

中图分类号: R969.3; R587.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)02-0117-05
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.02.029



某院老年2型糖尿病患者潜在不适当用药分析*

钱文, 张蓉, 姜丽丽, 邵明莉, 王静, 李小东[△]

(蚌埠医学院直属淮北人民医院·安徽省淮北市人民医院, 安徽 淮北 235000)

摘要:目的 促进老年2型糖尿病(T2DM)患者的临床合理用药。方法 利用医院电子病历系统调取2021年7月1日至2022年3月31日内内分泌科出院的老年T2DM患者的基本信息和出院带药医嘱,依据《中国老年人潜在不适当用药判断标准(2017年版)》(简称中国标准)和老年人潜在不适当用药Beers标准(2019更新版,简称Beers标准)分别评价出院带药医嘱中潜在不适当用药(PIM)情况,并追踪评价可能发生的药品不良反应(ADR)。结果 共纳入患者204例,其中男97例,女107例;平均年龄(73.59±6.23)岁,平均出院带药品种数(7.06±2.69)种。中国标准下共31份病历(15.20%)发生37例次PIM,Beers标准下共62份病历(30.39%)发生77例次PIM。2种标准评价结果均显示,出院带药数≥8种是老年T2DM患者发生PIM的危险因素($P < 0.05$)。2种标准评价结果合并去重后,共发生PIM 76例,其中4例出现ADR(5.26%),涉及用药分别为利伐沙班、氯吡格雷、华法林+阿司匹林、呋塞米+螺内酯。结论 老年T2DM患者出院带药品种可能较多,易发生PIM,且其院外ADR监测易被忽视。可将中国标准和Beers标准结合用于老年T2DM患者出院带药的PIM评价,以降低PIM及ADR的发生率。

关键词: 2型糖尿病;潜在不适当用药;老年患者;出院带药;药品不良反应;合理用药

Analysis of Potentially Inappropriate Medication in Elderly Patients with Diabetes Mellitus Type 2 in a Hospital

QIAN Wen, ZHANG Rong, JIANG Lili, SHAO Mingli, WANG Jing, LI Xiaodong

(Huabei People's Hospital Affiliated to Bengbu Medical College · Huabei People's Hospital, Huabei, Anhui, China 235000)

Abstract: Objective To promote the clinical rational drug use in elderly patients with diabetes mellitus type 2 (T2DM). **Methods** The general data and medication orders of elderly patients with T2DM discharged from the endocrinology department from July 1, 2021 to March 31, 2022 were extracted by the hospital's electronic medical record system. Based on the *Criteria of Potentially Inappropriate Medications for Older Adults in China* (2017 Edition, hereinafter referred to as the *Chinese Criteria*) and the *American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria*[®] for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults (hereinafter referred to as the *Beers Criteria*), the potentially inappropriate medication (PIM) in medication orders of elderly patients after discharge was evaluated, and the possible adverse drug reactions (ADRs) were tracked and evaluated. **Results** A total of 204 patients were included, including 97 males and 107 females, with an average age of (73.59 ± 6.23) years, involving (7.06 ± 2.69) varieties of medication on average after discharge. A total of 31 medical records (15.20%) involved 37 cases of PIM based on the *Chinese Criteria*, while 62 medical records (30.39%) involved 77 cases of PIM based on the *Beers Criteria*. Both evaluation criteria showed that no less than eight varieties of medication after discharge was a risk factor for PIM in elderly patients with T2DM ($P < 0.05$). After removing duplicates of evaluation results base on the two different criteria, there were 76 patients with PIM, of whom four had ADR (5.26%), involving medications such as rivaroxaban, clopidogrel, warfarin + aspirin and furosemide + spironolactone. **Conclusion** Elderly patients with T2DM may take many varieties of medication after discharge, which may lead to PIM. ADR monitoring outside the hospital is easy to be ignored. The combination of *Chinese Criteria* and the *Beers Criteria* can be used for PIM evaluation of elderly patients with T2DM taking medications after discharge to decrease the incidence of PIM and ADR.

Key words: diabetes mellitus type 2; potentially inappropriate medication; elderly patient; taking medication after discharge; adverse drug reaction; rational drug use

老年人常有多种慢性病共存,需同时使用多种药物治疗^[1-2]。多重用药可能导致药物相互作用及药品不良反应(ADR)的发生,而潜在不适当用药(PIM)是其主要危险因素^[3]。出院带药是临床治疗的延续,出院后用药中易出现ADR,因此需重点关注老年人出院带药

PIM。《中国老年人潜在不适当用药判断标准(2017年版)》^[4](简称中国标准)和美国老年医学会老年人潜在不适当用药Beers标准(2019更新版)^[5](简称Beers标准)可用于评价PIM。本研究中分别以上述2个标准调查分析我院内分泌科老年T2DM患者的出院带药医嘱,

*基金项目:安徽省淮北市科技计划项目[2023HK036]。

第一作者:钱文,女,硕士研究生,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)76758187@qq.com。

[△]通信作者:李小东,男,大学本科,主任药师,研究方向为药事管理与医院药学,(电子信箱)ahhblxd@163.com。

并对可能出现的ADR进行追踪评价,以促进临床合理安全用药。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

利用我院电子病历系统调取2021年7月1日至2022年3月31日内内分泌科出院的住院时间 ≥ 3 d的老年(≥ 65 岁)T2DM患者的电子病历(出院记录中需有详细出院带药医嘱记录);排除其中重复入院的患者。

1.2 方法

应用Excel软件提取纳入患者的基本信息(住院号、姓名、性别、年龄、入院时间、出院时间、入院诊断、出院诊断)和出院带药医嘱;检查出院医嘱中是否使用了中国标准中2类PIM列表(老年患者PIM及其疾病状态下PIM判断标准)中的药物,以及是否使用了Beers标准中5类PIM列表[老年患者PIM、慎用PIM、药物-疾病或药物-综合征相互作用(简称疾病状态)PIM、药物相互作用PIM,以及基于肾功能的PIM]中的药物,医嘱中药品分别符合上述标准PIM列表中的任意1条即记为发生PIM 1例次,统计总例次。对发生PIM的患者随访6个月,制订ADR追踪计划表,包含患者基本信息、出院带药内容、PIM明细。重点随访中国标准中警示级别为A级、Beers标准中建议强度为“强”的PIM患者,每周电话随访1次,同时建议患者每2周/每月门诊随访,定期监测PIM相关检验指标。并依据我国ADR监测中心所用标准化评价方法^[6]进行ADR关联性评价。

1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料以例(或例次)表示,行 χ^2 检验;以是否发生PIM为因变量进行Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况

共纳入患者204例,其中男97例(47.55%),女107例

(52.45%);年龄65~96岁,平均(73.59 \pm 6.23)岁;疾病种数1~16种(出院诊断),平均(7.53 \pm 3.10)种;住院时间3~25d,平均(8.36 \pm 3.02)d;出院带药品种数1~14种,平均(7.06 \pm 2.69)种。

2.2 PIM发生情况

出院带药医嘱中,中国标准下共31份病历(15.20%)发生37例次PIM。详见表1和表2。Beers标准下共62份病历(30.39%)发生77例次PIM(详见表3至表4。表4中,CCr为肌酐清除率,INR为国际标准化比值;其中基于疾病状态、药物相互作用及肾功能的PIM分别有5例次、4例次、2例次)。

表1 PIM药物分布情况(中国标准, $n = 15$)

Tab. 1 Distribution of drugs involved in PIM (Chinese Criteria, $n = 15$)

标准分类	药物名称	使用建议	风险强度	警示级别	PIM例次
解热、镇痛、抗炎与抗风湿药	布洛芬	慎用	低	A	1
解热、镇痛、抗炎与抗风湿药	布洛芬+阿司匹林	避免	高	B	1
心血管系统用药	胺碘酮	慎用	低	A	1
血液系统用药	华法林	慎用	低	A	1
血液系统用药	氯吡格雷	慎用	低	A	8
泌尿系统用药	螺内酯(>25 mg/d)	慎用	低	A	3

2.3 发生PIM影响因素分析

中国标准中不同年龄(≤ 73 岁和 ≥ 74 岁)、出院带药数(≤ 7 种和 ≥ 8 种)患者医嘱中的PIM发生率差异有统计学意义($P < 0.05$);Beers标准中不同出院带药数(≤ 7 种和 ≥ 8 种)患者医嘱中的PIM发生率差异有统计学意义($P < 0.01$),出院带药数 ≥ 8 种是发生PIM的危险因素。详见表5(其中年龄、疾病数、住院时间、出院带药数均以中位数为界统计)。将年龄和出院带药数进行Logistic回归分析,结果显示,出院带药数 ≥ 8 种是发生PIM的危险因素(见表6)。

2.4 PIM所致ADR追踪

随访情况:使用2种标准评价所得结果合并去重后

表2 基于疾病状态的PIM药物分布情况(中国标准, $n = 22$)

Tab. 2 Distribution of drugs involved in PIM based on disease status (Chinese Criteria, $n = 22$)

疾病状态	标准分类	药物名称	使用建议	警示级别	PIM例次
帕金森病	抗精神病药	氟哌啶吨美利曲辛	避免使用	A	1
高血压	非甾体抗炎药	艾瑞昔布	换用对乙酰氨基酚或阿司匹林,并密切监测血压	A	1
高血压	心血管系统用药	利血平	换用其他降压药	B	1
抗凝治疗(华法林)	非甾体抗炎药	阿司匹林	采用非药物治疗,换用对乙酰氨基酚,与胃黏膜保护剂联用	A	1
肾功能不全	非甾体抗炎药	阿司匹林	避免	A	10
骨质疏松	糖皮质激素	泼尼松	慎用	A	1
糖尿病	糖皮质激素(长期使用)	泼尼松	使用吸入糖皮质激素,密切监测血糖	A	5
糖尿病	糖皮质激素(长期使用)	甲泼尼龙	使用吸入糖皮质激素,密切监测血糖	A	1
痛风	噻嗪类利尿药	厄贝沙坦氢氯噻嗪	换用其他降压药	A	1

表3 PIM药品和慎用PIM药物分布情况(Beers标准)

Tab. 3 Distribution of drugs involved in PIM and PIM - related drugs needed to prudent use in elderly patients (Beers Criteria)

		PIM药物(n=12)				慎用PIM药物(n=54)				
标准分类	药物名称	使用建议	证据等级	推荐强度	PIM例次	药物名称	使用建议	证据等级	推荐强度	PIM例次
心血管系统	哌唑嗪	避免用作抗高血压药	中等	强	5	阿司匹林(心血管疾病一级预防)	≥70岁慎用	中等	强	18
心血管系统	地高辛	避免作为心房颤动的一线治疗药物	中等	低	1	达比加群	≥75岁心房颤动慎用	中等	强	1
内分泌系统	格列美脲	避免	强	强	5	利伐沙班	≥75岁心房颤动慎用	中等	强	1
胃肠道系统	布洛芬	避免长期使用;患者可服用胃保护药	中等	强	1	利尿药(呋塞米、螺内酯、氢氯噻嗪)	慎用	中等	强	34

表4 基于疾病状态、药物相互作用及肾功能的PIM药物分布情况(Beers标准, n=11)

Tab. 4 Distribution of drugs involved in PIM based on disease status, drug interactions and renal function (Beers Criteria, n=11)

药物类别	药物名称	使用建议	证据等级	推荐强度	PIM例次
抗精神病药(帕金森病)	氟哌啶多巴胺曲辛	避免	中等	强	1
非甾体抗炎药	阿司匹林	避免用于慢性肾病IV级及以上(CCr < 30 mL/min)	中等	强	4
皮质类固醇+非甾体抗炎药	泼尼松+布洛芬+阿司匹林/泼尼松+阿司匹林	避免;如果必须使用,则服用胃肠道保护剂	中等	强	2
外周α ₁ 受体阻断剂+髓祥利尿剂	哌唑嗪+呋塞米	避免在老年妇女中使用	中等	强	1
华法林+非甾体抗炎药	华法林+阿司匹林	尽可能避免;若同时使用,需密切监测INR	中等	强	1
心血管药物	达比加群	避免(CCr < 30 mL/min)	中等	强	1
中枢神经系统用药	普瑞巴林	减少剂量(CCr < 60 mL/min)	中等	强	1

表5 患者出院带药医嘱PIM发生情况比较(n=204)

Tab. 5 Comparison of PIM incidence in medication orders of elderly patients after discharge (n=204)

项目	例数	中国标准				Beers标准				
		发生	未发生	χ ² 值	P值	发生	未发生	χ ² 值	P值	
性别	男	97	13	84	0.462	0.497	31	66	0.215	0.643
	女	107	18	89			31	76		
年龄	≤73岁	111	11	100	5.280	0.022	29	82	2.095	0.148
	≥74岁	93	20	73			33	60		
疾病数	≤7种	114	13	101	2.884	0.089	30	84	2.030	0.154
	≥8种	90	18	72			32	58		
住院时间	≤8d	131	17	114	1.399	0.237	45	86	2.712	0.100
	≥9d	73	14	59			17	56		
出院带药数	≤7种	126	4	122	36.955	0.000	27	99	12.516	0.000
	≥8种	78	27	51			35	43		

表6 患者出院带药医嘱PIM影响因素的Logistic回归分析

Tab. 6 Logistic regression analysis of influencing factors of PIM for medication orders of elderly patients after discharge

影响因素	赋值	B	SE	Wals	P值	EXP(B)	95%置信区间
年龄	≥74岁=1, ≤73岁=0	0.675	0.444	2.312	0.128	1.965	(0.823, 4.692)
出院带药数	≥8种=1, ≤7种=0	2.712	0.564	23.148	0.000	15.058	(4.989, 45.454)

实际共发生PIM 76例,患者门诊/住院随访38例(随访率50.00%),其中仅6例坚持每月门诊随访,20例门诊随访但并未监测PIM相关指标,2例半个月后停用PIM药物,4例(5.26%)发生PIM相关ADR。

ADR追踪及关联性评价:1例次83岁患者使用利伐沙班治疗心房颤动,用药2周后出现黑便,停药4d后好转,其出现黑便与利伐沙班“很可能”相关;8例次老年患者使用氯吡格雷,其中1例在诊断为冠状动脉粥样硬化性心脏病后使用氯吡格雷抑制血小板聚集,

2个月后发现血小板减少,该不良反应与氯吡格雷“可能”相关;1例次老年患者既往因二尖瓣置换术后接受(华法林)抗凝治疗,此次住院出院时加用阿司匹林肠溶片抗血小板聚集,3个月后国际标准化比值升高,出现黑便,停用阿司匹林和华法林,5d后大便好转,再次使用华法林未出现黑便,出现黑便与患者抗凝状态下(华法林)使用非甾体抗炎药(NSAID)阿司匹林“很可能”相关;34例次老年患者使用了利尿药,其中1例次使用呋塞米+螺内酯5个月后发现血钠降低,停药10d

后,血钠恢复正常,低钠血症与利尿药(呋塞米+螺内酯)“很可能”相关。

3 讨论

3.1 PIM 标准使用情况

目前,国外广泛应用的PIM评估标准包括美国的Beers标准、爱尔兰的STOPP/START标准和欧洲7国的EU(7)-PIM list标准,我国于2018年发布中国标准。依据上述标准评价老年患者PIM发生率时,因调查医院、科室和标准的不同,结果可能存在差异。李悦等^[7]采用Beers标准对苏州大学附属第一医院的12 756例老年住院患者医嘱的调查发现,PIM发生率为20%。徐鹏等^[8]采用Beers(2015)标准和中国标准对431例老年住院患者医嘱的调查发现,PIM发生率分别为24.6%和52.7%。龚皓鸣等^[9]综合Beers(2015)标准、STOPP/START标准、EU(7)-PIM list标准和中国标准,调查复旦大学附属华东医院的800例老年住院患者的医嘱发现,PIM发生率为45.0%。本研究中依据中国标准和Beers标准进行评价,患者出院带药医嘱中PIM发生率分别为15.29%和30.39%,差异较大,但2种评价方法均显示出院带药数 ≥ 8 种是发生PIM的危险因素。

3.2 中国标准和 Beers 标准结果对比

3.2.1 相同之处

2个标准审查出我院老年T2DM患者PIM发生的相同之处包括药物(布洛芬、华法林、螺内酯),疾病状态下PIM[帕金森病(抗精神病药)、肾功能不全或慢性肾病IV级及以上(NSAID)]。

3.2.2 侧重点存在差异

中国标准指出,2种NSAID合用属高风险警示级别,用药疗效不见提高,但ADR风险增加;氯吡格雷因其血液及神经系统不良反应被列为A级警示,推荐优先进行药物干预及调整;高血压患者使用除对乙酰氨基酚及阿司匹林外的NSAID易致水钠潴留,加重高血压;糖尿病患者长期使用糖皮质激素会加重糖尿病,建议更换为吸入用糖皮质激素,并密切监测血糖。Beers标准指出,哌唑嗪因直立性低血压风险高,应避免用作抗高血压药;格列美脲因其导致严重长期低血糖的高风险,老年患者应避免使用;老年患者使用阿司匹林大出血风险显著增加, ≥ 70 岁患者慎用阿司匹林作为心血管疾病的一级预防;利尿药可能导致抗利尿激素分泌失调综合征(SIADH)和低钠血症,老年患者应慎用,并密切监测血钠水平;皮质类固醇与NSAID合用会增加消化道出血或溃疡风险,应避免,如必须使用,应加用胃黏膜保护剂,本研究中筛选出2例患者同服上述2种药物,其中1例未使用胃黏膜保护剂;普瑞巴林主要经肾脏代谢,其不良反应呈剂量依赖性, $CCr < 60$ mL/min的患者应减少剂量;达比加群避免用于 $CCr < 30$ mL/min

的老年患者。

2个标准的侧重点可能不同,如服务对象,两者依次适用于 ≥ 60 岁及 ≥ 65 岁患者,后者增加了基于老年患者肾功能和药物相互作用的PIM,这两方面是前者未涉及的;前者关于疾病状态下PIM审查标准中,疾病状态分类较多且全,涉及我国老年常见疾病如高血压、糖尿病等,而后者疾病种类较少且单一。

3.3 ADR 追踪分析

2021年的国家ADR报告显示,65岁以上老年患者发生ADR/药品不良事件(ADE)占比高达31.2%,提示临床应重点关注老年患者的用药安全。本调查追踪了76例发生PIM的老年T2DM患者,结果显示,出院患者随访依从性较低,大幅增加了监测出院带药ADR的难度。4例次ADR主要涉及以下药物:1)利伐沙班,为新型口服抗凝药,直接阻断Xa因子,在凝血级联反应中发挥重要作用,林京玉等^[10]统计了2011年至2021年北京市ADR监测中心收集的利伐沙班ADR,主要累及胃肠道、皮肤及皮下组织等,其中出血相关ADR例次占总例次的56.71%;2)氯吡格雷,能生成抑制血小板聚集的活性代谢物,临床作为动脉粥样硬化血栓形成事件预防用药使用频率较高,但老年患者使用会增加血液系统和神经系统不良反应,须慎用^[11];3)NSAID,几乎均可抑制血小板聚集,但仅阿司匹林可引起不可逆性反应,患者接受抗凝治疗,若同时使用NSAID抑制血小板聚集,增加潜在出血风险^[4],需密切监测INR值;4)利尿药,作用于肾脏,增加溶质和水的排出,从而产生利尿作用,可促进 Na^+ 的排放,易引起低钠血症,老年患者在开始用药或改变剂量时需密切监测钠水平^[11]。

本调查中还发现,胰岛素引起的低血糖ADR发生率很高(14.77%,22/149),关联性评价结果表明有一定相关性(分别为“肯定相关”3例次、“很可能相关”17例次、“可能相关”2例次)。尽管中国标准和Beers标准仅将使用滑动剂量胰岛素(只使用短效或速效胰岛素治疗,不同时使用基础或长效胰岛素)列入PIM范畴,仍需重点监测使用胰岛素的老年T2DM患者低血糖发生情况。

综上所述,出院带药是临床药物治疗的重要部分,老年患者出院后缺少专业人员的用药监护,较易忽视ADR,尤其是内分泌科老年患者可能存在多种共患病,同服药物多,易出现PIM。临床药师在工作实践中可结合中国标准和Beers标准审核出院带药的适宜性,根据审核结果、患者病情、药物相互作用进行药物重整,促进老年患者合理用药^[12-14]。

参考文献

- [1] 张莹,田方圆,徐珽.基于不同PIM标准的成都市老年门诊患者合理用药评估[J].中国药业,2021,30(24):24-29.
- [2] 刘葳,于德华,金花,等.社区老年多病共存患者多重用药