteria of potentially inappropriate medications for older adults in China*, the situation of potential inappropriate medication use (PIM) were analyzed and summarized. **Results** The average age of subjects was (82.57±5.56) years old, and the average number of medication use was (6.98±1.96). A total of 160 (62.0%) patients were detected with PIM. Among them, 206 were potential inappropriate medications related to medications and 91 were potential inappropriate medications related to disease status. **Conclusion** Potential inappropriate use of medication was serious in elderly patients with multiple medication use in nursing institution. Clinical pharmacists should rely on multidisciplinary evaluation teams to intervene in medication treatment, which would play an important role in discover and eliminate PIM as well as optimize of medication use.

[Key words] potentially inappropriate medication; nursing institution; poly-pharmacy

老年患者的医疗特点明显,多病共存、多重用药的现象普遍^[1],因多重用药所引发的潜在不适当用药(potentially inappropriate medication, PIM)情况较为突出。目前,全球已有多个国家颁布了针对老年人的潜在不适当用药评价标准,广泛使用的包括 Beers 标准^[2]和 STOPP/START 标准^[3]。我国于 2018 年 2 月首次发布了《中国老年人潜在不适当用

药判断标准(2017版)》(简称“中国 PIM 标准”),包括《中国老年人潜在不适当用药判断标准》和《中国老年人疾病状态下潜在不适当用药判断标准》两部分,旨在为临床评估老年人用药情况、减少药物不良事件的发生提供指导工具^[4]。由于该标准颁布时间不久,目前,暂无运用中国 PIM 标准评估我国老年患者用药情况的文献报道。

老年患者除了居家养老外,选择机构养老的比例逐渐增加。国务院大力支持养老服务业的发展,提出“积极应对人口老龄化,推进医疗卫生与养老服务相结合,推动医养融合发展,促进医疗卫生资源进

[基金项目] 上海医院药学科研基金项目(2018-YY-08)

[作者简介] 刘夏,硕士,主管药师,研究方向:临床药学,Email: kaddishin@126.com

入养老机构^[5]”。在政策的鼓励下,医养结合养老服务体系得到高速发展。但目前,关于临床药师加入医养结合多学科团队并为养老机构老年患者提供药学服务的研究暂时处于空白期。本研究以上海某医养结合养老机构为样本进行调查。入住该机构的老年患者均建有详细的健康档案。

本研究以临床药师为主导,依托多学科评估团队,团队成员包括家庭医生、临床药师、责任护士、康复师和营养师。评估团队以中国 PIM 标准进行用药档案的评估,旨在为指导养老机构老年多重用药患者的合理用药提供参考,同时进一步探索临床药师在医养结合多学科评估团队中的重要意义和价值。

1 资料与方法

1.1 研究资料

截至 2018 年 12 月,该养老机构在住人数共计 972 人。利用健康档案软件对全部病例进行筛选,筛选条件:①入住时间至少 3 个月;②年龄 ≥ 70 岁;③每日服用慢性病药物种数 ≥ 5 种,以 Excel 表格导出符合条件的患者编号,共计 516 名。采用简单抽样法抽取其中 50% 的病例,共计 258 例,纳入本研究。

1.2 研究方法

本研究由临床药师依托多学科评估小组,对入选研究对象的健康档案进行评估,评估内容包括:一般人口学资料、患病情况、用药情况、相关的临床检验报告等。评估标准参照中国 PIM 标准,包括:①与药物相关的 PIM 情况;②与疾病状态相关的 PIM 情况。对评估结果进行规范登记和汇总分析,使用描述性统计量和百分比描述评估结果。

2 结果

2.1 基本资料

在纳入的 258 例研究对象中,男性 133 名(51.6%);女性 125 名(48.4%);平均年龄(82.57 ± 5.56)岁,最高年龄 98 岁;总体受教育程度较高,大学专科及本科以上学历人数为 177 人(68.7%);认知情况以总体衰退量表(Global Deterioration Scale, GDS)^[6]为评估依据进行判断,等级一级为认知正常,共计 189 名(73.3%)。具体情况详见表 1。

2.2 基本用药情况

研究对象每日服用慢性病药物种类为 5~15 种,平均(6.98 ± 1.96)种,具体分布情况详见图 1。

表 1 研究对象的基本资料($n=258$)

项目	特征	例数	百分比(%)
性别	男	133	51.6
	女	125	48.4
年龄	70~79 岁	84	32.6
	80~89 岁	156	60.5
	≥ 90 岁	18	7.0
文化程度	小学及以下	8	3.1
	初中、中专、高中等	73	28.3
	大学专科或本科	173	67.1
	硕士及以上	4	1.6
居住情况	独居	107	41.5
	与配偶同住	151	58.5
认知情况	认知正常(GDS=1)	189	73.3
	认知轻度障碍(GDS=2 或 3)	31	12.0
	认知中、重度障碍(GDS=4~7)	38	14.7

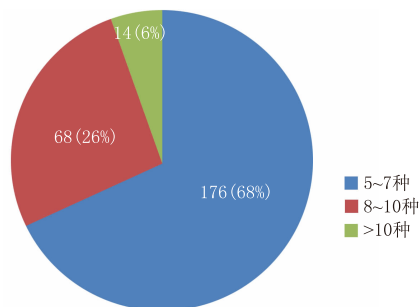


图 1 258 例患者每日服用慢性病药品品种数分布

2.3 PIM 情况

通过审核 258 例患者用药档案,共检出有 160 名患者存在 PIM(62.0%),其中最多的患者存在 6 项 PIM,具体分布情况详见图 2。

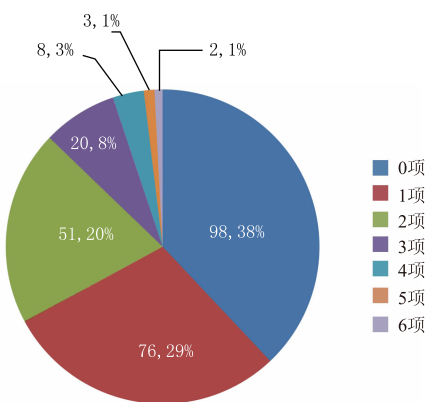


图 2 患者的潜在不适当用药分布情况(例,%)

经评估得到全部 PIM 共计 297 项,其中,与药物相关的 PIM 为 206 项,发生率最高的为苯二氮草类药物的使用,详见表 2;与疾病状态相关的 PIM 为 91 项,发生率最高的为有跌倒或骨折史的患者服

用苯二氮草类药物和痴呆或认知功能受损的患者服用苯二氮草类药物,详见表3。

表2 与药物有关的潜在不适当用药^[4] (n=206)

药物名称	用药风险点/使用建议	风险强度	例数	百分比(%)
A级警示药物				
神经系统用药				
阿普唑仑	①老年人体内半衰期延长;②神经系统不良反应(镇静时间延长、嗜睡、健忘、共济失调、认知功能障碍、情绪激动、烦躁不安、幻觉、精神错乱、抑郁);③跌倒和骨折;④低血压;⑤呼吸抑制	高	9	4.4
艾司唑仑	①神经系统不良反应(镇静时间延长、嗜睡);②跌倒	低	56	27.2
尼麦角林	①疗效不确切;②用药风险大于获益;③体位性低血压;④跌倒	低	2	1.0
唑吡坦	①神经系统不良反应(认知功能障碍、激越、烦躁不安、幻觉、精神错乱、反应时间延长);②跌倒和骨折	低	20	9.7
精神药物				
氟西汀	①神经系统不良反应(失眠、头晕、意识不清、烦乱、激越);②低钠血症;③半衰期长	低	3	1.5
奥氮平	①神经系统不良反应(镇静时间延长、认知功能障碍);②锥体外系和抗胆碱能不良反应(帕金森症、低肌张力减退);③跌倒;④增加精神病患者的病死率	低	6	2.9
喹硫平	①避免用于痴呆患者行为异常的治疗,仅在非药物治疗失败或患者对自己或他人造成威胁时应用;②增加痴呆患者的脑血管意外及死亡风险	低	12	5.8
解热、镇痛、抗炎与抗风湿药				
双氯芬酸	①消化道出血、溃疡;②肝损伤;③肾损害;④高血压	低	4	1.9
布洛芬	①消化道出血、溃疡;②肝损伤;③肾损害;④高血压	低	6	2.9
心血管系统用药				
多沙唑嗪	①体位性低血压、脑血管和心血管疾病;②尿失禁/排尿障碍;③神经系统不良反应(眩晕、轻微头晕、嗜睡)	高	4	1.9
地高辛	①严重心律失常(QT间期延长和尖端扭转型心律失常)	低	10	4.9
胺碘酮	①严重心律失常(QT间期延长和尖端扭转型心律失常)	低	2	1.0
血液系统用药				
华法林	①个体差异大,蛋白结合率高,过量易致大出血;②老年人服用药物多,且生理状态改变,可能的相互作用及单药导致的不良反应风险增加;③常规监测凝血指标	低	4	1.9
氯吡格雷	①血液系统不良反应(血小板减少、中性粒细胞减少、胃肠道出血、紫癜、鼻出血、眼部出血、血尿、颅内出血);②神经系统不良反应(头痛、头晕、意识混乱、幻觉)	低	38	18.4
泌尿系统用药				
螺内酯 (>25 mg/d)	①心力衰竭患者高血钾风险增加,尤其当剂量>25 mg/d、合并使用非甾体抗炎药、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂或补钾制剂时;②避免用于心力衰竭或内生肌酐清除率<30 ml/min的患者	低	2	1.0
呼吸系统用药				
茶碱	①心脏不良反应(心房纤维化、心房扑动和心动过速等);②神经系统不良反应(癫痫、失眠、易激惹);③恶心及腹泻(剂量相关性)	低	1	0.5
B级警示药物				
神经系统用药				
氯硝西泮	①神经系统不良反应(镇静时间延长、健忘、认知功能障碍、行为异常、谵妄、抑郁);②呼吸抑制;③共济失调和跌倒	高	11	5.3
解热、镇痛、抗炎与抗风湿药				
≥2种非甾体抗炎药合用	未见疗效提高,但发生不良反应的风险增加	高	9	4.4

(续表 2)

药物名称	用药风险点/使用建议	风险强度	例数	百分比(%)
吡罗昔康 心血管系统用药	①消化道出血、溃疡或穿孔;②肾损伤;③高血压	高	3	1.5
可乐定 泌尿系统用药	①体位性低血压;②心动过缓;③晕厥	高	2	1.0
托特罗定	①抗胆碱能不良反应(便秘、口干、加重青光眼);②神经系统不良反应(谵妄、认知功能障碍)	低	2	1.0

表 3 与疾病状态有关的潜在不适当用药判断标准^[4](n=91)

疾病状态	潜在不适当药物	用药风险点	使用建议	例数	百分比(%)
A 级判断标准					
神经系统					
癫痫或癫痫发作	抗精神病药	降低癫痫发作阈值	谨慎使用	5	5.5
痴呆或认知功能受损	苯二氮草类药物	中枢神经系统不良影响	避免使用	18	19.8
帕金森病	抗精神病药	加重帕金森病症状	避免使用	4	4.4
心血管系统					
高血压	非甾体抗炎药	水钠潴留,导致高血压	换用对乙酰氨基酚或阿司匹林,密切监测血压	2	2.2
泌尿系统					
肾功能不全	非甾体抗炎药	水钠潴留,加重或导致肾衰竭	避免使用	2	2.2
消化系统					
消化性溃疡	非甾体抗炎药	加剧原发溃疡,导致新溃疡	避免长期使用,仅在其他药物治疗不佳且同时服用胃黏膜保护剂时才可使用	2	2.2
	糖皮质激素	加重消化性溃疡	谨慎使用	2	2.2
呼吸系统					
慢性阻塞性肺疾病	苯二氮草类药物	呼吸抑制	谨慎使用	2	2.2
内分泌系统					
骨质疏松	糖皮质激素	加速骨流失	谨慎使用	6	6.6
其他					
跌倒或骨折史	苯二氮草类药物	精神运动功能受损、跌倒	避免使用	28	30.8
	抗精神病药	共济失调、精神运动功能受损、晕厥及跌倒	避免使用	3	3.3
痛风	噻嗪类利尿剂	加重或导致痛风	换用其他降压药	7	7.7
B 级判断标准					
其他					
跌倒或骨折史	右佐匹克隆	共济失调、精神运动功能受损、晕厥及跌倒	避免使用	10	11.0

3 讨论

3.1 与药物相关的 PIM 风险分析

本研究涉及到中国 PIM 标准中药物 21 个,检出 PIM 共计 206 项。

3.1.1 苯二氮草类药物受体激动剂(BZRAs)

研究中涉及到的 PIM 药物中,BZRAs 出现频率最高,包括传统的苯二氮草类药物(按出现频次从高到低):艾司唑仑、氯硝西泮、阿普唑仑,和新型的

非苯二氮草类药物:唑吡坦,共计 96 项,占比 46.6%。睡眠障碍发病率较高,且随着年龄增长患病率有显著上升。根据项玉涛团队^[7]的 Meta 分析,中国普通人群睡眠障碍检出率为 15.0%,中国老年人睡眠障碍患病率为 35.9%。BZRAs 是目前临床对于治疗失眠的最主要药物,而 BZRAs 所带来的不良反应包括日间困倦、头昏、肌张力减退、跌倒、认知功能减退等,可能显著增加老年患者的认知功能损害、跌倒与骨折的风险,对已知存在这些症状的患者

带来的风险更高。因此,这类药物使用时应严格把握适应症,权衡获益与风险,在选择药物时需要考虑症状的针对性和患者的不良反应史。提倡使用新型非苯二氮草类药物间歇治疗而不是连续每晚给药,间歇治疗的频率为每周3~5次,且使用超过4周应重新评估,必要时变更干预方案或根据患者睡眠改善状况适时调整间歇治疗的频率、按需给药或停药。另外,还应积极促进患者进行非药物的失眠干预,如建立健康的睡眠习惯,进行认知行为治疗等^[8]。

3.1.2 氯吡格雷

本研究中涉及到氯吡格雷的PIM共计38例(30.6%)。这与氯吡格雷作为目前临床最常用的抗血小板药物之一的现状相吻合。氯吡格雷的疗效得到众多临床研究的肯定,急性冠脉综合征的中国专家共识提到:大于65岁的老年人同样可以从阿司匹林和氯吡格雷中获益,且绝对获益与相对获益比小于65岁者更显著^[9]。

但氯吡格雷的血液系统及神经系统不良反应发生率较高,特别是用于老年患者时,在减少血栓事件的同时应避免过度出血,使用时应严格把握适应症和疗程。且氯吡格雷的血小板抑制效果存在显著的基因多样性,随着基因检测技术的普及,氯吡格雷的个体化治疗方案可能得到推广,以达到更好的有效性与安全性的平衡。

3.1.3 精神药物

研究中涉及到精神药物3个,其中,喹硫平和奥氮平用于治疗老年精神分裂症的使用频次较高。精神疾病往往存在社会认知功能的损害,老年患者的相关损害更为严重,稳定期老年精神分裂症患者存在严重的社会功能受损,对家庭造成较大负担^[10],因此,亲属倾向于将患者送往专业的照护机构进行护理。精神类药物的不良反应较多,特别是会加重神经系统的不良反应与跌倒风险,需要谨慎把握药物的剂量,并密切关注用药风险。相对于居家照护,养老机构对患有精神疾病的患者提供的照护等级较高,更为适合此类患者。

3.1.4 2种及以上非甾体抗炎药合用

小剂量的阿司匹林对于冠心病、缺血性脑卒中的防治具有重要意义,使得老年患者中阿司匹林的常规应用极为广泛。但同时,慢性疼痛的发病率也与年龄成正比,50%~80%的老年患者有慢性疼痛病史^[11],这使得非甾体抗炎药联用的概率大幅增加。2种及以上非甾体抗炎药合用可能带来消化道出血、溃疡或穿孔;肝肾损伤等较多潜在风险。对于老年慢性疼痛在诊断明确后,应针对病因,根据疼痛

的特点和病变的部位、性质选择合适的治疗方法,除了单纯的药物治疗外,还可选择物理康复治疗、针灸推拿治疗或心理治疗。

3.2 与疾病状态相关的PIM风险分析

研究涉及到中国PIM标准中疾病状态13个,检出的PIM共计91项。

3.2.1 BZRAs在痴呆或认知功能障碍、跌倒或骨折史患者中的应用

主要与疾病状态相关的PIM仍旧出现在BZRAs在痴呆或认知功能障碍、跌倒或骨折史的患者中使用的风险。这与BZRAs的高使用频率相吻合。

3.2.2 噻嗪类利尿剂在痛风患者中的应用

痛风患者使用噻嗪类利尿剂有7例(7.7%)。这与高血压的极高发病率有关,噻嗪类药物是临床常用的降压药物之一,也是复合制剂中的常见成分,该药物干扰肾小管排泄尿酸,少数可诱发痛风发作,由于通常无关节疼痛,故高尿酸血症易被忽视^[12]。如若医生为患者确定降压方案时没有详细询问病史,容易遗漏这一使用禁忌,引发相关风险。

4 结论

老年患者由于年龄增加导致的生理特点变化也使得药物的药效学和药动学出现很大的差异,药物不良反应发生率高,同时多病共存、多重用药的现状也导致存在较大的PIM风险。《中国老年人潜在不适当用药判断标准(2017年版)》旨在评估我国老年人用药情况,并为减少药物不良事件的发生提供指导。本研究以某养老机构的老年多重用药患者为研究对象,创新性使用该标准为评估依据进行用药评估,检出存在PIM的比例为62.0%,说明老年多重用药患者PIM情况较为突出。但由于该标准颁布时间不久,目前未见其临床应用的研究或文献报道,故无法与本研究结果进行横向对比。

本研究发现中国PIM标准存在以下局限性:①除药物选择以外的药物使用问题未包括在其中,如:剂型选择、给药剂量、给药频次不适宜及配伍禁忌等;②由于中国PIM标准是针对我国老年患者颁布的,旨在符合我国大陆地区实际情况。而我国老年患者中成药/中草药的使用比例较高,标准中仅涉及西药,未涉及与中药有关的PIM指导依据。

通过本次研究,发现了苯二氮草类药物、抗血小板药物和非甾体抗炎药在老年患者中的PIM现状,一方面为了解养老机构老年患者的用药现状提供依据,为临床药师指导老年慢病患者的合理用药提供

基础,同时探索了临床药师在老年多学科评估团队中的重要作用和价值;另一方面为将来优化我国老年患者合理用药目录,建立老年人用药评估体系提供资料和参考。建议在不同地区、不同人群中开展重复研究,如在不同城市、不同社区街道、不同养老机构等,以全面评价中国 PIM 标准的实用性,并实际掌握我国老年多重用药患者的用药管理现状。

致谢:感谢台湾国防医学院药学系叶明功教授给予本项研究的指导帮助。

【参考文献】

- [1] 蹇在金. 老年人用药六大原则[C]. 成都:第二届全国老年人内分泌代谢疾病学术会议论文汇编,2014:19-22.
- [2] Samuel M J. American geriatrics society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults[J]. J Am Geriatr Soc,2015,63(11):2227-2246.
- [3] GALLAGHER P F, O'CONNOR M N, O'MAHONY D. Prevention of potentially inappropriate prescribing for elderly patients: A randomized controlled trial using STOPP/START criteria[J]. Clin Pharmacol Ther,2011,89(6):845-854.
- [4] 中国老年保健医学研究会老年合理用药分会. 中国老年人潜在不适当用药判断标准(2017版)[J]. 药物不良反应杂志,2018,20(1):2-8.
- [5] 国务院. 国务院关于加快发展养老服务业的若干意见[S]. 国发[2013]35号.
- [6] REISBERG B, FERRIS S H, DE LEON M J, et al. Global deterioration scale (GDS) [J]. Psychopharmacol Bull, 1988, 24(4):661-663.
- [7] LU L, WANG S B, RAO W W, et al. Sleep duration and patterns in Chinese older adults: A comprehensive meta-analysis [J]. Int J Biol Sci, 2017, 13(6):682-689.
- [8] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南(2017版) [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(5):324-335.
- [9] 中华医学会心血管病学分会中华心血管病杂志编辑委员会. 非ST段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(5):359-375.
- [10] 徐晓燕, 彭光海, 范洁, 等. 稳定期老年精神分裂症患者社会认知特征与社会功能的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(17):4206-4208.
- [11] 曾裕培, 陈伟忠, 胡任重. 非甾体抗炎药治疗老年人慢性疼痛研究及用药原则分析[J]. 海南医学院学报, 2012, 18(6):862-864.
- [12] 王靖宇, 常宝成. 高尿酸血症/痛风流行病学特点及危险因素[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2016, 36(2):78-81.

[收稿日期] 2019-02-12 [修回日期] 2019-03-21
[本文编辑] 李睿旻

热烈祝贺张卫东教授荣获国家科技进步二等奖

海军军医大学药学院副院长、天然药化教研室主任张卫东教授采用还原论的方法研究中药方剂、首次提出并建立了基于整体观的中药方剂研究策略,其关键技术的建立和应用获得国家科技进步二等奖(2018-J-23402-2-01)。

该项目基于中医药整体观的特点,构建了中药方剂现代研究体系,并应用于麝香保心丸等30余个中药大品种的研究,为中药方剂的现代研究和应用提供了新思路。主要创新点如下:①首次构建了基于整体观的中药方剂现代研究体系;②整合多种现代分析技术,建立了“中药化学-药代动力学-药效学验证”的中药方剂有效成分群辨识方法;③建立基于“病-证-方-效”的中药方剂药效评价研究技术体系;④建立了现代中药方剂整体质量控制体系;⑤采用国际规范的标准开展了大规模循证医学研究。

张卫东教授提出的中药方剂整体研究策略促进了中药复方制剂的国际化,并出版首部基于整体观的中药方剂现代研究的中英文专著。项目团队发表SCI论文73篇,授权专利26项,为企业创造经济效益169亿元。