

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.08.012

基于 Beers 标准(2019 版)评价河北省多种慢性病共存老年心力衰竭住院患者的潜在不适当用药*

周晓辉¹,蔡 玥²,赵 锦³,郭珊珊¹,姚东桂¹,赵 静⁴,吴清华⁵,王 娜¹,张 博¹,王淑梅¹

1. 河北省沧州市人民医院药学部,河北沧州 061000;2. 河北省人民医院药学部,河北石家庄 050051;

3. 河北医科大学第三医院药学部,河北石家庄 050051;4. 河北省沧州市中心医院药学部,

河北沧州 061001;5. 河北省沧州市中心医院心内六科,河北沧州 061001

摘要:目的 基于 Beers 标准(2019 版)对河北地区多种慢性病共存老年心力衰竭(简称心衰)住院患者的潜在不适当用药(PIM)进行调查,并结合各疾病专科诊疗指南进行深入分析,探讨其相关危险因素,为促进多种慢性病共存老年人群临床合理用药提供参考。方法 2022 年 1 月随机从河北省 4 家医疗机构信息系统中各抽取 50 例老年心衰住院患者的电子病历资料。根据纳入与排除标准,最终纳入 135 例符合标准的患者。基于 Beers 标准(2019 版)对老年心衰住院患者的 PIM 情况进行评估,结合疾病诊疗指南深入用药分析评价,给出用药建议。采用多因素 Logistic 回归分析老年心衰住院患者发生 PIM 的影响因素。结果 不同年龄、罹患疾病种类的老年心衰住院患者 PIM 发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);不同性别、用药种类、肾小球滤过率(GFR)的老年心衰住院患者 PIM 发生率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。按 PIM 发生频率高低排序前 3 位依次为利尿剂、螺内酯、苯二氮革类镇静催眠药物。38 例患者存在 53 例次 PIM,排名前 3 的药物分别为苯二氮革类镇静催眠药物、地高辛和抗精神病药物。24 例患者存在 26 例次 PIM,其中慢性肾脏病 4 期或以上阶段患者使用非甾体抗炎药物、心衰患者使用非甾体抗炎药物、晕厥患者使用胆碱酯酶抑制剂的情况较多。86 例患者存在 117 例次高风险用药,其中老年住院患者使用利尿剂情况最多;其次为 ≥ 75 岁的患者使用新型口服抗凝药物利伐沙班及达比加群。21 例患者存在 22 例次药物相互作用,其中老年住院患者联合使用肾素-血管紧张素系统抑制剂和保钾利尿剂情况最多,共出现 12 例次。22 例肾功能不全患者存在 25 例次 PIM 情况,其中肌酐清除率 <30 mL/min 的老年住院患者使用螺内酯的情况最多,共出现 14 例次。多因素 Logistic 回归分析结果显示,回归方程的拟合度为 83.2%,其中女性、用药种类 ≥ 20 种、 $GFR<45$ mL/(min $\cdot 1.73$ m²)是发生 PIM 的危险因素($P<0.05$)。结论 河北地区多种慢性病共存老年心衰住院患者的 PIM 发生率较高,女性、用药种类 ≥ 20 种、 $GFR<45$ mL/(min $\cdot 1.73$ m²)是发生 PIM 的危险因素,合理用药水平有待提高。

关键词:多种慢性病共存; 心力衰竭; 不合理用药; 老年; 潜在不适当用药

中图法分类号:R546+1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)08-1079-08

Evaluation of potential inappropriate medication in elderly hospitalized patients with multi-chronic disease and heart failure in Hebei Province based on Beers criteria (2019 edition)*

ZHOU Xiaohui¹,CAI Yue²,ZHAO Jin³,GUO Shanshan¹,YAO Donggui¹,ZHAO Jing⁴,WU Qinghua⁵,WANG Na¹,ZHANG Bo¹,WANG Shumei¹

1. Department of Pharmacy, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China; 2. Department

of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China; 3. Department

of Pharmacy, the Third Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei

050051, China; 4. Department of Pharmacy, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou,

Hebei 061001, China; 5. The sixth Department of Cardiology, Cangzhou Central

Hospital, Cangzhou, Hebei 061001, China

Abstract: **Objective** To investigate the potentially inappropriate medication (PIM) in elderly hospitalized patients with multi-chronic disease and heart failure in Hebei province based on the Beers criteria (2019 edition) and to analyze the risk factors of PIM in combination with the diagnosis and treatment guidelines of each disease, so as to provide a reference for promoting clinical rational drug use in elderly patients with multi-chronic disease and heart failure. **Methods** The medical record information data of 50 elderly hospitalized patients

* 基金项目:河北省 2020 年度医学科学研究课题(20200295)。

作者简介:周晓辉,女,副主任药师,主要从事心血管临床药学和心血管药理学方面的研究。

with heart failure were randomly selected from the information systems of four medical institutions in Hebei Province in January 2022. According to the inclusion and exclusion criteria, 135 patients were finally included. PIM in elderly hospitalized patients with heart failure was evaluated based on the Beers criteria (2019 edition), combined with the guidelines for the diagnosis and treatment of diseases, in-depth medication analysis and evaluation were conducted, and medication suggestions were given. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors for PIM in elderly hospitalized patients with heart failure. **Results** There was no statistically significant difference in the incidence of PIM among elderly hospitalized patients with heart failure with different ages and diseases ($P > 0.05$). There were statistically significant differences in the incidence of PIM among elderly hospitalized patients with heart failure with different genders, types of medication and glomerular filtration rate (GFR) ($P < 0.05$). The top three PIM use were diuretics, spironolactone and benzodiazepines. Thirty-eight patients had 53 PIM, and the top three drugs were benzodiazepines, digoxin, and antipsychotic drugs. Twenty-four patients had 26 episodes of PIM, among which patients with chronic kidney disease stage 4 or above used non-steroidal anti-inflammatory drugs, patients with heart failure used non-steroidal anti-inflammatory drugs, and patients with syncope used cholinesterase inhibitors. There were 117 times of high-risk medication in 86 patients, and diuretics were used most frequently in elderly hospitalized patients. The second was the use of new oral anticoagulants rivaroxaban and dabigatran in patients ≥ 75 years old. There were 22 drug interactions in 21 patients, of which 12 cases occurred in elderly hospitalized patients combined with renin-angiotensin system inhibitors and potassium sparing diuretics. Twenty-two patients with renal insufficiency had 25 PIM, among which the elderly hospitalized patients with creatinine clearance rate < 30 mL/min used spironolactone most frequently, with a total of 14 PIM. Multivariate Logistic regression analysis showed that the fitting degree of regression equation was 83.2%. Female, the types of drugs ≥ 20 , and $GFR < 45$ mL/(min $\cdot 1.73$ m²) were the risk factors for PIM in elderly hospitalized patients with heart failure ($P < 0.05$). **Conclusion** The incidence of PIM in elderly hospitalized patients with multi-chronic diseases and heart failure in Hebei province is high. Female, the types of drugs ≥ 20 , and $GFR < 45$ mL/(min $\cdot 1.73$ m²) are risk factors for PIM. The level of rational drug use needs to be improved.

Key words: multi-chronic disease co-existence; heart failure; irrational drug use; old age; potentially inappropriate medication

随着我国人口老龄化的加剧,心血管系统疾病患病率呈逐年上升趋势^[1]。而心力衰竭(简称心衰)作为各种心血管疾病的严重表现或终末阶段,被认为是心血管疾病最后的战场,也是导致老年人死亡的主要原因之一^[2]。目前,心衰的发病率逐年上升,患者的病死率和再入院率居高不下,给社会和公共卫生资源带来了沉重的负担^[3]。近年来,虽然心衰的药物治疗领域取得了较大进展^[2],但老年心衰患者往往存在多种慢性病共存、多种药物联合使用的情况,并且老年患者病理、生理状况较为复杂,极易出现潜在不适当用药(PIM)问题^[1]。PIM是指使用此类药物的潜在不良风险可能超过预期获益的一类高风险药物^[4]。目前国际上广泛应用的老年人PIM筛选工具为美国老年医学会的Beers标准(2019版)^[5]和欧洲STOPP/START标准^[6]。我国通过借鉴Beers标准和STOPP/START标准,并结合国情发布了《中国老年人潜在不适当用药判断标准(2017年版)》^[4]。目前国内应用Beers标准(2019版)评价老年心衰住院患者PIM的研究尚不多见。因此,本研究基于Beers标准(2019版)对河北省多家医疗机构2022年1月老年

心衰住院患者的病历资料进行回顾性分析,并探讨导致PIM发生的影响因素,以期为临床治疗心衰提供参考依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2022年1月随机从河北省4家医疗机构信息系统中各抽取50例老年心衰住院患者的电子病历资料。纳入标准:(1)年龄 ≥ 65 岁;(2)住院时间为3~30d;(3)出院诊断为心衰且合并其他慢性疾病;(4)1个月内多次入院者,只纳入最后一次入院数据。排除标准:(1)恶性肿瘤患者;(2)住院期间死亡的患者;(3)病历资料不完整,特别是用药信息缺失的患者;(4)住院期间未使用任何药物的患者。最终纳入135例符合上述标准患者的电子病历资料进行研究。

1.2 研究方法 将上述135例老年心衰住院患者的电子病历资料整理并录入自行设计的Excel调查表中,内容包括患者基本信息(性别、年龄)、出院诊断、入院首次测得肝肾功能情况、住院期间药物使用情况(排除注射剂溶媒、冲管液、中成药及外用制剂)、计算患者的肾小球滤过率(GFR)。以Beers标准(2019版)为依据对纳入分析的患者住院期间用药情况进行

评价。若患者有 1 种及以上 PIM,则判断为 PIM。本文按照美国老年医学会的 Beers 标准(2019 版)^[5]评价了以下 5 项内容:老年心衰住院患者 PIM、老年心衰住院患者与疾病状态相关的 PIM、老年心衰住院患者应慎用的药物、老年心衰住院患者应避免的药物间相互作用、肾功能不全的老年心衰住院患者需避免或调整剂量的药物。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析处理。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析老年心衰住院患者发生 PIM 的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者基本情况 纳入分析的 135 例患者中,男 69 例,女 66 例;年龄 65~95 岁,平均(85.20±5.43)岁,其中 65~75 岁 8 例,>75~84 岁 69 例,≥85 岁 58 例;罹患疾病种类 2~26 种,平均(10.95±5.66)种,>5 种的 105 例;用药种类 7~35 种,平均(16.30±5.50)种,使用药物种类≥20 种的 33 例。合并心房颤动 53 例,合并冠心病 30 例,合并糖尿病 32 例,合并高血压 89 例,合并心瓣膜病 19 例,存在肾功能不全 12 例,存在慢性阻塞性肺疾病 11 例,存在肝功能不全 7 例,存在扩张型心肌病 5 例,存在睡眠障碍/失眠/焦虑 8 例。不同年龄、罹患疾病种类的老年心衰住院患者 PIM 发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);不同性别、用药种类、GFR 老年心衰住院患者的 PIM 发生率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 老年心衰住院患者 PIM Beers 标准(2019 版)评价结果及发生情况

2.2.1 Beers 标准(2019 版)评价结果 135 例老年心衰住院患者中发生 PIM 的患者共 97 例,PIM 发生率为 71.85%。其中 97 例患者共发生 PIM 243 例次,其中发生 1、2、3、4、≥5 例次的患者分别为 22、37、21、8、9 例。243 例次 PIM 共涉及 52 种药物,其中 53 例

次涉及本标准老年患者 PIM 列表中的药物,26 例次涉及老年患者疾病状态下 PIM 列表中的药物,117 例次涉及老年患者应慎用的药物列表中的药物,22 例次涉及老年患者应避免使用的药物间相互作用列表中的药物,25 例次涉及根据老年患者肾功能应避免或调整剂量的药物列表中的药物。PIM 按发生频率高低排序前 3 位依次为利尿剂(37.86%,92/243),螺内酯(5.76%,14/243),苯二氮草类镇静催眠药物(5.76%,14/243)。

2.2.2 老年心衰住院患者 PIM 发生情况 38 例患者存在 53 例次(21.81%,53/243)PIM,排名前 3 的药物分别为苯二氮草类镇静催眠药物(包括劳拉西泮、艾司唑仑、氯硝西泮、地西泮)、地高辛和抗精神病药物(包括利培酮、奥氮平、氟哌噻吨美利曲辛、喹硫平),3 类药物分别占比为 5.76%、3.29%、3.29%。见表 2。

表 1 不同临床特征老年心衰住院患者 PIM 发生情况比较[n(%),n=135]					
临床特征	n	PIM	非 PIM	χ^2	P
性别				13.446	<0.001
男	69	40(57.97)	29(42.03)		
女	66	57(86.36)	9(13.64)		
年龄(岁)				2.138	0.339
65~75	8	5(62.50)	3(37.50)		
>75~84	69	54(78.26)	15(21.74)		
≥85	58	38(65.52)	20(34.48)		
用药种类(种)				6.482	0.033
≤10	17	10(58.82)	7(41.18)		
>10~19	85	58(68.24)	27(31.76)		
≥20	33	29(87.88)	4(12.12)		
罹患疾病种类(种)				0.513	0.474
≤5	30	20(66.67)	10(33.33)		
>5	105	77(73.33)	28(26.67)		
GFR[mL/(min·1.73 m ²)]				9.971	0.002
≥45	108	71(65.74)	37(34.26)		
<45	27	26(96.30)	1(3.70)		

表 2 老年心衰住院患者 PIM 发生情况

器官系统、 药物类别	代表药物	原因	建议	[n(%), n=243]
抗胆碱药物	异丙嗪	药物清除率随着患者年龄增长而降低;易导致意识混乱、口干、便秘	避免使用	5(2.06)
心血管系统	地高辛(用于心房颤动和心衰的一线治疗)	地高辛用于心衰的获益和危害证据相互矛盾,且质量较低;有研究表明,其他药物作为一线治疗可降低成人射血分数降低的心衰患者的住院率和病死率 ^[7] 。在心衰中,更高剂量的地高辛可能增加中毒的风险。地高辛的肾脏清除率降低可能导致中毒风险增加,对慢性肾脏病 4 期/5 期患者,需进一步减少剂量	避免作为心衰的一线治疗。如果用于心房颤动或心衰,避免剂量每天超过 0.125 mg	8(3.29)

续表 2 老年心衰住院患者 PIM 发生情况

器官系统、 药物类别	代表药物	原因	建议	[n(%), n=243]
中枢神经系统	抗精神病药物(奥氮平、氟哌噻吨美利曲辛、喹硫平、利培酮)	痴呆症患者脑血管意外(脑卒中)风险增加,认知能力下降和病死率增加。避免使用抗精神病药物治疗痴呆或精神错乱,除非行为干预失败,并且老年人可能对自己或他人造成重大伤害	避免使用,除精神分裂症或双相情感障碍外,或在化疗期间短期使用作为止吐药物	8(3.29)
	苯二氮草类镇静催眠药物[短效、中效(艾司唑仑、劳拉西泮)、长效(氯硝西泮、地西泮)药物]	老年人对苯二氮草类药物的敏感性增强,长效药物的代谢降低;一般来说,所有苯二氮草类药物都会增加老年人发生认知障碍、精神错乱、跌倒、骨折和机动车事故的风险,可能适用于癫痫发作障碍、快速眼动睡眠行为障碍、苯二氮草类药物戒断、乙醇戒断、严重的广泛性焦虑障碍和围术期麻醉等情况	避免使用	14(5.76)
	非苯二氮草类镇静催眠药物(右佐匹克隆、唑吡坦)	老年人中类似于苯二氮草类药物的不良事件(如精神错乱、跌倒、骨折);增加急诊室就诊/住院次数;增加机动车事故;对睡眠潜伏期和持续时间的改善较小	避免使用	3(1.23)
内分泌系统	磺酰脲类药物(格列美脲)、左甲状腺素钠	老年人使用发生严重长期低血糖的风险较高 需要关注药物对心脏的影响;寻找更安全的替代品	避免使用 避免使用	3(1.23) 3(1.23)
	甲氧氯普胺	可引起锥体外系效应,包括迟发性运动障碍;体弱和长期应用的老年人风险可能更大	避免使用,除非是胃轻瘫,使用时间不超过 12 周	4(1.65)
消化系统	质子泵抑制剂(泮托拉唑)	有艰难梭菌感染、骨丢失和骨折的风险	除非高危患者,否则避免定期使用超过 8 周	1(0.41)
止痛药物	哌替啶	常用剂量口服无效;比其他阿片类药物具有更高的神经毒性风险,包括精神错乱;寻找更安全的替代品	避免使用	1(0.41)
	非甾体抗炎药物(艾瑞昔布、塞来昔布、美沙拉嗪)	高危人群(>75 岁或使用糖皮质激素、抗凝剂或抗血小板药物)发生胃肠道出血或消化性溃疡的风险增加;使用质子泵抑制剂或米索前列醇可降低风险	避免长期使用,除非其他替代品无效,患者可以服用胃保护剂	3(1.23)

2.2.3 老年心衰住院患者与疾病状态相关 PIM 发生情况 24 例患者存在 26 例次 PIM,其中慢性肾脏病 4 期或以上阶段(肌酐清除率<30 mL/min)患者使用非甾体抗炎药物、心衰患者使用非甾体抗炎药物、晕厥患者使用胆碱酯酶抑制剂的情况较多。见表 3。

2.2.4 老年心衰住院患者应慎用的药物 86 例患者存在 117 例次高风险用药,其中老年住院患者使用利

尿剂情况最多(92 例次);其次为≥75 岁的患者使用新型口服抗凝药物利伐沙班(13 例次)及达比加群(7 例次)。见表 4。

2.2.5 老年心衰住院患者应避免的药物间相互作用 21 例患者存在 22 例次药物相互作用,其中老年住院患者联合使用肾素-血管紧张素系统抑制剂(RAS 抑制剂)和保钾利尿剂情况最多,共出现 12 例次。见表 5。

表 3 老年心衰住院患者与疾病状态相关 PIM 发生情况

器官系统	疾病或综合征	代物药物	原因	建议	[n(%), n=243]
心血管系统	心衰	西洛他唑	可能增加老年心衰患者的病死率	避免或谨慎使用	1(0.41)
		地尔硫草	促进液体滞留和(或)加重心衰	避免或谨慎使用	1(0.41)
		吡格列酮	促进液体滞留和(或)加重心衰	避免或谨慎使用	2(0.82)

续表 3 老年心衰住院患者与疾病状态相关 PIM 发生情况					
器官系统	疾病或综合征	代物药物	原因	建议	[n(%), n=243]
中枢神经系统	晕厥	非甾体抗炎药物(艾瑞昔布、美沙拉嗪、酮咯酸氨丁三醇、塞来昔布)	促进液体滞留和(或)加重心衰	避免或谨慎使用	4(1.65)
		胆碱酯酶抑制剂(石杉碱甲、多奈哌齐)	胆碱酯酶抑制剂可引起心动过缓,对于可能因心动过缓引起晕厥的老年人应避免使用	避免使用	4(1.65)
		抗精神病药物(奥氮平)	抗精神病药物增加了直立性低血压或心动过缓发生的风险	避免使用	2(0.82)
	痴呆或认知功能障碍	利培酮喹硫平	抗精神病药物引起痴呆患者的脑血管意外(脑卒中)和死亡风险很大	避免使用	2(0.82)
泌尿系统	有跌倒或骨折病史	氢溴酸艾司西酞普兰、艾司唑仑	可能引起共济失调、精神运动功能受损、晕厥、额外跌倒。增加跌倒或骨折的风险	避免使用	3(1.23)
	慢性肾脏病 4 期或以上阶段(肌酐清除率<30 mL/min)	非甾体抗炎药物(布洛芬、萘普生)	可能会增加急性肾损伤和肾功能下降的风险	避免使用	6(2.47)
	下尿路症状,良性前列腺增生	托特罗定	可能会减少尿量,引起尿滞留	避免男性使用	1(0.41)

表 4 老年心衰住院患者应慎用的药物				
药物	原因		建议	[n(%), n=243]
阿司匹林用于心血管疾病和结、直肠癌的一级预防	大出血的风险明显增加;阿司匹林通常用于老年心血管疾病的二级预防		≥70 岁的老年人慎用	5(2.06)
达比加群	与华法林相比,胃肠道出血的风险增加,且长期治疗的≥75 岁血栓性疾病和心房颤动患者使用达比加群胃肠道出血的风险也高于其他直接口服抗凝药物患者		≥75 岁的老年血栓性疾病和心房颤动患者慎用	7(2.88)
利伐沙班	与华法林相比,胃肠道出血的风险增加,且长期治疗的≥75 岁血栓性疾病和心房颤动患者使用利伐沙班胃肠道出血的风险也高于其他直接口服抗凝药物患者		≥75 岁的老年血栓性疾病和心房颤动患者慎用	13(5.35)
抗精神病药物、利尿剂(除托伐普坦)、抗抑郁类药物、曲马多	可能加重或引起抗利尿激素分泌失调综合征或低钠血症;在老年人开始或改变剂量时应密切监测钠水平		慎用	92(37.86)

2.2.6 肾功能不全的老年心衰住院患者需避免使用或调整剂量的药物 22 例肾功能不全患者存在 25 例次 PIM 情况,其中肌酐清除率<30 mL/min 的老年住院患者使用螺内酯的情况最多,共出现 14 例次。见表 6。

2.3 老年心衰住院患者发生 PIM 的多因素 Logistic 回归分析 以是否发生 PIM 作为因变量(否=0,是=1),以性别(男=0,女=1)、用药种类(≤10 种=

0,>10~19 种=1,≥20 种=2)、GFR[≥45 mL/(min·1.73 m²)=0,<45 mL/(min·1.73 m²)=1]作为自变量,采用多因素 Logistic 回归分析老年心衰住院患者发生 PIM 的危险因素,结果显示,回归方程的拟合度为 83.2%,其中女性、用药种类≥20 种、GFR<45 mL/(min·1.73 m²)是老年心衰住院患者发生 PIM 的危险因素(*P*<0.05)。见表 7。

表 5 老年心衰住院患者应避免的药物间的相互作用				
药物	相互作用药物	原因	建议	[n(%), n=243]
RAS 抑制剂或保钾利尿剂	其他 RAS 抑制剂	联合使用高钾血症风险增加	慢性肾脏病 3a 期及以上的患者应避免常规使用	12(4.94)
阿片类药物	苯二氮草类药物	联合使用过量用药风险增加	避免使用	1(0.41)

续表 5 老年心衰住院患者应避免的药物间的相互作用

药物	相互作用药物	原因	建议	[n(%), n=243]
抗胆碱药物	抗胆碱药物	认知功能下降的风险增加	避免使用;尽量减少抗胆碱药物的数量	2(0.82)
抗抑郁药物、抗精神病药物、抗癫痫药物、苯二氮草类和非苯二氮草类、苯二氮草类和非苯二氮草类、苯二氮草类受体激动剂催眠药物、阿片类中枢神经药、阿片类药物	抗抑郁药物、抗精神病药物、抗癫痫药物、苯二氮草类和非苯二氮草类、苯二氮草类受体激动剂催眠药物、阿片类中枢神经系统活性药物的 3 种及以上药物任意组合	跌倒和骨折的风险增加	避免使用 3 种或 3 种以上的中枢神经系统活性药物;尽量减少中枢神经系统活性药物的数量	1(0.41)
皮质类固醇,口服或静脉注射	非甾体抗炎药物	消化性溃疡或胃肠道出血的风险增加	避免使用;如果不能避免,应提供胃肠道保护	2(0.82)
茶碱	西咪替丁	茶碱中毒的风险增加	避免使用	3(1.23)
华法林	非甾体抗炎药物	出血风险增加	尽可能避免使用;如果一定需要使用,应密切监测出血情况	1(0.41)

表 6 肾功能不全老年心衰住院患者需避免或调整剂量的药物

药物品类	肌酐清除率 (mL/min)	原因	建议	[n(%), n=243]
依诺肝素	<30	出血风险增加	减量	2(0.82)
利伐沙班	<50	肌酐清除率<30 mL/min 患者缺乏有效性或安全性证据	非瓣膜性心房颤动:当肌酐清除率为 15~50 mL/min 时,减少剂量;如肌酐清除率<15 mL/min 时避免使用。静脉血栓栓塞治疗和预防与髋关节或膝关节置换术:如肌酐清除率<30 mL/min 时避免使用	1(0.41)
螺内酯	<30	血钾水平上升	避免使用	14(5.76)
法莫替丁	<50	心理状态变化	减量	5(2.06)
雷尼替丁	<30	心理状态变化	减量	3(1.23)

表 7 老年心衰住院患者发生 PIM 的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	OR	95%CI	P
女性	1.607	4.986	2.004~12.406	0.001
用药种类 ≥ 20 种	2.083	8.027	1.590~40.524	0.012
GFR<45[mL/(min·1.73 m ²)]	2.726	15.269	1.856~125.645	0.011

注:—表示无数据。

3 讨 论

3.1 河北省老年心衰住院患者的多种慢性病共存及多重用药情况 有文献报道,老年心衰住院患者的常见病因为高血压(57.2%)、冠心病(54.6%)、扩张型心肌病(14.7%)、瓣膜病(9.2%);合并心脑血管病的排序依次为心房颤动/心房扑动(34.1%)、脑卒中/短暂性脑缺血发作(14.8%);合并非心脑血管病的排序依次为糖尿病(29.2%)、贫血(26.7%)、慢性肾脏病(11.1%)、慢性阻塞性肺疾病(7.6%),这些慢性病的存在与进展也是导致心衰发生、发展的重要基础与诱因^[7]。本研究结果显示,老年心衰住院患者罹患疾病种类为 2~26 种,平均(10.95±5.66)种,超过 5 种的 105 例,其中合并的常见慢性病包括高血压 89 例、心

房颤动 53 例、糖尿病 32 例、冠心病 30 例、心瓣膜病 19 例、慢性阻塞性肺疾病 11 例、扩张型心肌病 5 例,与文献[2]、[8]、[9]中提及的病因及合并疾病基本一致。由于老年心衰住院患者常多种慢性病共存,所以多重用药(同时使用 ≥ 5 种药物^[10])现象也较为普遍。3 项调查结果表明,我国需药物治疗的老年人平均用药达 9.1 种;服用 3 种药物的老年人比例高达 50.00%,服用 4~6 种药物的老年人比例高达 25.00%;北京和安徽 80 岁以上老年人,多重用药比例高达 64.80%和 82.40%^[11-13]。本研究结果显示,河北地区老年多种慢性病共存心衰住院患者用药种类为 7~35 种,平均(16.30±5.50)种,多重用药比例高达 100%,高于上述文献报道,且本研究入组患者中使用药物种类超过 20 种的 33 例(24.44%)。由于老年心衰住院患者多种慢性病共存和多重用药比例很大,且老年人各器官生理功能衰退,用药后药效学及药动学较普通成年人群发生改变,会增加 PIM 的问题,更易发生药物不良事件^[11,14]。因此,如何发现并规避这些问题,需要临床医生和临床药师解决。

3.2 河北省老年心衰住院患者常见 PIM 发生情况

及用药分析 以 Beers 标准(2019 版)为代表的老年人 PIM 评估工具是规避老年多种慢性病共存多重用药患者不合理用药及药物滥用,减少或防止药物不良反应发生的重要抓手^[15]。Beers 标准(2019 版)是美国老年医学会基于新的循证医学证据对 2015 版标准的再更新^[16],是老年 PIM 评估标准的基石^[17]。本研究基于此标准,对河北省 4 家医疗机构老年心衰住院患者的用药情况进行评价,共纳入 135 例患者,其中 97 例患者发生 PIM,发生率为 71.85%,高于既往报道^[17-20]。考虑与本研究纳入人群的多种慢性病共存患者比例大、用药数目多,且高龄老人偏多及 Beers 标准(2019 版)较之前版本纳入了更多 PIM 有关。

本研究结果显示,老年心衰住院患者 PIM 按发生频率高低排序前 3 位依次的是利尿剂(37.86%)、螺内酯(5.76%)、苯二氮草类镇静催眠药物(5.76%)。利尿剂因可能加重或引起抗利尿激素分泌失调综合征或低钠血症,被 Beers 标准(2019 版)列为老年人群应慎用的药物^[5]。但心衰患者出现肾灌注和尿钠排除减少、表皮生长因子受体水平下降、水钠潴留时,利尿剂是充分促进尿钠排泄、消除水钠潴留、有效缓解心衰患者水肿和呼吸困难症状、改善患者心功能和运动耐量的最有效药物^[9]。若利尿剂用量不足,会降低心衰患者对 RAS 抑制剂的反应,也可能使 β 受体阻滞剂的使用风险增加^[8]。本研究中,有 92 例老年心衰住院患者使用过利尿剂,使用方式包括静脉、口服交替使用、不同种类利尿剂交替或联合使用。由于老年心衰住院患者使用利尿剂的比例大,用药时间长,药物种类复杂,因此,如何在保证利尿效果的同时避免出现抗利尿激素分泌失调综合征等神经内分泌异常激活、医源性电解质紊乱(低钠、低钾血症等)、肾功能障碍等情况,需要临床医生和临床药师根据患者的利尿效果(尿量、体质量、水肿及呼吸困难的改善情况)并结合血压、电解质、肾功能情况,个体化地选择利尿剂的种类和调整用量。对低钠血症的心衰患者,可选择托伐普坦利尿^[9]。

螺内酯是一种保钾利尿剂,可防止患者出现血钾紊乱,也能作为醛固酮受体拮抗剂起到防止心室重构,降低血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)类药物“醛固酮逃逸”的发生,以及降低心衰患者病死率、心血管病死率、猝死和心衰住院风险的作用^[21-22]。但螺内酯与醛固酮化学结构类似,是醛固酮的竞争性拮抗剂,它作用于远曲小管和集合管,阻断 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 和 $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ 交换,增加 Na^+ 、 Cl^- 和水的排泄,减少 K^+ 、 Mg^{2+} 、 H^+ 的排泄,增加高钾血症的发生率,尤其是对高龄、肾功能不全、糖尿病、医源性补钾或与保钾药物(如 ACEI)或其他药物(如非甾体抗炎药物)联合使用的心衰患者^[21-22]。因此,Beers 标准(2019 版)指出对

于肾功能不全(肌酐清除率 $< 30 \text{ mL/min}$)的老年患者应避免使用螺内酯^[5]。本研究中,有 14 例次肌酐清除率 $< 30 \text{ mL/min}$ 的老年心衰住院患者使用了螺内酯,血钾水平平均为 $(4.63 \pm 0.63) \text{ mmol/L}$,其中 2 例患者出现了高钾血症。因此,对于肾功能不全且联合使用 ACEI 的老年心衰患者,使用螺内酯时更应密切监测肾功能和血钾。如肌酐 $> 221 \text{ mmol/L}$ 或 $\text{GFR} < 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 、血钾 $> 5 \text{ mmol/L}$ 应停用螺内酯^[8-9]。螺内酯通常与排钾利尿剂联合使用以避免心衰患者出现高钾血症。

老年人的睡眠障碍常表现为入睡困难、睡眠表浅、早醒、多梦等。有文献报道 60 岁以上的住院老年人群中睡眠障碍的比例高达 80%^[23]。老年人睡眠障碍常使用苯二氮草类镇静催眠药物^[24],但易出现共济失调、意识模糊、认知障碍、幻觉和呼吸抑制等情况,还可能引起肌张力下降,增加跌倒、骨折等意外伤害^[25]。Beers 标准(2019 版)指出,除癫痫发作障碍、快速眼动睡眠行为障碍、苯二氮草类药物戒断、乙醇戒断、严重的广泛性焦虑障碍和围术期麻醉情况时老年患者可以使用苯二氮草类药物,其他情况建议避免使用苯二氮草类和非苯二氮草类药物^[5]。国内相关指南不同于 Beers 标准(2019 版),老年睡眠障碍的药物治疗推荐了非苯二氮草类(右佐匹克隆、佐匹克隆、唑吡坦、扎来普隆)、褪黑素受体激动剂(雷美替胺、阿戈美拉汀)、食欲素受体拮抗剂(苏沃雷生)和小剂量多塞平^[25]。本研究中,老年心衰住院患者苯二氮草类相关 PIM 共发现 14 例次,涉及药物包括劳拉西泮、艾司唑仑、氯硝西泮、地西泮;非苯二氮草类药物相关 PIM 共 3 例次,包括唑吡坦、右佐匹克隆。就目前河北省老年心衰住院患者镇静催眠药物使用较多的情况,临床使用时应严格把握镇静催眠药物的适应证,严禁不按照说明书用药;对于需长期使用镇静催眠药物的老年人应从最低有效剂量开始,把握按需、间断、适量的原则,并密切监护患者用药后的反应;如必须使用苯二氮草类药物,建议避免使用长半衰期药物,尽量短期应用(2~4 周)^[25]。

3.3 PIM 影响因素分析 对是否发生 PIM 进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,年龄、罹患疾病种类与 PIM 的发生无关($P > 0.05$)。不同性别 PIM 发生率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),女性是老年心衰住院患者发生 PIM 的危险因素($P < 0.05$)。不同用药种类分组 PIM 发生率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),用药种类 ≥ 20 种是老年心衰住院患者发生 PIM 的危险因素($P < 0.05$)。不同 GFR 分组 PIM 发生率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$), $\text{GFR} < 45 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 是老年心衰住院患者发生 PIM 的危险因素($P < 0.05$)。老年心衰住院患

者随着患者用药数量增多、GFR 降低, PIM 的发生风险会相应增加, 且男性较女性 PIM 发生风险低, 推测与入组女性患者应用抗焦虑、抗抑郁、抗睡眠障碍药物较多的情况有关。因此, 对于合并患有多种疾病的老年心衰住院患者应尽量减少药物使用种类、根据肝肾功能优化调整药物治疗方案, 从而减少 PIM 的发生风险, 提高患者的用药安全性。

综上所述, 河北地区多种慢性病共存老年心衰住院患者的 PIM 发生率较高, 女性、用药种类 ≥ 20 种、 $GFR < 45 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 是其发生的危险因素。基于 Beers 标准(2019 版)对河北地区多种慢性病共存老年心衰住院患者的 PIM 进行调查, 再结合各种疾病的诊疗指南, 深入分析评价多种慢性病共存老年人的 PIM 问题及其影响因素, 对发现真实存在的老年人用药风险问题、促进多种慢性病共存老年心衰住院人群的合理用药具有现实的指导意义, 也可为我国老年慢性病患者合理用药现状分析提供数据支持。

参考文献

- [1] 邹林珂, 边原, 闫峻峰, 等. 基于 2019 版 Beers 标准评价老年住院患者心血管系统疾病潜在不适当用药[J]. 中国新药与临床杂志, 2020, 39(12): 761-765.
- [2] 中华医学会老年医学分会心血管疾病学组, 老年慢性心力衰竭诊治中国专家共识编写组. 老年人慢性心力衰竭诊治中国专家共识(2021)[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(5): 550-561.
- [3] 乔岩, 王悦, 蒋晨曦, 等. 地高辛对冠心病合并心房颤动患者远期临床结果的影响[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(9): 797-805.
- [4] 王赛, 刘琛, 张兰, 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] Bythe 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American geriatrics society 2019 updated AGS beers criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults[J]. J Am Geriatr Soc, 2019, 67(4): 674-694.
- [6] O'MAHONY D, O'SULLIVAN D, BYRNE S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2[J]. Age Ageing, 2015, 44(2): 213-218.
- [7] 王华, 李莹莹, 柴珂, 等. 中国住院心力衰竭患者流行病学及治疗现状[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(11): 865-874.
- [8] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(10): 760-789.
- [9] 中国药师协会国家卫生计生委合理用药专家委员会. 《心力衰竭合理用药指南》新书在京发布[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2017, 9(3): 142.
- [10] 李莹, 钱玉英, 李耘, 等. 老年人多重用药及评价工具的研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2021, 20(3): 229-232.
- [11] 中国毒理学会临床毒理专业委员会, 中国老年保健医学研究会老年内分泌与代谢病分会. 老年人多重用药安全管理专家共识[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(9): 705-717.
- [12] 刘森, 李嘉琦, 吕宪玉, 等. ≥ 80 岁老年人多重用药现状及影响因素分析[J]. 中国公共卫生, 2017, 33(3): 412-414.
- [13] 唐杨琛, 顾颖颖, 靳松, 等. 80 岁以上老年人多重用药的临床观察[J]. 中国临床保健杂志, 2018, 21(2): 156-159.
- [14] 黄静, 蔡娟娟, 吴伦. 老年内分泌疾病患者的潜在不适当用药及影响因素分析[J]. 中国医院药学杂志, 2023, 43(4): 431-435.
- [15] 迟俊婷, 牛晓丹, 阮海慧, 等. 老年人潜在不适当用药的评估工具及应用进展[J]. 护理学报, 2019, 26(23): 36-40.
- [16] 李蒙, 禹洁, 蓝高爽, 等. 依据 Beers 标准(2019 版)调查某三甲医院老年住院患者潜在不适当用药情况及分析评价[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(17): 1874-1880.
- [17] 李悦, 赵瑞, 谢诚, 等. 基于 2019 年版 Beers 标准评价我院老年住院患者潜在不适当用药[J]. 中国药理学杂志, 2020, 55(15): 1305-1309.
- [18] 徐姗姗, 宋智慧, 韩芙蓉, 等. 综合内科老年住院患者潜在不适当用药发生情况及影响因素分析[J]. 药物不良反应杂志, 2020, 22(11): 625-630.
- [19] 李燕华, 李翠红, 丁莉, 等. 基于 2019 年版 Beers 标准评价老年住院患者潜在不适当用药的价值[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2021, 20(8): 567-571.
- [20] 闫瑶, 吕顺忠, 王志, 等. 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, 2021, 40(3): 320-324.
- [21] 周晓辉, 吴清华, 邱博, 等. 1 例阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征相关难治性高血压患者降压治疗的药学服务[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(5): 669-674.
- [22] 田立. 大剂量螺内酯对充血性心力衰竭患者电解质、肌酐及心功能影响的研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2007.
- [23] 廖春霞, 马红梅, 张倩, 等. 综合护理干预对老年住院患者睡眠障碍影响的 Meta 分析[J]. 中国医药导报, 2016, 13(10): 158-162.
- [24] 刘飞, 陆峥. 苯二氮草类药物临床使用专家共识要点解读[J]. 世界临床药物, 2018, 39(10): 716-720.
- [25] 中华医学会神经病学分会, 睡眠障碍学组中华医学会神经病学分会. 中国成人失眠诊断与治疗指南(2017 版)[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(5): 324-335.