

老年人潜在不适当用药的相关药物不良事件文献分析

张瑞雪^{1,2}, 刘清扬^{1,2}, 闫素英^{1,3}, 褚燕琦^{1,3*}

1. 首都医科大学宣武医院 药学部 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 探讨老年人潜在不适当用药相关的药物不良事件的发生情况。**方法** 以预先设定的检索词, 检索从建库至2021年12月25日, 来自Medline、Pubmed、Web of Science、中国知网、维普、万方6个数据库发表的潜在不适当用药(PIM)相关文献。根据纳入排除标准进行筛选, 根据文献类型使用相应的质量评价标准进行评估, 对纳入文献的PIM筛选标准、PIM发生率和药物不良事件(ADE)发生率, 以及具体事件和涉及药物进行汇总分析。**结果** 纳入的12篇文献质量评分均大于6分。相比Beers标准, STOPP标准的PIM发生率及ADE发生率较高。常见PIM导致的ADE为跌倒、体位性低血压、出血事件等, 涉及药物主要包括苯二氮草类精神药品、利尿剂以及阿司匹林。**结论** 老年患者的PIM导致的ADE涉及到多个系统和多种药物, 需要使用PIM筛选标准识别并关注, 以促进老年人用药安全。

【关键词】 潜在不适当用药; 药物不良事件; 老年人

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)04-0080-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.04.016

Literature analysis of potentially inappropriate medication related adverse drug events in the elderly

ZHANG Rui-xue^{1,2}, LIU Qing-yang^{1,2}, YAN Su-ying^{1,3}, CHU Yan-qi^{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 This study was designed to explore the occurrence of potentially inappropriate medication (PIM) related adverse drug events (ADE) in the elderly. **Methods** PIM related literatures from Medline, PubMed, Web of Science, CNKI, VIP and Wanfang were retrieved with pre-set search terms from the establishment of the database until December 25, 2021. Screenings were conducted according to inclusion and exclusion criteria, and corresponding quality assessment criteria were used according to literature types. PIM screening criteria, PIM incidence and ADE incidence, as well as specific events and drugs involved were compared and analyzed in the included literature. **Results** Quality scores of 12 included literatures were all higher than 6. Compared with Beers criteria, PIM detection rate and ADE rate of STOPP criteria were higher. The common ADE caused by PIM are fall, postural hypotension, bleeding events, etc., and the drugs involved mainly include psychotropic drugs such as benzodiazepines, diuretics and aspirin. **Conclusion** ADEs caused by PIM in elderly patients involve multiple systems and multiple drugs and need to be identified and focused on using PIM screening criteria to promote medication safety in the elderly.

【Key words】 potentially inappropriate medication; adverse drug events; the elderly

随着生理功能的减退, 老年人慢性病患者率增加、用药数量增长, 用药不合理现象日益严重, 甚至引起不良健康结局^[1]。药物不良事件(adverse drug event, ADE)是医疗保健中最常见的医源性伤害原

因, 也是导致急诊就诊和住院的重要原因之一。研究发现, 大多数ADE是可以避免的, 因而需要采取相应的措施及时发现甚至预防^[2]。现已有药物相关性问题的分类系统、潜在不适当用药(potentially appropri-

*通信作者: 褚燕琦, 硕士研究生, 主任药师, 研究方向: 临床药学。E-mail: yanqi0545@sina.com

ate medication, PIM)判断标准、老年人用药风险目录等多种手段指导临床医务工作者及时关注到老年患者的用药合理性、安全性问题^[3]。其中,PIM是指使用后潜在不良风险可能超过预期获益的一类高风险药物^[4]。目前国际上筛选PIM的工具种类较多,Beers标准和STOPP标准是使用最为广泛的2个标准;药物合理指数(medicine appropriateness index, MAI)是最常用的隐含式标准^[5]。已有文献证实,PIM是引起老年人ADE的一个重要危险因素^[6]。目前国内PIM相关的研究多数是针对发生率、影响因素以及相关高频药物的回顾性分析,对于PIM结局的关注则不足。本文对国内外关注PIM结局中的ADE发生情况相关的文献进行分析,分析PIM导致的ADE的具体情况,以期促进老年人的用药安全。

1 资料与方法

1.1 资料

国内外公开发表的有关老年人潜在不适当用药与药物不良反应/事件的文章。纳入标准:①观察性研究;②使用至少1种PIM筛选标准;③英文和中文文献。排除标准:①重复的文章;②结果中未能描述PIM相关ADE的具体信息。

1.2 方法

1.2.1 检索方法 中文数据库包括中国知网、万方数据库和维普网,英文数据库包括Medline、PubMed和Web of Science;检索年限由数据库建库至2021年12月25日。中文检索词包括(潜在不合理用药OR不合理用药)AND(药物不良事件OR药物不良反应);英文检索词包括(medication use OR inappropriate prescribing OR potential inappropriate medication) AND (adverse drug events OR adverse drug reactions)。收集作者、发表年份、样本量、纳入标准、评价工具、PIM的发生率、ADE发生率以及PIM相关的ADE发生率等数据。

1.2.2 文献筛选与数据提取 2名研究员独立地进行文献的筛选与质量评价。出现分歧时进行讨论,或者交由第三方判定。对于纳入研究的质量评价:纽卡斯尔-渥太华量表(the Newcastle-Ottawa Scale, NOS)用于评价病例对照研究和队列研究,对文献质

量的评价采用了星级系统的半量化原则,满分为9颗星^[7];美国卫生保健质量和研究机构(Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ)横断面研究评价标准评价横断面研究,推荐11条评价标准进行评价,各条目总分越高说明文献的质量越高,满分为11分,其中>8分为高质量,6~7分为中等质量,≤5分为低质量^[8]。

对于文献使用的PIM判断标准进行提取汇总,包括STOPP标准(老年人不适当处方筛查工具)、Beers标准(美国老年人潜在不恰当用药的比尔斯标准)和MAI量表(用药合理性指数量表)。

1.2.3 统计分析 用Microsoft Excel建立数据库,提取数据包括作者、发表年份、样本量、纳入标准、评价工具、PIM的发生率、ADE发生率以及PIM相关的ADE发生率等。采用SPSS 24.0进行数据处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索到文献713篇(中文214篇,英文499篇),查重排除89篇;阅读其余624篇文献的题目和摘要,根据纳入排除标准进行筛选后排除588篇文献,剩余36篇文献(均为英文文献);通过阅读全文,排除24篇,最终纳入12篇相关文献。

2.2 纳入文献的质量评价

纳入文献的相关信息及质量评价见表1,纳入文献中共有5篇为横断面研究,使用AHRQ横断面研究评价标准评价后得分均>7分;7篇为队列研究,使用NOS标准评价后得分均>6分,纳入文献质量均较高。

2.3 潜在不适当用药的筛选标准及发生率

在12篇文献中,有2篇使用了STOPP标准,6篇使用了Beers标准,3篇同时使用了STOPP标准和Beers标准,1篇同时使用了Beers标准和MAI评分。根据纳入的文献,样本量的范围为236~5152人,使用Beers标准得到的PIM发生率范围为11.6%~66.6%,STOPP标准相关PIM发生率范围为34.9%~46.0%,总的PIM发生率范围与Beers标准相关PIM发生率范围相同。另外,Lund等^[16]的研究发现98.7%的患者至少符合1条MAI标准。

表1 纳入文献的基本情况

作者(年份)	患者情况	研究类型	样本量 (例)	PIM 评价 标准	PIM 发生率 (%)	ADE 发生率 (%)	PIM 相关ADE 发生率(%)	质量 评价
Fahrnl(2019) ^[9]	年龄≥65岁;急性病入院	回顾性、横断面研究	301	STOPP 2008	34.9	—	11.0	8分
Lund(2010) ^[10]	年龄≥65岁;至少5种药物	前瞻性、横断面研究	236	Beers 2003; MAI 1992	48.7 98.7	14.4	—	7分
Hamilton(2011) ^[11]	年龄≥65岁;急性病入院	回顾性、横断面研究	600	Beers 2003; STOPP 2008	28.8 56.2	—	26.3	8分
Kanaan(2013) ^[12]	年龄≥65岁	前瞻性、横断面研究	850	Beers 2012	NA	27.2	—	9分
Wang(2021) ^[13]	年龄≥60岁	回顾性、横断面研究	560	Beers 2015; STOPP 2015	52.1 37.0	13.75	—	8分
Gallagher(2008) ^[14]	年龄≥65岁 急性病入院	回顾性、队列研究	715	Beers 2003; STOPP 2008	25 35	12.6	6 11.5	6颗星
Hedna(2015) ^[15]	年龄≥65岁	回顾性、队列研究	813	STOPP 2012	46.0	19.5	5.8	7颗星
Onder(2005) ^[16]	年龄≥65岁	回顾性、队列研究	5152	Beers 2003	28.6	4.1	1.6	8颗星
Laroche(2006) ^[17]	年龄≥70岁	回顾性、队列研究	2018	改良后的 Beers 1997	66.6	19.1	13.4	7颗星
Chang(2005) ^[18]	年龄≥65岁	前瞻性、队列研究	550	Beers 1997	11.6	22.9	5.6	8颗星
Sakuma(2011) ^[19]	年龄≥65岁	前瞻性、队列研究	2155	Beers 2003	56.1	—	1.7	8颗星
Page(2006) ^[20]	年龄≥75岁	回顾性、队列研究	389	Beers 2003	27.5	31.9	3.1	7颗星

注:—表示未提及;PIM表示潜在不适当用药;ADE表示药物不良事件;STOPP表示老年人不适当处方筛查工具;Beers表示美国老年人潜在不恰当用药的比尔斯标准;MAI表示用药合理性指数量表

2.4 药物不良事件的发生率以及潜在不适当用药相关药物不良事件的发生率

12篇结局指标包括ADE发生率的研究中,具体的ADE发生率定义可分为两种:一种为总样本中的ADE发生率=样本中所有发生ADE的患者数/总样本量;另一种为PIM相关的ADE发生率=样本中存在PIM的患者发生ADE的数量/总样本量。根据纳入的文献,8篇中ADE发生率范围为4.1%~31.9%,9篇PIM相关的ADE发生率为1.6%~13.75%(6篇Beers标准相关ADE发生率范围为1.6%~13.4%,3篇STOPP标准相关ADE发生率范围为5.8%~11.5%,1篇为Beers或STOPP标准相关的ADE发生率26.3%)。

2.5 药物不良事件以及潜在不适当用药相关的药物不良事件

通过阅读研究纳入的文献,发现老年患者常见的ADE主要涉及神经系统(8篇)、消化系统(8篇)、代谢及营养(8篇)、心血管系统(6篇)、肾脏及泌尿系统(5篇)、血液及淋巴系统(5篇)和骨骼肌肉系统(5篇)。神经系统方面的影响就包括头晕、疲惫、烦躁甚至意

识混乱,还可能发生锥体外系综合征和睡眠障碍。消化系统常见ADE具体表现为胃炎、消化道溃疡、腹泻和便秘。心血管系统方面,PIM可导致心率过缓、心律或传导障碍、体位性低血压等。

纳入的12篇文献中也有6篇具体介绍了研究中患者发生的PIM相关ADE事件以及所涉及的药物,见表2。其中,跌倒事件多由包括苯二氮草、阿片类和抗抑郁药在内的镇静催眠药,以及具有抗胆碱能作用的第一代抗组胺药引起。体位性低血压经常由降压作用较强的利尿剂导致。老年患者中使用较为广泛的非甾体抗炎药可能导致胃炎或溃疡性疾病,甚至引发出血事件。

3 讨论

3.1 潜在不适当用药筛选标准的比较

本研究纳入的文献大多使用Beers标准和STOPP标准进行PIM的识别,并关注PIM相关ADE发生率。结果发现STOPP标准所识别的PIM流行率及PIM相关

表2 纳入文献中潜在不适当用药相关的药物不良事件以及相关药物汇总

药物不良事件	涉及药物	涉及文献(篇)
跌倒	苯二氮草类、阿片类、三环类抗抑郁药、第一代抗组胺药	5
体位性低血压	降压药,特别是利尿剂	5
胃炎或溃疡性疾病及出血事件	非甾体抗炎药	4
心动过缓	β 受体拮抗剂、地高辛	3
神经精神异常	三环类抗抑郁药、长效苯二氮草类、第一代抗组胺药	2
便秘、尿潴留	阿片类	3
急性肾损伤	利尿剂、阿司匹林	2
腹痛腹泻、胀气、恶心等	质子泵抑制剂、铁剂	2
低钠血症	利尿剂	1
慢性阻塞性肺疾病加重	糖皮质激素、 β 受体拮抗剂	1

ADE发生率相对Beers标准更高;Onder^[15]和Sakuma^[18]的研究还发现Beers标准检出的PIM与ADE等不良临床结局并不存在统计学相关性,可能与PIM相关药物在美国以外的国家使用剂量较低、疗程较短有关^[12]。STOPP能够识别出一些Beers标准未发现的PIM,如硝西泮等长效苯二氮草类药物、质子泵抑制剂的过度使用,以及重复处方,这些都可能增加老年人药物治疗的成本和复杂性,导致不良结局^[9,13,21]。与Beers标准相比,STOPP标准可能具有更高的敏感性和临床相关性^[9,22]。

仅1篇文献使用MAI进行PIM筛选,在对评分标准进行加权后(如重点关注药物-药物相互作用以及药物-疾病相互作用,不关注药物使用经济性以及用药剂量是否正确等),相比Beers标准,与ADE的相关性更高^[10]。虽然以MAI为代表的间接标准在预测ADE方面优于以Beers标准为代表的显性标准,但在评价上具有主观性及琐碎性,在医疗环境中很难推广应用。

3.2 发生潜在不适当用药相关的药物不良事件的药物及影响因素

PIM相关的ADE事件中,长效苯二氮草类、第一代抗组胺药、阿片类及血管扩张剂导致的跌倒(或相关症状包括头晕、体位性低血压等)占比最高,另外占比较高的还有非甾体抗炎药导致的出血事件以及地高辛的过度使用导致的肾功能损害。跌倒虽然在本质上是多因素导致的最终结局,但与PIM之间的关联性仍值得关注,在多重用药老年患者的医疗照护中,全面回顾老年人的药物治疗是跌倒评估的重要组成部分^[9]。

除了使用PIM的筛选标准,其他可预防的处方因素包括重复用药、药物与药物相互作用或药物与疾病相互作用,衰弱和肾功能不全是导致ADE的患者自身因素^[13,16]。其他与ADE相关的因素还包括药物的数目过多(特别是 ≥ 5 种)^[9]、用药依从性差、既往不良反应史^[17]。出院45 d内的老年患者常常因错误用药和难以进行药物监测而对ADE高度易感^[12];门诊就诊一周内的老年患者也常常因为新药的使用发生ADE^[17],对于多重用药老年患者的照护需要特别关注这两个时间点。

3.3 潜在不适当用药相关药物不良事件的因果关系鉴别

上述研究大多为回顾性研究,ADE的识别往往依靠病历记录^[17]、患者自我报告^[14]以及研究者的主观判断^[10],由于回忆偏倚、信息记录不完整、研究人员专业水平参差不齐等原因,检出率也有很大的偏差。基于专家判断是临床实践中评价药物与不良事件发生之间关系广泛使用的方法。通过组建由老年医学专家、临床药师以及内科医生组成的专家团队进行ADE的因果关系鉴别,可以提高ADE检出的可靠性^[9]。考虑到老年人多病共患和多重用药的特点,需要相应的触发工具或药品相关的ADE清单进行筛选;也有必要使用具有良好预测效度、敏感性和特异性的外部评估方法评估药物与不良事件的关联性,如WHO-UMC标准^[23]以及Naranjo标准^[24]。此外,还要避免症状较轻ADE的漏检,此类ADE可能由于患者识别能力不足或病历记录不充分而难以获得,但也会增加处方级联反应甚至意外就诊^[4]。

综上,存在PIM的老年人往往也是ADE的易感人

群。建议医务人员对于老年患者使用多种PIM筛选标准,发现并关注PIM相关药物,并在ADE发生时通过多学科沟通和标准化的评估方法及时识别出相关药物,采取措施保障老年人的用药安全。

【参考文献】

- [1] 杜鹏,董亭月.促进健康老龄化:理念变革与政策创新--对世界卫生组织《关于老龄化与健康的全球报告》的解读[J].老龄科学研究,2015,12:3-10.
- [2] Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, et al. US emergency department visits for outpatient adverse drug events, 2013-2014 [J]. *Jama*, 2016, 316(20): 2115-2125.
- [3] 刘琛,王育琴.老年人合理用药研究进展[C].第十一届全国青年药学工作者最新科研成果交流会论文集.杭州.2012:731-734.
- [4] 中国老年保健医学研究会老年合理用药分会,中华医学会老年医学分会,中国药学会老年药专业委员会,等.中国老年人潜在不适当用药判断标准(2017年版)[J].药物不良反应杂志,2018,20(1):2-8.
- [5] 傅孟元,王壮飞,马元元,等.国际合理用药评价指标研究概述[J].中国药事,2018,32(4):538-545.
- [6] 李渊源,蔡伟伟,辛海莉,等.老年人潜在不适当用药文献计量分析[J].中南药学,2019,17(9):1556-1561.
- [7] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605.
- [8] 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.
- [9] Fahrni ML, Azmy MT, Usir E, et al. Inappropriate prescribing defined by STOPP and START criteria and its association with adverse drug events among hospitalized older patients: a multicentre, prospective study [J]. *Plos One*, 2019, 14(7): e0219898.
- [10] Lund BC, Carnahan RM, Egge JA, et al. Inappropriate prescribing predicts adverse drug events in older adults [J]. *Ann Pharmacother*, 2010, 44(6): 957-963.
- [11] Hamilton HJ, Gallagher PF, O'mahony D. Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people [J]. *BMC Geriatr*, 2009,9(1):5.
- [12] Kanaan AO, Donovan JL, Duchin NP, et al. Adverse drug events after hospital discharge in older adults: types, severity, and involvement of Beers Criteria Medications [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2013, 61(11): 1894-1899.
- [13] Wang F, XU G, Rong C, et al. Association between potentially inappropriate medication and adverse drug reactions in hospitalized elderly patients [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2021, 46(4): 1139-1147.
- [14] Gallagher PF, Barry PJ, Ryan C, et al. Inappropriate prescribing in an acutely ill population of elderly patients as determined by Beers' Criteria [J]. *Age Ageing*, 2008, 37(1): 96-101.
- [15] Hedna K, Hakkarainen KM, Gyllenstein H, et al. Potentially inappropriate prescribing and adverse drug reactions in the elderly: a population-based study [J]. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 2015, 71(12): 1525-1533.
- [16] Onder G, Landi F, Liperoti R, et al. Impact of inappropriate drug use among hospitalized older adults [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2005, 61(5-6): 453-459.
- [17] Laroche ML, Charnes JP, Nouaille Y, et al. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2007, 63(2): 177-86.
- [18] Chang CM, Liu PY, Yang YH, et al. Use of the Beers criteria to predict adverse drug reactions among first-visit elderly outpatients [J]. *Pharmacotherapy*, 2005, 25(6): 831-838.
- [19] Sakuma M, Morimoto T, Matsui K, et al. Epidemiology of potentially inappropriate medication use in elderly patients in Japanese acute care hospitals [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2011, 20(4): 386-392.
- [20] Page RL 2nd, Ruscini JM. The risk of adverse drug events and hospital-related morbidity and mortality among older adults with potentially inappropriate medication use [J]. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2006, 4(4): 297-305.
- [21] Gallagher P, Ryan C, Byrne S, et al. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2008, 46(2): 72-83.
- [22] Hamilton H, Gallagher P, Ryan C, et al. Potentially inappropriate medications defined by STOPP criteria and the risk of adverse drug events in older hospitalized patients [J]. *Arch Intern Med*, 2011, 171(11): 1013-1019.
- [23] Hutchinson TA, Lane DA. Standardized methods of causality assessment for suspected adverse drug reactions [J]. *Journal of Chronic Diseases*, 1986, 39(11): 857-860.
- [24] Naranjo CA, Busto U, Sellers E M, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1981, 30(2): 239-245.

收稿日期:2021-08-22 本文编辑:李君肇