

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.12.013

# 老年痴呆患者潜在不适当用药分析\*

姜倩<sup>1,2</sup>, 范芳芳<sup>1,2</sup>, 聂继红<sup>1,2△</sup>

(1. 新疆医科大学附属中医医院, 新疆 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆维吾尔自治区中医药研究院, 新疆 乌鲁木齐 830000)  
**摘要:**目的 评价住院老年痴呆患者潜在不适当用药(PIM)情况。方法 采用系统抽样法, 收集新疆医科大学附属中医医院2018年1月至2019年12月收治的痴呆和(或)认知功能障碍的住院患者(年龄不小于65岁)398例, 分别采用2015年版Beers标准和抗胆碱能认知负担(ACB)量表评价PIM情况, 并采用Logistic检验对2种评价结果进行相关性分析, 采用Kappa检验对2种评价结果进行一致性检验。结果 398例患者中, 119例(29.90%)至少存在1种PIM, 78例(19.60%)存在认知损害高风险用药情况; 2种标准评价PIM发生率最高的均为抗精神病药物; ACB量表评价心血管系统药物及呼吸系统药物也存在认知损害轻度风险; 影响因素分析结果表明, 住院天数、诊断数量、服药数量增加均使PIM的发生率增加( $P < 0.05$ ); 2种标准评价该次PIM发生率一致性一般( $Kappa = 0.634$ )。结论 Beers标准与ACB量表在评估老年痴呆患者PIM风险中有重要价值, 联合使用可能会进一步提高老年痴呆患者的合理用药水平。  
**关键词:**老年痴呆; Beers标准; 抗胆碱能认知负担量表; 潜在不适当用药; 合理用药

中图分类号: R95 文献标识码: A 文章编号: 1006-4931(2020)12-0049-04

## Potentially Inappropriate Medication in Senile Dementia Patients

JIANG Qian<sup>1,2</sup>, FAN Fangfang<sup>1,2</sup>, NIE Jihong<sup>1,2</sup>

(1. Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, China 830000; 2. Xinjiang Uygur Autonomous Regional Academy of Traditional Chinese Medicine, Urumqi, Xinjiang, China 830000)

**Abstract: Objective** To evaluate the potentially inappropriate medication(PIM) in senile dementia inpatients. **Methods** A total of 398 senile dementia and/or cognitive impairment inpatients ( $\geq 65$  years) in the Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University from January 2018 to December 2019 were collected according to the systematic sampling method. The Beers criteria (2015) and Anticholinergic Cognitive Burden(ACB) scale were used to evaluate the PIM situation. The Logistic test was used to analyze the correlation between the two evaluation results, and the Kappa test was used to test the consistency of the two evaluation results. **Results** Among the 398 inpatients, the incidence of at least 1 kind of PIM was 119 cases (29.90%), 78 cases (19.60%) had high-risk medications for cognitive impairment; the two criteria for evaluating the highest incidence of PIM were all antipsychotic drugs; the ACB scale evaluation of cardiovascular system drugs and respiratory system drugs also showed a slight risk of cognitive impairment. The risk factor analysis results showed that the increase in the number of hospitalization days, the number of diagnoses, and the number of medications all increased the incidence of PIM ( $P < 0.05$ ); the two criteria that evaluated the consistency of the incidence of this PIM was general ( $Kappa = 0.634$ ). **Conclusion** Both the Beers criteria and ACB scale have important value in evaluating the PIM risks of

\*基金项目: 新疆医科大学校级科研创新项目[ZYY201605]。

第一作者: 姜倩, 女, 在读硕士研究生, 主管药师, 研究方向为临床药学, (电子信箱)466170313@qq.com。

△通信作者: 聂继红, 女, 博士研究生导师, 主任药师, 研究方向为医院药学, (电子信箱)xjnjh411@163.com。

- Endocrinology, 2017, 5(5): 333-340.
- [10] SEFEROVIC PM, PONIKOWSKI P, ANKER SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. European Journal of Heart Failure, 2019, 21(10): 1169-1186.
- [11] YANCY CW, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(6): 776-803.
- [12] BÖHM M, YOUNG R, JHUND PS, et al. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF[J]. European Heart Journal, 2017, 38(15): 1132-1143.
- [13] WU JR, MOSER DK, LENNIE TA, et al. Medication adherence in patients who have heart failure: a review of the literature[J]. Nurs Clin North Am, 2008, 43(1): 133-153.
- [14] DAVIS KK, HIMMELFARB CRD, SZANTON SL, et al. Predictors of Heart Failure Self-care in Patients Who Screened Positive for Mild Cognitive Impairment[J]. The Journal of Cardiovascular Nursing, 2014, 30(2): 161-163.
- [15] DODSON JA, TRUONG TTN, TOWLE VR, et al. Cognitive Impairment in Older Adults with Heart Failure: Prevalence, Documentation, and Impact on Outcomes[J]. The American Journal of Medicine, 2013, 126(2): 120-126.
- [16] 王华. 中国心衰中心认证标准[J]. 中国医学前沿杂志, 2018, 10(8): 1-7.

(收稿日期: 2020-01-15)

senile dementia inpatients. The combined application of the two may further increase the reasonable medication level of senile dementia patients.

**Key words:** senile dementia inpatients; Beers Criteria; Anticholinergic Cognitive Burden scale; potentially inappropriate medication; rational drug use

老年痴呆为常见神经系统退行性病变<sup>[1]</sup>。我国65岁以上人群痴呆发病率约为5.14%,随着我国人口老龄化程度的加剧,老年痴呆发病率呈上升趋势<sup>[2]</sup>。老年痴呆患者的健康也备受关注,其基础疾病较多,普遍存在多重用药情况,当用药不少于8种时,潜在的相互作用发生率达100.00%<sup>[3]</sup>。2015年版Beers标准中列出痴呆或认知功能损害的患者应尽量避免使用的药物,即潜在不适当用药(PIM)。抗胆碱能认知负担(ACB)量表于2008年首次提出,主要用于评估服用抗胆碱能药物患者的认知损害程度,评估认知损害药物使用率为6%~38%<sup>[4-6]</sup>,该评估有助于降低痴呆患者的死亡率。国内基于Beers标准的研究较多,而痴呆患者的PIM研究及ACB量表研究较少。本研究中基于2015年版Beers标准及ACB量表,对我院老年痴呆患者的药物使用情况进行评价,以促进医院老年患者的合理用药。现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用系统抽样法,收集新疆医科大学附属中医医院2018年1月至2019年12月收治的痴呆和(或)认知功能障碍的住院患者398例(年龄≥65岁)。

### 1.2 方法

评价标准:基于2015年版Beers标准<sup>[7]</sup>中痴呆或认知功能障碍患者需避免使用的药物种类及推荐级别(包括抗胆碱能药物、苯二氮䓬类药物、H<sub>2</sub>受体拮抗剂、非苯二氮䓬-苯二氮䓬受体激动剂、抗精神病用药,证据等级为中,推荐强度为强)及根据ACB量表<sup>[8-9]</sup>筛选出我院使用药品量表(详见表1)。病历中存在Beers标准中提示应避免使用的药物即为发生PIM,数量可累加。病历中存在ACB量表中所列认知损害药物时根据对认知功能影响的不同进行评分,0分为无影响,1分为轻度影响,2分为中度影响,3分为重度影响。ACB评分≥

3分为认知损害高风险。

评价方法:根据老年PIM相关原因查询文献<sup>[10-13]</sup>,制订本研究调查因素,包括年龄、性别、住院天数、诊断数量、服药数量、科室(神经内科、干部病房、老年病科、其他)、受教育程度(文盲、小学、中学、大专及以上)、痴呆分型(血管性、阿尔茨海默病,其他原因)。由于我院多为医保患者,本研究中未纳入医保属性分析。药物评价由2名中级及以上职称药师分别独立完成,通过查阅电子病历,记录患者基本信息,包括患者病历号、姓名、药物用法用量及本研究制订的调查因素,基于以上评价标准对抽样病例中药物使用PIM及ACB评分用药进行评价及分析。

### 1.3 统计学处理

采用Excel 2010软件录入病例信息,采用SPSS 24.0统计学软件分析,计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,计数资料以构成比表示。采用Kappa检验行一致性检验,范围0~1, Kappa≥0.75表示一致性较好,0.40≤Kappa<0.75表示一致性一般, Kappa<0.40表示一致性较差。应用多因素Logistic回归法筛查相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者基本情况

398例患者中,男239例,女159例;平均年龄(78.22±7.69)岁;合并用药(7.27±3.15)种;神经内科及神志病科患者172例,老年病科患者121例,其他科室患者105例;大专及以上80例,中学及中专176例,小学97例,文盲45例;住院天数≤5 d 48例,6~10 d 253例,≥11 d 97例;诊断数量≤5种56例,6~10种190例,≥11种152例;血管型痴呆190例,阿尔茨海默病189例,其他(器质性痴呆或混合性痴呆)19例。

### 2.2 PIM情况

398例患者中,119例(29.90%)存在PIM,其中

表1 基于ACB量表筛选的我院的药物目录

| 认知负担程度 | 得分 | 药物类别     | 药物名称                             |
|--------|----|----------|----------------------------------|
| 轻度     | 1  | 中枢神经系统药物 | 阿普唑仑、地西洋、氟伏沙明、氟哌啶醇、利培酮、阿立哌唑、文拉法辛 |
|        |    | 心血管系统药物  | 卡托普利、华法林、地高辛、阿替洛尔、呋塞米            |
|        |    | 止痛药物     | 可待因、芬太尼、吗啡                       |
|        |    | 其他系统用药   | 西咪替丁、茶碱、氯化可的松、强的松、西替利嗪、地氯雷他定     |
| 中度     | 2  | 中枢神经系统药物 | 金刚烷胺、卡马西平、奥卡西平                   |
| 重度     | 3  | 抗胆碱能药物   | 阿托品、氯苯那敏、苯海拉明、异丙嗪                |
|        |    | 中枢神经系统药物 | 氯氮平、奥氮平、帕罗西汀、喹硫平、苯海索             |

表2 2种标准评价痴呆患者PIM发生情况(例)

| Beers 标准 | ACB 评分 |     | 合计  |
|----------|--------|-----|-----|
|          | 高危     | 非高危 |     |
| PIM      | 71     | 48  | 119 |
| ≥2种      | 19     | 2   | 21  |
| 1种       | 52     | 46  | 98  |
| non-PIM  | 7      | 272 | 279 |
| 合计       | 78     | 320 | 398 |

21例(5.28%)存在2种及以上PIM;78例(19.60%)存在认知损害高风险用药情况。详见表2。2种评价结果的Kappa值为0.634,标准误(SE)为0.044( $P < 0.01$ ),表明2种方法评价PIM发生的一致性一般。

398例患者发生PIM 139例次,PIM种类包括抗精神病药物、苯二氮䓬类药物、抗胆碱能药物及非苯二氮䓬类催眠药。使用轻度认知损害药物195例次,重度认知损害药物69例次。详见表3。

表3 2种标准评价老年痴呆患者的PIM分布

| 药物类别      | 分布<br>[例(%)] | PIM分布与例次                                    | ACB评分分布与例次                                           |    |                             |
|-----------|--------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------|----|-----------------------------|
|           |              |                                             | 1分                                                   | 2分 | 3分                          |
| 抗精神病药物    | 53(38.13)    | 奥氮平(34)、利培酮(9)、喹硫平(8)、<br>氟哌啶(2)            | 利培酮(9)                                               | 0  | 奥氮平(34)、喹硫平(8)              |
| 苯二氮䓬类药物   | 43(30.94)    | 阿普唑仑(26)、劳拉西泮(8)、地西洋(5)、<br>艾司唑仑(3)、咪达唑仑(1) | 阿普唑仑(26)、地西洋(5)                                      | 0  | 0                           |
| 抗胆碱能药物    | 29(20.86)    | 氯苯那敏(19)、帕罗西汀(6)、异丙嗪(2)、<br>苯海索(2)          | 0                                                    | 0  | 氯苯那敏(19)、帕罗西汀(6)、<br>苯海索(2) |
| 非苯二氮䓬类催眠剂 | 20(14.39)    | 唑吡坦(16)、右佐匹克隆(4)                            | 0                                                    | 0  | 0                           |
| 心血管系统药物   |              |                                             | 硝苯地平(68)、呋塞米(30)、美托洛尔(27)、<br>卡托普利(14)、华法林(3)、地高辛(3) | 0  | 0                           |
| 呼吸系统药物    |              |                                             | 茶碱(10)                                               | 0  | 0                           |
| 合计        | 139          |                                             | 195                                                  | 0  | 69                          |

## 2.3 PIM影响因素

由回归系数 $\beta$ 及OR值结合Beers标准评价结果可知,住院天数、诊断数量及用药数量与PIM的发生呈正相关。详见表4。结合ACB评分评价结果可知,用药数量与认知损害高风险的发生呈正相关,详见表5。

表4 Beers标准的PIM Logistic回归分析

| 项目   | 分项       | $\beta$ | SE    | Walds | P     | OR    |
|------|----------|---------|-------|-------|-------|-------|
| 住院天数 | 1~5      |         |       |       |       |       |
|      | (d) 6~10 | 0.838   | 0.291 | 8.299 | 0.004 | 2.313 |
|      | ≥11      |         |       |       |       |       |
| 诊断数量 | 1~5      |         |       |       |       |       |
|      | (种) 6~10 | 0.598   | 0.269 | 4.948 | 0.026 | 2.550 |
|      | ≥11      |         |       |       |       |       |
| 用药数量 | 1~5      |         |       |       |       |       |
|      | (种) 6~10 | 0.702   | 0.268 | 6.880 | 0.009 | 2.018 |
|      | ≥11      |         |       |       |       |       |

表5 ACB认知损害高风险 Logistic回归分析

| 用药数量(种) | $\beta$ | SE    | Walds | P    | OR   |
|---------|---------|-------|-------|------|------|
| 1~5     |         |       |       |      |      |
| 6~10    | 0.928   | 0.300 | 9.556 | 0.02 | 2.53 |
| ≥11     |         |       |       |      |      |

## 3 讨论

Beers标准于1991年首次公布,目的在于提高老年

患者用药的正确率,减少药品不良事件的发生,保障老年患者安全合理用药<sup>[7]</sup>。2015年版Beers标准中重新明确了痴呆患者应避免使用的药物种类。由于抗胆碱能活性药物对认知功能损害明显,有关抗胆碱能药物的评价多基于抗胆碱能药物量表(ADS),抗胆碱能风险量表(ARS)或抗胆碱能认知负担量表(ACB)<sup>[14]</sup>,3种标准评价重点各有不同。ACB量表包括88种具有已知抗胆碱能活性的药物,更全面地评估了胆碱能药物导致认知障碍的潜在不适当性<sup>[8-9]</sup>。ACB评分≥3分的痴呆患者出现谵妄甚至死亡的风险均明显高于低评分者,显示ACB评分在预测痴呆患者药物治疗的预后中起着重要作用<sup>[5-6]</sup>。

侯凯旋等<sup>[15]</sup>的研究显示,我国老年患者PIM的发生率为13.3%~82.8%(平均33.9%)。本研究结果略低于全国平均水平,可能与纳入的研究人群不同相关。通过ACB量表评价认知功能损害药物率与国外评价结果相似。提示我院老年痴呆患者存在PIM情况。

本研究中PIM为139例次,其中抗精神病药物发生53例次,苯二氮䓬类药物发生43例次,抗胆碱能药物发生29例次,非苯二氮䓬类催眠剂物发生20例次。基于ACB量表评价显示,高抗胆碱能活性药物集中在抗精神病药物、抗焦虑药,这与Beers标准评价药物相似,因此,Kappa检验显示,2种方法评价的PIM发生率

一致性一般。其次,ACB 量表评价显示心血管及呼吸系统常见药物也可能引起轻度认知风险(79.49%)。该类药物使用广泛,单用对患者认知功能的影响较小且易被忽视,但当多种认知损害药物同时使用时上述药物就会对痴呆患者的认知功能产生严重影响。本研究中 Beers 标准评价得出的 279 例不存在 PIM 的痴呆患者中,7 例存在抗胆碱能认知高风险,联合使用 2 种评价方法对老年痴呆患者的用药进行评价更全面。由于痴呆患者常合并有精神症状,抗精神病药物及镇静催眠药使用较普遍,且该类药物会增加精神异常及谵妄,加重认知损害,因此建议合并精神症状或睡眠障碍的老年痴呆患者均应首选非药物治疗方案,必要时短期内可应用低剂量的非抗胆碱能药物(如利培酮、喹硫平)治疗<sup>[16]</sup>。合并焦虑的痴呆患者可选择丁螺环酮及 5-羟色胺再摄取抑制剂或 5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂,避免使用苯二氮䓬类药物<sup>[16]</sup>。Logistic 回归分析结果显示,住院天数、诊断数量及用药数量与 PIM 的发生率呈正相关,这与国内多数研究结果一致<sup>[17-18]</sup>,认知损害风险的研究国内尚无报道。相关性分析提示,住院时间长、罹患疾病数量多或服用药物数量繁多的老年痴呆患者更可能出现 PIM 或药源性认知损害。

本研究实施时 2019 年版 Beers 标准尚未发布,故选择 2015 年版 Beers 标准为评价依据。对比发现,2019 年版 Beers 标准<sup>[19]</sup>删除了痴呆患者禁用 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂的内容,但由于本研究实施中痴呆患者均未使用 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂,故对本研究评价结果无影响。

综上所述,本研究基于 Beers 标准及 ACB 量表对我院老年痴呆患者用药进行评价,结果显示,我院老年痴呆患者存在 PIM 情况。故针对老年痴呆患者,特别是合并有住院时间长、罹患疾病数量多及服药数量多者,建议临床医师结合 Beers 标准、ACB 量表和疾病指南合理地选择药物,临床药师通过药物重整的方式尽可能减少或避免 PIM 及药物认知损害的发生。

#### 参考文献:

- [1] 艾宪英. 老年痴呆患者主要照护亲属的负担及生活质量相关调查研究[J]. 精神医学杂志,2018,31(1):30-34.
- [2] 曹 诚,王婷婷,邓 境,等. 重庆市养老机构老年人老年痴呆患病率及其影响因素研究[J]. 重庆医学,2017,46(29):4112-4115.
- [3] 刘晓红,康 琳. Beers 标准是老年人用药安全的有力保障[J]. 中国老年医学杂志,2012,31(7):549-550.
- [4] REINOLD J, PALESE F, ROMANESE F, et al. Anticholinergic burden before and after hospitalization in older adults with dementia: Increase due to antipsychotic medications[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2019,34(6):868-880.
- [5] AH YM, SUH Y, JUN K, et al. Effect of anticholinergic burden on treatment modification, delirium and mortality in newly diagnosed dementia patients starting a cholinesterase inhibitor: A population-based study[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2019, 124(6):741-748.
- [6] PASINA L, COLZANI L, CORTESI L, et al. Relation Between Delirium and Anticholinergic Drug Burden in a Cohort of Hospitalized Older Patients: An Observational Study[J]. Drugs Aging, 2019,36(1):85-91.
- [7] 梁华玉,王育琴,邱雨婕,等. 美国老年医学会 2015 版老年人潜在不适当用药 Beers 标准简介[J]. 药物不良反应杂志, 2016,18(1):52-59.
- [8] BOUSTANI MA, CAMPBELL N, MUNGER S, et al. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application[J]. Aging Health, 2008,4(3):311-320.
- [9] 广东省药学会. 药源性(抗胆碱能)认知障碍健康管理共识[EB/OL]. (2018-11-27) [2019-11-26]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1650.R.20181127.0916.004.html>.
- [10] 周 仑,肖志超. Beers 标准评价老年住院患者潜在不适当用药[J]. 中国医师杂志,2016,18(10):1546-1548.
- [11] 徐 鹏,张国柱. 老年住院患者潜在不适当用药情况及影响因素[J]. 医药导报,2019,38(3):388-391.
- [12] 王玲飞,戴海斌. 门诊老年患者潜在不适当用药及相关影响因素分析[J]. 中国现代应用药学,2019,36(7):864-869.
- [13] 韩 吉,梁 宇,邵海晓,等. 依据 Beers 标准与 STOPP/START 标准评价某院老年住院患者不适当用药的结果分析[J]. 中国药师,2019,22(1):116-119.
- [14] SALAHUDEEN MS, DUFFULL SB, NISHTALA PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review[J]. BMC Geriatr, 2015,15:31.
- [15] 侯凯旋,邢晓璇,闫素英. 中国老年住院患者潜在不适当用药现状研究[J]. 实用药物与临床,2018,21(1):88-93.
- [16] 张晓琳,周 双,潘坤明,等. 基于 Beers 标准的老年人高风险药物替换方案介绍及解读[J]. 中华老年医学杂志,2018, 37(1):107-110.
- [17] 韩 吉,梁 宇,潘超慧,等. Beers 标准在老年住院患者潜在性不适当用药分析中的应用[J]. 医药导报,2016,35(6):656-659.
- [18] 宋燕青,陶娉娜,张四喜,等. 我院老年患者潜在不适当用药及相关影响因素分析[J]. 中国药物应用与监测,2016, 13(5):293-296.
- [19] 舒 冰,刘玉龙,张圣雨,等. 老年人潜在不适当用药评价工具 2019 年版 Beers 标准解读[J]. 中国全科医学,2019, 22(33):4041-4046.

(收稿日期:2020-01-06)