

中国老年门诊患者潜在不适当用药现状系统评价

侯凯旋^{1,2}, 邢晓璇¹, 闫素英^{1,3*}

(1. 首都医科大学宣武医院 药剂科, 北京 100053; 2. 首都医科大学 药学院, 北京 100069; 3. 国家老年疾病临床医学研究中心, 北京 100053)

【摘要】目的: 了解中国老年门诊患者潜在不适当用药的现状及相关影响因素。**方法:** 系统搜索中国生物医学文献服务系统 (SinoMed)、中国知网 (CNKI)、万方数据库、PubMed、Embase 和 Web of Science 的相关文献 (截至 2017 年 9 月), 纳入研究为横断面研究, 研究对象是中国老年门诊患者, 并且使用了潜在不适当用药的筛查工具, 数据分析采用 STATA 软件。**结果:** 共纳入文献 16 篇, 其中有 11 篇研究使用了 Beers 标准 (2012 版), 5 篇使用了中国 PIM 目录; 根据 Beers 标准, PIM 的总体发生率为 14.8% (95%CI: 13.2%~16.4%)。根据中国 PIM 目录, PIM 的总体发生率为 23.2% (95%CI: 19.3%~27.1%)。相关影响因素包括性别、年龄、用药种类和合并疾病种类。常见的不适当用药的药物种类: 苯二氮革类药物、甲氧氯普胺、螺内酯、非甾体抗炎药、胺碘酮和氯吡格雷。**结论:** 虽然中国老年门诊患者 PIM 的发生率相对较低, 但是应该引起医疗机构的重视; 合理使用潜在不适当用药筛查工具, 促进老年门诊患者合理用药。

【关键词】 老年; 门诊患者; 潜在不适当用药; Beers 标准; 系统评价

【中图分类号】 R969

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2017)11-0026-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.11.006

Potentially inappropriate medication in elderly outpatients across China: a systematic review

HOU Kai-xuan^{1,2}, XING Xiao-xuan¹, YAN Su-ying^{1,3*}

(1. Department of Pharmacy, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 3. National Clinical Research Center for Geriatric Disorders, Beijing 100053, China)

【Abstract】 Objective: To determine the prevalence of potentially inappropriate medication (PIM) in elderly outpatients in China, as well as identify the factors for PIM. **Methods:** The SinoMed, CNKI, Wanfang database, PubMed, Embase and Web of Science database were searched systematically for relevant literatures up to September, 2017. The literatures were included if the study design was cross-sectional study, the study participants were elderly outpatients in China, and a published screening method for PIM was used. Data analysis was performed using STATA statistics. **Results:** Sixteen articles were included, among which 11 were based on the Beers criteria (2012) and 5 based on China PIM list. The overall PIM prevalence was 14.8%(95%CI:13.2%~16.4%)according to the Beers criteria, and 23.2%(95%CI:19.3%~27.1%)according to China PIM list. Relevant factors included gender, age, type of medication, and type of disease. Drugs most often involved in PIP were benzodiazepines, metoclopramide, spironolactone, non-steroidal anti-inflammatory agents, amiodarone, and clopidogrel. **Conclusion:** Although the prevalence of PIM in elderly outpatients in China is relatively low, but enough attention should be paid to this issue. Screening tools for potentially inappropriate medication should be used appropriately to promote rational use of drugs in elderly outpatients.

【Key words】 elderly; outpatients; potentially inappropriate medication; Beers criteria; systematic review

【收稿日期】 2017-09-26

【项目基金】 老年重大疾病关键技术研究 (北京市卫生和计划生育委员会, PXM2017_026283_000002)

【作者简介】 侯凯旋, 男, 临床药学专业在读研究生; 研究方向: 临床药学; Tel: 18810258827; E-mail:18810258827@163.com

【通讯作者】 * 闫素英, 女, 主任药师; 研究方向: 药事管理、临床药学; Tel: (010)83198682; E-mail:yansuying10@sina.cn

随着人口老龄化的加重,老年患者的用药问题已经成为关注的焦点。老年人多病共存和多重用药现象十分普遍,同时由于药动学和药效学的改变,更容易发生药物相互作用和不良反应,导致不良的健康结局。潜在不适当用药(potentially appropriate medication, PIM)是指药物有效性尚未确立和(或)药物不良事件的风险超过预期的临床获益,同时缺少较安全的可替代药物^[1],它是老年人不良健康结局的一个危险因素。许多国家已经制定了潜在不适当用药的筛查工具,其中使用最广泛的是 Beers 标准和 STOPP/START 标准,中国也自行研发了潜在不适当用药目录^[2]。为了保障老年门诊患者用药的合理性,本文全面综述了中国老年门诊患者潜在不适当用药相关的研究,以期了解中国老年门诊患者潜在不适当用药的现状、总结潜在不适当用药发生的相关危险因素及常见的药物,为干预老年门诊患者潜在不适当用药提供依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

检索的数据库包括中文和英文,中文数据库:中国生物医学文献服务系统(SinoMed)、中国知网和万方数据库;英文数据库:PubMed、Embase 和 Web of Science;检索时段均为数据库建库至 2017 年 9 月 26 日。中文检索词包括“老年”、“门诊”和“不适当用药”;英文检索词包括“aged/elderly”、“China/Chinese”和“inappropriate medication”。

1.2 文献纳入与排除标准:

纳入标准:①研究对象为中国的老年门诊患者;②使用 1 种 PIM 评价标准;③结果有相应的 PIM 发生率;④研究类型为回顾性研究;⑤文献语种为英语和汉语。排除标准:①数据重复发表的论文;②只关注某种不合理问题或只针对某种特殊药物的处方进行的研究。

1.3 数据提取与质量评价

由 2 名研究人员独立地进行文献检索、筛选与质量评价。对检索到的文献通过阅读文献的题目、摘要,排除明显不符合纳入标准的研究,然后进一步阅读全文,对符合纳入标准的文献再进行交叉核对。按照事先设计的表格进行数据提取,提取内容包括省份、作者、发表年份、样本量、研究对象、

评价工具、PIM 的发生率及 PIM 相关的药物等。如果文献涉及 PIM 发生的相关因素分析,则收集相关的因素。

纳入研究的质量评价由 2 名研究人员独立完成,若有分歧,则由第 3 位研究人员协助解决。评价方法按照美国卫生保健质量和研究机构(Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ)推荐的 11 条评价标准进行评价^[3],分别用“是”、“否”及“不清楚”作答并赋分,“是”=1 分,“否或不清楚”=0 分,各条目总分越高说明文献的质量越高,其中 ≥ 8 分为高质量,4~7 分为中等质量, ≤ 3 分为低质量^[4]。

1.4 统计学方法

使用 STATA 12.0 进行数据的统计分析,计算 PIM 的发生率及其 95% 置信区间(CI)。各研究间的异质性检验采用 χ^2 检验。若 $P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$,说明研究间具有同质性,采用随机效应模型进行分析;若 $P < 0.1$, $I^2 > 50\%$,则认为研究间存在异质性。对存在异质性的研究先分析异质性来源,采用亚组分析进行处理,再采用随机效应模型合并效应量进行分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

根据检索策略共检索到文献 122 篇(中文 59 篇,英文 63 篇),查重 44 篇,阅读 78 篇文献的题目和摘要,根据纳入排除标准排除了 58 篇文献,剩余 20 篇文献(中文 18 篇,英文 2 篇);通过阅读全文,最终纳入了 16 篇相关文献(均为中文)。

2.2 纳入文献的相关信息及质量评价

纳入的 16 篇文献涉及到 16 个回顾性研究,文献发表的年份为 2013—2017 年,纳入的老年患者的标准为 ≥ 60 岁;样本量的划分分为处方的张数和老年患者的例数两类,最小的样本量为 252 例;评价工具方面,有 11 篇研究使用了 Beers 标准(2012 版),5 篇使用了中国 PIM 目录。文献的质量评分多为 7 分和 8 分,纳入文献的质量均为中等。纳入的文献的相关信息及质量评价见表 1。

2.3 PIM 的发生率

由于纳入的 16 篇文献使用了两种 PIM 评价标准,根据中国的 PIM 目录,PIM 发生率范围为 16.00%~36.15%;根据 Beers 标准,PIM 发生率范

围为 5.40%~38.49%。由于使用了两种 PIM 标准，异质性较大 ($I^2=99.8\%$, $P<0.01$)，对纳入的文献按照不同标准进行亚组分析。以中国 PIM 目录为评价标准的研究有 5 篇，采用随机效应模型进行 meta 分析，得到 PIM 总体发生率为 23.2% (95%CI: 19.3%~27.1%, $I^2=99.6\%$, $P<0.01$)，森林图如图 1。以 Beers 标准为评价标准的研究有 11 篇，采用随机效应模型进行 meta 分析，得到 PIM 总体发生率为 14.8% (95%CI: 13.2%~16.4%, $I^2=98.4\%$, $P<0.01$)，森林图如图 2。在使用 Beers 标准的 11 篇文章中，根据研究对象不同，以处方为对象进行分析的有 4 篇，以老年患者例数统计样本量的研究有 7 篇，分别进行亚组分析得出 PIM 发生率为 14.9% (95%CI: 12.6%~17.2%, $I^2=98.3\%$, $P<0.01$) 和 15.5% (95%CI: 12.2%~18.8%, $I^2=98.6\%$, $P<0.01$)。

表 1 纳入的文献的相关信息及质量评价

作者	发表年份	患者年龄 (岁)	处方数 (张) / 人数 (例)	评价工具	PIM 发生率 (%)	质量评分
叶甜甜 ^[5]	2017	≥ 60	20 609 张	中国 PIM 目录	16.00	7
吴秋惠 ^[6]	2017	≥ 60	3 476 张	中国 PIM 目录	36.15	7
林桂锋 ^[7]	2016	≥ 65	16 861 张	Beers 标准 2012	9.52	7
周水艳 ^[8]	2016	≥ 60	3 258 例	Beers 标准 2012	13.17	7
陈智 ^[9]	2016	≥ 60	22 396 例	Beers 标准 2012	10.46	8
周雅丽 ^[10]	2016	≥ 60	15 491 张	中国 PIM 目录	19.00	7
林桂锋 ^[11]	2016	≥ 65	18 698 张	中国 PIM 目录	22.16	7
陈智 ^[12]	2015	≥ 60	4 320 例	Beers 标准 2012	13.82	8
周雅丽 ^[13]	2015	≥ 60	2 500 张	Beers 标准 2012	15.04	7
熊婷 ^[14]	2015	≥ 65	445 张	Beers 标准 2012	34.60	8
施念玮 ^[15]	2015	≥ 60	1 187 例	Beers 标准 2012	25.02	8
林洁 ^[16]	2015	≥ 60	2 000 例	Beers 标准 2012	10.60	7
边原 ^[17]	2015	≥ 65	53 015 张	中国 PIM 目录	23.10	7
林宝丽 ^[18]	2014	≥ 60	102 284 张	Beers 标准 2012	10.67	7
王清理 ^[19]	2014	≥ 60	3 012 例	Beers 标准 2012	5.40	7
奚秀艳 ^[20]	2013	≥ 60	252 例	Beers 标准 2012	38.49	8

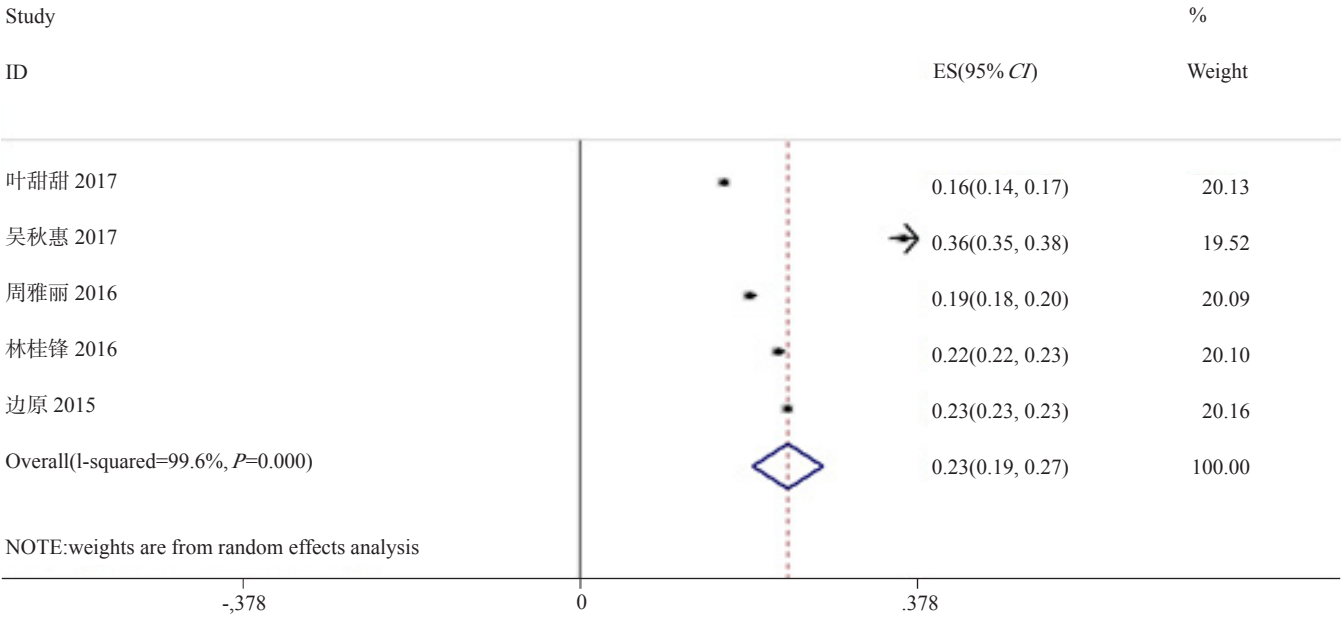


图 1 根据中国 PIM 目录的 PIM 发生率森林图

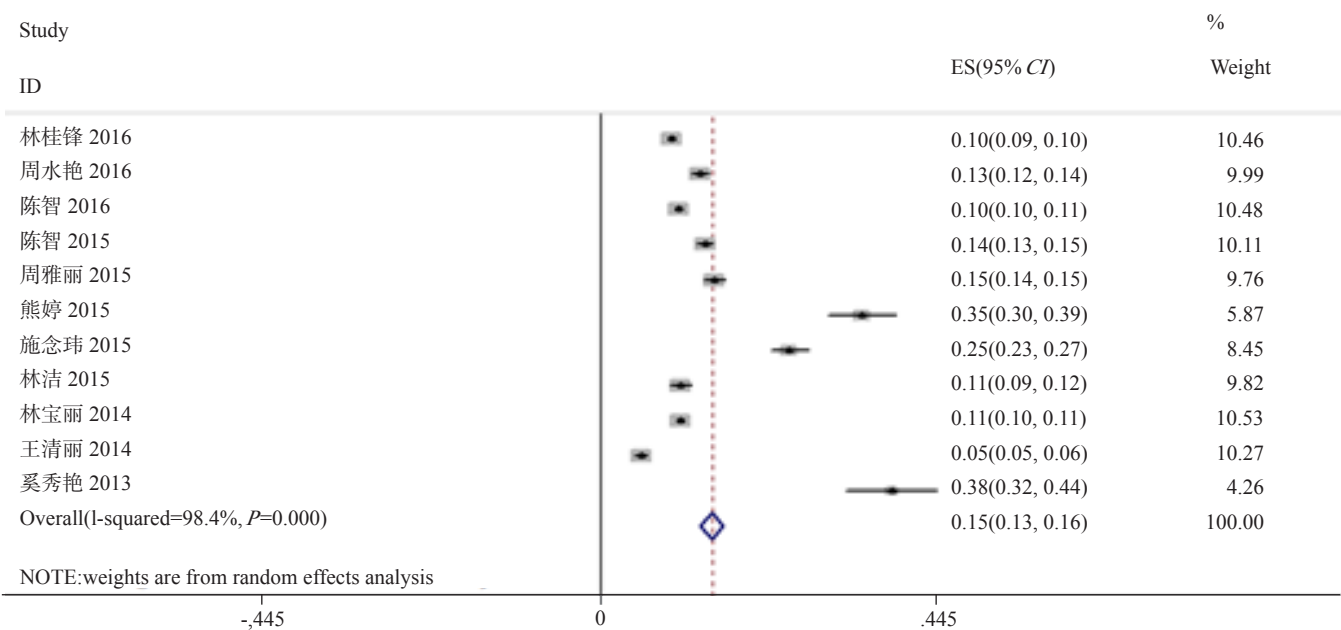


图 2 根据 Beers 标准的 PIM 发生率森林图

2.4 PIM 发生的相关因素

纳入的 16 篇文献中有 2 篇进行了 PIM 发生相关因素的分析,文献中涉及到的相关因素包括性别、年龄、用药种类、合并疾病种类等。其中年龄、用药种类、疾病种类、医生职称以及认知功能受损和痴呆可能与 PIM 的发生存在正相关,而良好的依从性可能会减少 PIM 的发生;性别与 PIM 的发生无关^[9,15]。

2.5 发生 PIM 的药物种类

使用了 Beers 标准的文献有 11 篇,其中常见的仅与药物相关的 PIM 问题中,常见的药物为:苯二氮草类药物(艾司唑仑、阿普唑仑、氯硝西泮、地西泮)、甲氧氯普胺、螺内酯、非甾体抗炎药、胺碘酮和唑吡坦。与疾病或状态相关的 PIM 问题中,常见的为痴呆或认知功能受损使用苯二氮草类药物和唑吡坦、心力衰竭使用地尔硫草和吡格列酮、失眠使用茶碱或氨茶碱、便秘使用地尔硫草,阿米替林和多塞平、拥有跌倒史的患者使用艾司唑仑等。老年患者慎用的药物部分常见的为阿司匹林作为心血管的一级预防、卡马西平、五羟色胺再摄取抑制剂以及血管扩张剂的使用。根据中国 PIM 目录,常见的潜在不当药物为:苯二氮草类药物(艾司唑仑)、抗血小板药物(氯吡格雷)、抗组胺药(氯苯那敏)、胰岛素以及唑吡坦等。

3 讨论

3.1 PIM 的发生率

该系统评价中,总结归纳了中国老年门诊患者潜在不当用药的发生情况,共纳入了 16 篇相关文献,主要使用了 Beers 标准和中国 PIM 目录来评价老年门诊患者 PIM 发生的现状。根据 Beers 标准,门诊老年患者的 PIM 发生率为 14.8%(95%CI: 13.2%~16.4%),而根据中国 PIM 目录,PIM 发生率为 23.2%(95%CI: 19.3%~27.1%)。可以看出中国老年门诊患者 PIM 的发生率高于根据 Beers 标准所检出的发生率。一方面,因为中国制订 PIM 目录参照了多个国家潜在不当用药标准,又结合中国临床的药物实际使用情况,所以它更加符合中国国情,适用性更高;另一方面,中国的 PIM 目录仅包含了药物目录,并不涉及临床诊断或患者的疾病状态,但是 Beers 标准除了药物之外,还有与患者疾病或者状态相关的潜在不当用药。门诊患者并不能准确的获得患者的全部诊断和疾病状态,这使得 Beers 标准发现的 PIM 问题比中国 PIM 目录要更少。

国外相关研究发现,门诊老年患者 PIM 发生率为 27.6%^[21]。其调查了 25 810 位≥ 65 岁以上的老年患者,评价标准为 2012 版的 Beers 标准。不同国家的门诊老年患者使用的药物存在着很大的差异,所以在对老年门诊患者的用药进行评价时,一

定要注意其适用性,国外标准发现的PIM发生率并不能反映出中国老年患者用药的真实状态,更不能因为检测出的PIM发生率较低,就对老年患者的药物使用不关注。根据相关的文献报道,中国老年住院患者PIM的发生率在13.3%~82.8%之间^[22-24],其PIM发生率远远高于老年门诊患者。住院患者的用药较多能够解释其中的部分原因,另外,对于住院患者,我们能够获得更加详细的临床诊断和疾病状态,这也有助于发现更多的潜在不适当用药问题。

3.2 PIM发生的相关因素

关于老年门诊患者PIM发生的相关因素,文献中提到的较少,仅有2篇文献进行了分析。年龄、用药种类、疾病种类与PIM发生存在正相关的主要因素,这与老年住院患者PIM发生的危险因素相同^[25]。说明无论是在门诊还是在住院老年患者中,随着年龄,共患疾病以及用药种类的增加,老年患者发生PIM的几率都会增加。而老年患者多种疾病共存与多重用药有时十分常见的,这要求我们对老年患者合理用药必须投入更多的关注,不能等到老年人发生了药物相关的问题采取治疗,而应该重在预防,及时发现潜在的不适当用药问题,并进行及时的干预,只有这样才能最大程度地提高老年患者的合理用药水平。

3.3 常见的潜在不适当用药

根据Beers标准和中国PIM目录,出现频率最高的潜在不适当药物中都是苯二氮草类药物。苯二氮草类是最常用的镇静催眠药物,而老年人群中失眠的比例高达38.2%^[26],这是老年患者使用苯二氮草类药物频率较高的原因。老年患者对苯二氮草类药物敏感性增加,使用该类药物存在认识受损、跌倒和骨折的风险。对于老年失眠患者,首先选用心理和行为治疗,其次才考虑药物治疗^[27]。老年患者并不是完全不能使用苯二氮草类药物,而是要在整体评估的基础上,确定患者获益大于其风险,才能给予患者使用。非甾体抗炎药物的使用频率也很高,有溃疡病史的患者,使用此类药物可能会加重溃疡及增加出血的风险;尤其要重视高血压患者使用非甾体抗炎药增加出血的风险。

根据中国PIM目录,抗血小板药物氯吡格雷使用的频率较高,这也是中国PIM目录与Beers标准不同之处。虽然中国制订PIM目录参照了美国

的Beers标准,但是也增加了一些中国特有的药物。氯吡格雷为常用的抗血小板药物,能选择性地抑制二磷酸腺苷(ADP)与血小板受体结合,抑制ADP介导的血小板糖蛋白II_b/III_a受体的活化,从而发挥抑制血小板聚集的作用。氯吡格雷常见的为血液系统和神经系统不良反应,如血小板减少、中性粒细胞减少、胃肠道出血、鼻出血、血尿、颅内出血、头痛、头晕、意识混乱、幻觉等,还可以导致罕见的白细胞的减少^[28]。此外,氯吡格雷经过细胞P450酶系代谢,会与许多药物产生相互作用,最常见的是与质子泵抑制剂之间的相互作用,两药均由CYP2C19代谢,所以两者同时使用时要选择相互作用小的PPI类,如泮托拉唑。

4 结论

本系统评价结果显示,根据不同的潜在不适当用药标准,中国老年门诊患者PIM的发生率大不相同,并且PIM的发生低于老年住院患者,并回顾了PIM发生的相关的危险因素以及PIM涉及到的常见药物种类。希望通过系统评价中国老年门诊患者PIM现状,引起医务人员对于老年PIM的关注,为今后干预老年门诊患者潜在不适当用药提供数据支持。

【参考文献】

- [1] Beers M H. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. ucla division of geriatric medicine[J]. Arch Intern Med, 1991, 151(9):1825-1832.
- [2] 闫妍,王育琴,沈芊,等. 中国老年人潜在不适当用药目录的研制[J]. 药物不良反应杂志, 2015, 17(1):19-26.
- [3] 张晓兰,王育琴,闫妍,等. 中国老年人疾病状态下潜在不适当用药初级判断标准的研制[J]. 药物不良反应杂志, 2014, 16(2):79-85.
- [3] 曾宪涛,刘慧,陈曦,等. Meta分析系列之四:观察性研究的质量评价工具[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(4):297-299.
- [4] HU J, DONG Y, CHEN X, et al. Prevalence of suicide attempts among Chinese adolescents: a meta-analysis of cross-sectional studies[J]. Comprehensive Psychiatry, 2015, 61:78-89.
- [5] 叶甜甜,林宝丽,苏银法. 我院2015年门诊老年患者潜在不适当用药分析[J]. 中国乡村医药, 2017, 24(5):53-55.
- [6] 吴秋惠,张桂凡,张海霞,等. 我院老年科门诊患者潜在不适当用药评价及改进对策[J]. 药学与临床研究, 2017, 25(3):248-250.
- [7] 林桂锋,王玉紫,邓思韵. Beers标准评价门诊老年患者潜在不适当用药[J]. 中国处方药, 2016, 14(3):23-24.

(下转 64 页)

(上接 30 页)

- [8] 周水艳, 廖国平. 基于 Beers 标准的门诊消化内科老年患者潜在性不适当用药分析 [J]. 大家健康 (上旬版), 2016, 10(1):122.
- [9] 陈智, 苏银法. 基于 Beers 标准的门诊心内科老年患者潜在性不适当用药分析 [J]. 实用药物与临床, 2015, 18(3):374-377.
- [10] 周雅丽, 苏银法, 胡国新. 我院门诊老年患者潜在性不适当用药情况分析调查 [J]. 数理医药学杂志, 2016, 29(10):1531-1532.
- [11] 林桂锋, 廖丽文. PIM 目录评价门诊老年人用药 [J]. 中国处方药, 2016, 14(6):44-45.
- [12] 陈智, 苏银法. 基于 Beers 标准的门诊心内科老年患者潜在性不适当用药分析 [J]. 实用药物与临床, 2015, 18(3):374-377.
- [13] 周雅丽, 苏银法, 陈领弟. Beers 标准评价我院神经内科门诊老年患者潜在性不适当用药 [J]. 中国乡村医药, 2015, 22(23):46-47.
- [14] 熊婷, 吴方建. 基于 Beers 标准的门诊老年慢性病患者潜在性不适当用药调查 [J]. 药物流行病学杂志, 2015, 24(5):289-291.
- [15] 施念玮, 吴亦影, 倪秀石. 本院老年门诊患者潜在不适当用药评估分析 [J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(9):666-670.
- [16] 林洁, 陈领弟, 苏银法. 2000 例次门诊老年糖尿病患者潜在不适当用药分析 [J]. 药学实践杂志, 2015, 33(5):474-476.
- [17] 边原, 李刚, 杨勇, 等. 采用潜在不适当用药初级判断标准评价门诊老年患者的用药合理性 [J]. 中国新药与临床杂志, 2015, 34(1):68-72.
- [18] 林宝丽, 苏银法, 胡国新. Beers 标准评价我院门诊老年患者潜在性不适当用药 [J]. 药物流行病学杂志, 2014, 23(7):431-432.
- [19] 林宝丽, 苏银法, 胡国新. Beers 标准评价我院门诊老年患者潜在性不适当用药 [J]. 药物流行病学杂志, 2014, 23(7):431-432, 436.
- [20] 奚秀艳. 老年患者门诊处方评价及潜在不合理用药调查 [D]. 上海: 上海交通大学, 2013.
- [21] LIM Y, KIM H, CHOI J, et al. Potentially inappropriate medications by Beers criteria in older outpatients: prevalence and risk factors [J]. Korean Journal of Family Medicine, 2016, 37(6):329-333.
- [22] 李海菊, 郭春花, 王媛媛. 影响我院老年住院患者潜在性不适当用药因素的回顾分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(14):1189-1192.
- [23] 舒冰, 史天陆, 张圣雨, 等. 基于 Beers 标准评价 365 例老年住院患者潜在不适当用药 [J]. 医药导报, 2017, 36(3):330-335.
- [24] 万里燕, 袁丽萍, 魏建英, 等. 住院老年患者潜在不适当用药情况调查及危险因素分析 [J]. 药物不良反应杂志, 2016, 18(3):170-174.
- [25] LI H, PU S, LIU Q, et al. Potentially inappropriate medications in Chinese older adults: The Beers criteria compared with the screening tool of older persons' prescriptions criteria [J]. Geriatr Gerontol Int, 2017.
- [26] 中国睡眠研究会. 中国失眠症诊断和治疗指南 [J]. 中华医学杂志, 2017, 97(24):1844-1856.
- [27] 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 [J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(7):534-540.
- [28] 张青霞, 李博宇, 侯凯旋. 四例氯吡格雷致白细胞和中性粒细胞减少患者的药学服务 [J]. 实用药物与临床, 2016, 19(10):1290-1293.