

· 临床研究 ·

潜在不适当用药与衰弱老年人不良结局的相关分析

王鹏¹, 王青^{1*}, 李放¹, 边萌², 陈洁若¹, 路菲¹, 张兰³, 杨昆⁴

(首都医科大学附属复兴医院:¹ 综合科,² 药剂科,北京 100038;首都医科大学附属宣武医院:³ 药物研究室,⁴ 循证医学中心,北京 100053)

【摘要】 目的 评估潜在不适当用药(PIM)与衰弱老年人不良结局的相关性。**方法** 入选2015年1月至2017年12月首都医科大学附属复兴医院综合科老年衰弱患者226例进行研究,根据美国老年医学会Beers标准(2015版)将患者纳入PIM组($n=169$)和非PIM组($n=57$),比较2组患者日常生活能力(ADL)、认知功能和查尔森共病指数(CCI)等老年综合评估情况。随访截止2018年12月,不良结局终点事件包括非计划再入院和全因死亡。应用SPSS 23.0统计软件对数据进行分析。Cox回归分析PIM与衰弱患者临床不良结局的相关性,Kaplan-Meier生存曲线分析2组患者生存率的差异。**结果** PIM检出率为74.8%(169/226),PIM药物中雷贝拉唑占52.7%(89/169),艾司唑仑占42.6%(72/169)。PIM组较非PIM组患者口服药种类和疾病数明显增多,差异有统计学意义($P<0.05$)。Cox回归分析结果表明PIM($HR=1.425, 95\%CI\ 1.005\sim2.021; P=0.047$)、年龄($HR=1.047, 95\%CI\ 1.013\sim1.083; P=0.007$)和CCI($HR=1.095, 95\%CI\ 1.014\sim1.182; P=0.021$)与不良结局相关。Kaplan-Meier分析表明PIM组与非PIM组衰弱老年患者生存率差异有统计学意义($P=0.033$)。**结论** PIM与衰弱老年人不良结局相关,应加强衰弱筛查及临床合理用药。

【关键词】 老年人;潜在不适当用药;衰弱

【中图分类号】 R592;R917

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.08.124

Correlation analysis of potentially inappropriate medications and adverse outcomes in frail elderly

WANG Peng¹, WANG Qing^{1*}, LI Fang¹, BIAN Meng², CHEN Jie-Ruo¹, LU Fei¹, ZHANG Lan³, YANG Kun⁴

(¹Department of Integration, ²Department of Pharmacy, Fuxing Hospital of Capital Medical University, Beijing 100038, China; ³Department of Pharmacology, ⁴Centre for Evidence-Based Medicine, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing 100053, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the correlation between potential inappropriate medications (PIM) and adverse outcomes in frail elderly. **Methods** A total of 226 elderly suffering from senile debility in Fuxing Hospital from January 2015 to December 2017 were recruited, and then divided into PIM group ($n=169$) and non-PIM group ($n=57$) according to Beers Standard of American Geriatrics Association (2015 edition). Their daily living ability (ADL), cognitive function and Charlson comorbidity index (CCI) were compared between the 2 groups. All patients were followed up till December 2018, and unplanned readmission and all-cause death were regarded as the end-points of adverse outcomes. SPSS statistics 23.0 was used for data analysis. Cox regression analysis was employed to analyze the correlation between PIM and adverse outcomes in the frail patients, and Kaplan-Meier survival analysis was applied to analyze the differences in survival rates between the 2 groups. **Results** The detection rate of PIM was 74.8% (169/226). Rabeprazole accounted for 52.7% (89/169) and Estazolam for 42.6% (72/169) among all PIM drugs. Compared with non-PIM group, the types of oral drugs and the number of diseases were significantly larger in PIM group ($P<0.05$). Cox regression analysis showed that PIM ($HR=1.425, 95\%CI\ 1.005\sim2.021; P=0.047$), age ($HR=1.047, 95\%CI\ 1.013\sim1.083; P=0.007$) and CCI ($HR=1.095, 95\%CI\ 1.014\sim1.182; P=0.021$) were associated with adverse outcomes. Kaplan-Meier analysis showed that there was significant difference in survival rate between PIM group and non-PIM group ($P=0.033$). **Conclusion** PIM is related to the adverse outcomes of patients with senile debility. We should strengthen the screening of senile debility and rational drug use in clinical practice.

收稿日期: 2019-05-19; 接受日期: 2019-06-17

基金项目: 北京市西城区卫生健康委员会科技新星项目(XWKX2018-01)

通信作者: 王青, E-mail: fxywang@ccmu.edu.cn

【Key words】 aged; potentially inappropriate medications; frailty

This work was supported by the Science and Technology Nova Project of Beijing Xicheng Commission of Health (XWKX2018-01).

Corresponding author: WANG Qing, E-mail: fxywang@ccmu.edu.cn

老年人由于自身药代学和药效学特点,使得他们使用一些药物后较青壮年人更易出现药物不良反应^[1,2]。为加强老年人合理用药,美国研究人员最先提出老年人潜在不适当用药(potentially inappropriate medications, PIM)概念并制定了相关的 Beers 判断标准。PIM 是指使用潜在不良风险超过预期获益的一类高风险药物^[3],研究已表明 PIM 与老年人跌倒、再入院和死亡相关^[2,4,5]。衰弱是老年人常见临床综合征,机体老化可导致生理储备和多系统功能下降,使得机体易损性增加,抗应激能力减退,较小刺激即可导致一系列不良事件发生^[6]。研究已表明衰弱与跌倒和死亡等不良结局相关^[7],而 PIM 是否与衰弱老年人再入院和死亡严重不良结局相关研究较少,为此笔者对它们的相关性进行了研究,报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

入选 2015 年 1 月至 2017 年 12 月首都医科大学附属复兴医院综合科老年衰弱患者 245 例进行研究,失访 19 例,最终纳入患者 226 例。根据美国老年医学会 Beers 标准(2015 版)确定患者服用 PIM 种类^[8],长期服用 ≥ 1 种 PIM 药物纳入 PIM 组,未服用 PIM 药物纳入非 PIM 组,最终 PIM 组患者 169 例,非 PIM 组患者 57 例。纳入标准:(1)年龄 ≥ 65 岁;(2)采用临床衰弱量表(clinical frailty scale, CFS)确定衰弱状态;(3)入院前 3 个月口服药物规律,能完成评估;签署知情同意书。排除标准:(1)未口服药物;(2)随访期间常规口服药种类发生变化;(3)重症和疾病终末患者;(4)不能交流,无法获得完整信息。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 记录患者性别、年龄、身高、体质量、病史、诊断和联合用药情况,并计算体质量指数(body mass index, BMI)。

1.2.2 衰弱评估 通过 CFS 确定研究对象衰弱状态。CFS 是根据加拿大健康和老龄化研究分级标准发展的评估老年衰弱准确、可靠且敏感的指标,分值 1~9 分。1~3 分:非衰弱;4 分:脆弱易损伤;5 分:轻度衰弱;6 分:中度衰弱; ≥ 7 分:重度衰弱。本研究将 CFS 得分 ≥ 5 分患者定为衰弱^[9]。

1.2.3 营养风险筛查 简易营养风险筛查(short-form mini-nutritional assessment, MNA-SF)量表包括 6 个条目:(1)过去 3 个月内食物摄入及食欲情况;(2)过去 3 个月内体质量变化;(3)活动能力;(4)过去 3 个月内是否发生急性疾病或受到心理创伤;(5)精神心理问题;(6)BMI。每条 0~2 分或 3 分,总分 14 分。12~14 分为营养状况正常,8~11 分为有营养不良风险,0~7 分为营养不良^[10]。

1.2.4 日常生活能力评估 采用 Katz 日常生活能力量表(Katz activities daily living, Katz-ADL)评估 ADL,包括洗澡、穿衣、上厕所、吃饭、自身移动和大小便自控能力,总分 6 分。 < 6 分定义为 ADL 受损^[11]。

1.2.5 认知功能评估 采用简易精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)量表评估患者,总分 30 分。根据患者文化程度调整分值,文盲 ≤ 17 分、小学文化 ≤ 20 分、中学及以上文化 ≤ 24 分为认知功能障碍^[12]。

1.2.6 共病评估 查尔森共病指数(Charlson comorbidity index, CCI)包括疾病评估、严重程度评估和评分系统 3 大部分,其中疾病评估包括 19 项疾病,严重程度评估则根据严重程度权重分别赋予 1、2、3 和 6 分。CCI 根据年龄调整分值,50~59 岁开始计 1 分,每增加 10 岁分值增加 1 分^[13]。

1.3 随访

出院后随访 1~3 年,每 3 个月电话或入户随访,记录患者不良结局,包括再入院和全因死亡。随访时间截止 2018 年 12 月。再入院定义为非计划性再入院,如果 1 年内多次住院只记录第一次住院时间。随访期间患者口服药物种类和数量发生变化将被视为随访脱落。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 23.0 统计软件对数据进行分析。计量资料符合正态分布者用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。不符合正态分布者以中位数(M)和四分位数间距(Q_1, Q_3)表示,组间比较采用秩和检验。计数资料用例数(百分率)表示,组间比较采用 χ^2 检验。Cox 回归分析 PIM 与衰弱患者临床不良结局的相关性, Kaplan-Meier 生存曲线分析 2 组患者生存率的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 纳入患者基本情况

226 例患者年龄 (86.6±5.0) 岁, 其中男性占 58.0% (131/226), 女性占 42.0% (95/226)。营养状况正常者占 53.5% (121/226), 有营养不良风险者占 35.8% (81/226), 营养不良者占 10.6% (24/226)。诊断疾病数 2~22 种, 平均 8.9 种。CCI 分值 2~14 分, 平均 7.9 分。失能患者占 90.7% (205/226)。PIM 检出率为 74.8% (169/226), PIM 药物中雷贝拉唑占 52.7% (89/169), 艾司唑仑占 42.6% (72/169)。随访时间 (1.9±0.6) 年。

2.2 2 组患者临床资料比较

2 组患者年龄、男性比例、住院时长、CCI、ADL 受损、认知功能障碍、营养不良风险和营养不良比例等差异无统计学意义 ($P>0.05$)。PIM 组较非 PIM 组患者口服药种类和疾病数明显增多, 差异有统计学意义 ($P<0.05$; 表 1)。

2.3 Cox 回归分析衰弱老年人临床不良结局的相关因素

以年龄、CCI、ADL 受损、PIM 为自变量, 临床不良结局为因变量进行 Cox 回归分析。结果显示: PIM ($HR=1.425, 95\%CI\ 1.005\sim2.021; P=0.047$)、年龄 ($HR=1.047, 95\%CI\ 1.013\sim1.083; P=0.007$) 和 CCI ($HR=1.095, 95\%CI\ 1.014\sim1.182; P=0.021$) 与临床不良结局相关。

2.4 2 组患者的 Kaplan-Meier 分析

Logrank 检验表明 PIM 组与非 PIM 组衰弱老年患者生存率差异有统计学意义 ($P=0.033$; 图 1)。

3 讨 论

以 Beers 标准为基础的调查显示国外老年人 PIM 检出率为 18.6%~39.2%^[14,15], 国内为 53.5%~72.4%^[16,17], 国内 PIM 检出率明显高于国外, 考虑与临床医师和患者对 PIM 不重视有关。PIM 强调的是潜在的药物不良反应风险, 所以很容易被忽视, 即使服用 PIM 药物的老年人出现不良结局也会被认为和自身高龄、共病和衰弱等因素相关, 而 PIM 往往被忽略。目前国内关于 PIM 的研究多为横断面研究, 其与再入院和死亡等临床不良结局的队列研究较少, 而针对衰弱这一人群的研究更少。

关于 PIM 与临床不良结局的关系, 国外已有研究显示 PIM 可增加老年人再入院风险^[2,18], 本研究根据 Beers 标准检出的住院衰弱老年人 PIM 为 74.8% (169/226), 明显高于我国老年人群平均水平。Cox 回归分析结果表明 PIM ($HR=1.425, 95\%CI\ 1.005\sim2.021; P=0.047$)、年龄 ($HR=1.047, 95\%CI\ 1.013\sim1.083; P=0.007$) 和 CCI ($HR=1.095, 95\%CI\ 1.014\sim1.182; P=0.021$) 与临床不良结局相关。ADL 受损与临床不良结局无关考虑与使用的衰弱筛查量表有关, 衰弱诊断目前没有金指标, 本研究使用的是适用于住院患者的 CFS^[7], 此量表定义的轻度衰弱状态是指老年人有明显的动作缓慢伴复合工具性日常生活活动需帮助, 此状态患者中失能者多, 本研究失能患者占 90.7% (205/226), 失能高发可能影响统计结果。

衰弱老年人由于患病数和治疗用药多, 因此 PIM 风险更高^[7,18]。欧洲一项关于 PIM 与再入院的

表 1 2 组患者临床资料比较
Table 1 Comparison of clinical date between two groups

Item	PIM group (n=169)	Non-PIM group (n=57)	t/χ ² /Z	P value
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	86.8±4.6	86.1±6.2	-0.788	0.433
Male[n(%)]	91(53.8)	36(63.2)	1.501	0.280
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	23.9±4.2	24.4±4.1	0.409	0.436
Hospital stay length[d, M(Q ₁ , Q ₃)]	15.0(13.0, 19.5)	15.0(11.5, 19.5)	-0.646	0.518
Number of diseases[n, M(Q ₁ , Q ₃)]	12.0(10.0, 16.0)	10.0(7.5, 12.0)	-3.240	<0.001
CCI[score, M(Q ₁ , Q ₃)]	8.0(7.0, 10.0)	7.0(5.0, 9.0)	-1.422	0.155
CFS[score, M(Q ₁ , Q ₃)]	6.0(5.0, 6.0)	5.0(5.0, 6.0)	-0.960	0.337
Impaired ADL[n(%)]	156(92.3)	49(86.0)	2.034	0.186
Cognitive dysfunction[n(%)]	64(38.8)	22(39.3)	0.010	1.000
Abnomal nutrition[n(%)]	82(48.5)	23(40.4)	1.144	0.357
Kinds of oral medications[n, M(Q ₁ , Q ₃)]	9.0(7.0, 11.0)	6.0(3.0, 8.0)	-6.292	<0.001

PIM: potentially inappropriate medications; BMI: body mass index; CCI: Charlson comorbidity index; CFS: clinical frailty scale; ADL: activities daily living.

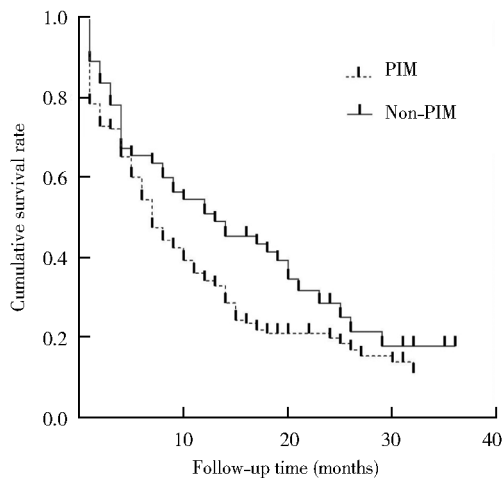


图1 2组患者的Kaplan-Meier生存分析

Figure 1 Kaplan-Meier survival analysis of two groups

PIM: potentially inappropriate medications.

研究结果显示,PIM引起再入院诊断中最多的是跌倒和晕厥^[15]。澳大利亚一项前瞻性队列研究结果显示,服用质子泵抑制剂1年后骨折相关住院风险明显增加,校正跌倒和维生素D治疗因素后,长期服用质子泵抑制剂(>1年)与跌倒风险增加相关($HR=1.51,95\%CI\ 1.00\sim2.27$)^[19]。造成跌倒的原因可能是因为长时间使用质子泵抑制剂导致维生素B12缺乏^[20,21],进一步引起周围神经病变,从而增加跌倒风险^[22]。除质子泵抑制剂外,PIM中苯二氮卓类药物的主要不良风险也是跌倒,其中代表性药物是艾司唑仑^[23]。本研究显示衰弱老年人PIM前两位正是雷贝拉唑(质子泵抑制剂)和艾司唑仑(苯二氮卓类)。其中雷贝拉唑占52.7%(89/169),艾司唑仑占42.6%(72/169),均高于老年住院患者平均水平34.1%^[24]和26.9%^[25]。这充分说明衰弱老年人跌倒高风险是由服用PIM药物引起,跌倒风险的增加也因此导致再入院风险相应增加。

国外Barnett等^[26]对7万社区和护理院老年人进行调查后发现PIM与全因死亡无关,但本研究表明PIM组与非PIM组衰弱老年患者生存率差异有统计学意义($P=0.033$)。这个结果也充分说明PIM并没有引起国内医师的重视,他们忽视了PIM增加老年人的死亡风险这个问题。笔者曾对PIM也做过研究,相对于共病和失能,医师的处方药种类才是衰弱老年人PIM的危险因素。因此减少PIM风险的关键还是临床医师对PIM的重视程度,合理用药且尽可能减少处方药数量,才有可能避免PIM。

本研究的局限是没有收集再入院诊断相关信息,如能获取相关信息将会对研究结果更有帮助。同时我们仅研究了PIM与临床不良结局(再入院和死亡)的相关性,比较了2组患者生存率的差异,没有单独探讨衰弱老年人死亡是否与PIM相关,后期将进一步扩大样本量进行研究。

【参考文献】

- [1] 钟远. 谈老年人合理用药[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2010, 9(2): 103-105.
- [2] Zhong Y. Talking about the rational use of drugs for the Elderly[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2010, 9(2): 103-105.
- [3] Beer C, Hyde Z, Almeida OP, *et al.* Quality use of medicines and health outcomes among a cohort of community dwelling older men: an observational study[J]. Br J Clin Pharmacol, 2011, 71(4): 592-599. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03875.x.
- [4] Beers MH, Ouslander JG, Rollingher I, *et al.* 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.
- [5] 王鹏, 边萌, 王青, 等. 老年患者潜在不适当用药与跌倒的相关性[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2019, 18(2): 117-121. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.02.022.
- [6] Wang P, Bian M, Wang Q, *et al.* Association of potentially inappropriate medications with falls in elderly patients[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2019, 18(2): 117-121. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.02.022.
- [7] Colin O, Labreuche J, Deguil J, *et al.* Preadmission use of benzodiazepines and stroke outcomes: the Biostroke prospective cohort study[J]. BMJ Open, 2019, 9(1): e022720. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022720.
- [8] Cooper C, Dere W, Evan W, *et al.* Frailty and sarcopenia: definitions and outcome parameters[J]. Osteoporos Int, 2012, 23(7): 1839-1848. DOI: 10.1007/s00198-012-1913-1.
- [9] 马丽娜, 陈彪. 老年人衰弱评估工具及其应用[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2017, 16(8): 624-628. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.08.147.
- [10] Ma LN, Chen B. Frailty assessment tools for the elderly and their application[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2017, 16(8): 624-628. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.08.147.
- [8] American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. 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. DOI: 10.1111/jgs.13702.
- [9] Rockwood K, Song X, MacKnight C, *et al.* A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people[J]. CMAJ, 2005, 173(5): 489-495. DOI: 10.1503/cmaj.050051.
- [10] Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, *et al.* Validation of the mini-

- nutritional assessment-short form (MNA-SF): a practical tool for identification of nutritional status[J]. J Nutr Health Aging, 2009, 13(9): 782-788.
- [11] Katz S, Downs TD, Cash HR, *et al.* Progress in development of the index of ADL[J]. Gerontologist, 1970, 10(1): 20-30. DOI: 10.1093/geront/10.1part1.20.
- [12] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. J Psychiatr Res, 1975, 12(3): 189-198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- [13] Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, *et al.* Validation of a combined comorbidity index [J]. J Clin Epidemiol, 1994, 47(11): 1245-1251.
- [14] Reich O, Rosemann T, Rapold R, *et al.* Potentially inappropriate medication use in older patients in Swiss managed care plans: prevalence, determinants and association with hospitalization[J]. PLoS One, 2014, 9(8): e105425. DOI: 10.1371/journal.pone.0105425.
- [15] Kersten H, Hvidsten LT, Gløersen G, *et al.* Clinical impact of potentially inappropriate medications during hospitalization of acutely ill older patients with multimorbidity[J]. Scand J Prim Health Care, 2015, 33(4): 243-251. DOI: 10.3109/02813432.2015.1084766.
- [16] Zhang X, Zhou S, Pan K, *et al.* Potentially inappropriate medications in hospitalized older patients: a cross-sectional study using the Beers 2015 criteria *versus* the 2012 criteria[J]. Clin Interv Aging, 2017, 12: 1697-1703. DOI: 10.2147/CIA.S146009.
- [17] Mo L, Yang X, He J, *et al.* Evaluation of potentially inappropriate medications in older inpatients in China[J]. J Am Geriatr Soc, 2014, 62(11): 2216-2218. DOI: 10.1111/jgs.13118.
- [18] Ritt M, Ritt JI, Sieber CC, *et al.* Comparing the predictive accuracy of frailty, comorbidity, and disability for mortality: a 1-year follow-up in patients hospitalized in geriatric wards [J]. Clin Interv Aging, 2017, 12: 293-304. DOI: 10.2147/CIA.S124342.
- [19] Lewis JR, Barre D, Zhu K, *et al.* Long-term proton pump inhibitor therapy and falls and fractures in elderly women: a prospective cohort study[J]. J Bone Miner Res, 2014, 29(11): 2489-2497. DOI: 10.1002/jbmr.2279.
- [20] Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P, *et al.* Do acid-lowering agents affect vitamin B12 status in older adults? [J]. J Am Med Dir Assoc, 2008, 9(3): 162-167. DOI: 10.1016/j.jamda.2007.10.004.
- [21] Valuck RJ, Ruscin JM. A case-control study on adverse effects: H2 blocker or proton pump inhibitor use and risk of vitamin B12 deficiency in older adults[J]. J Clin Epidemiol, 2004, 57(4): 422-428. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2003.08.015.
- [22] Yu EW, Bauer SR, Brain PA, *et al.* Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies[J]. Am J Med, 2011, 124(6): 519-526. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.01.007.
- [23] Cameron EJ, Bowles SK, Marshall EG, *et al.* Falls and long-term care: a report from the care by design observational cohort study[J]. BMC Fam Pract, 2018, 19(1): 73. DOI: 10.1186/s12875-018-0741-6.
- [24] Ma Z, Zhang C, Cui X, *et al.* Comparison of three criteria for potentially inappropriate medications in Chinese older adults[J]. Clin Interv Aging, 2018, 14: 65-72. DOI: 10.2147/CIA.S190983.
- [25] 王鹏, 王青, 崔云静, 等. 老年住院患者潜在不适当用药与共病、衰弱、失能的相关性[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(11): 820-824. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.11.188.
Wang P, Wang Q, Cui YJ, *et al.* Association between potentially inappropriate medication and comorbidity, frailty and disability in the hospitalized elderly patients[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2018, 17(11): 820-824. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.11.188.
- [26] Barnett K, McCowan C, Evans JM, *et al.* Prevalence and outcomes of use of potentially inappropriate medicines in older people: cohort study stratified by residence in nursing home or in the community[J]. BMJ Qual Saf, 2011, 20(3): 275-281. DOI: 10.1136/bmjqs.2009.039818.

(编辑: 王彩霞)