

老年人潜在具有临床意义的药物-药物相互作用 筛查标准的比较[△]

刘悦^{1,2*}, 李晨³, 陈孟莉^{1#} (1. 中国人民解放军总医院医疗保障中心药剂科, 北京 100853; 2. 西部战区总医院采购管理科, 成都 610083; 3. 中国人民解放军总医院医学创新研究部转化医学研究中心, 北京 100853)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)06-0749-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.06.024



摘要 目的:对包含潜在具有临床意义的药物-药物相互作用(csDDI)的国外标准进行比较研究,为我国老年人药物治疗过程中潜在csDDI的识别提供参考。方法:提取国外常见的包含老年人csDDI标准的筛查清单相关信息,对基本信息、覆盖内容、提示的相互作用风险、相互作用类型以及处置意见等进行比较。结果:共纳入5个标准,包括Beers标准、STOPP标准、NORGEp-NH标准、GheOP³S工具以及老年人潜在csDDI国际共识清单。所有标准共涉及80类csDDI,其中被5个标准覆盖的有2类,被4个标准覆盖的有2类,被3个标准覆盖的有13类,被2个标准覆盖的有12类;STOPP标准最少(6条),但与其他标准的重复率最高(100%);国际共识清单中潜在csDDI覆盖最广(66条)。结论:老年人潜在csDDI筛查标准的内容有所异同,目前尚缺乏适宜我国老年人群药物治疗过程中潜在csDDI的筛查标准以及实际csDDI发生的相关研究,丰富相关研究能为我国老年人临床合理用药提供更多依据。

关键词 药物-药物相互作用;老年人;合理用药

Comparison of Criteria for Potentially Clinically Significant Drug-Drug Interaction in the Elderly[△]

LIU Yue^{1,2}, LI Chen³, CHEN Mengli¹ (1. Dept. of Pharmacy, Medical Supplies Centre, PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 2. Dept. of Procurement Management, the General Hospital of Western Theater Command, Chengdu 610083, China; 3. Translational Medicine Center, Dept. of Medical Innovation Research, PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To compare foreign criteria of potentially clinically significant drug-drug interaction (csDDI), so as to provide reference for the identification of potential csDDI during drug therapy for the elderly in China. **METHODS:** Relevant information of common screening lists containing csDDI criteria for the elderly in foreign countries was extracted and compared with basic information, coverage content, interaction risk, interaction type and disposal suggestions. **RESULTS:** A total of five criteria were enrolled, including the Beers criteria, STOPP criteria, NORGEp-NH criteria, GheOP³S tool and the international consensus list of potential csDDI in the elderly. All criteria covered a total of 80 categories of csDDI, of which 2 categories were covered by 5 criteria, 2 categories were covered by 4 criteria, 13 categories were covered by 3 criteria, and 12 categories were covered by 2 criteria. The items' number of STOPP criteria was the least (6 items), yet the repetition rate was the highest (100%). International consensus list had the most comprehensive coverage (66 items). **CONCLUSIONS:** There are some similarities and differences in these five potential csDDIs criteria for the elderly. Currently, there is a lack of criteria for potential csDDIs in the drug treatment for the elderly in China and the study of actual csDDIs. Enriching relevant studies can provide more evidence for China's rational drug use among the elderly.

KEYWORDS Drug-drug interaction; Elderly; Rational drug use

药物-药物相互作用(drug-drug interaction, DDI)普遍存在

于药物之间,可大致分为药动学和药效学2类^[1]。DDI普遍存在于药物间且结局差别大,其中一些具有临床意义的DDI会增加药品不良反应(ADR)的发生频率及严重程度、增加治疗失败风险、导致不良的临床结局,是临床合理用药和上市药物警戒中关注的重点^[2-5]。因此,识别和避免潜在具有临床意义的DDI(csDDI)对于减少老年患者治疗过程中的ADR十分

△ 基金项目:国家重点研发计划课题(No. 2020YFC2005005)

* 主管药师。研究方向:临床药学、老年合理用药。E-mail: yueliu531@163.com

通信作者:博士,研究员。研究方向:临床药学。E-mail: hellolily301en@126.com

必要。老年人多病共存、多药共用状态常见,外加药动学和药效学的年龄相关变化的影响,使得 DDI 在该人群中更加普遍。不同研究中老年人 DDI 患病率差异较大,老年住院患者 DDI 患病率在 8.34%~100%^[6];社区老年人群 DDI 患病率为 9%~100%^[7-11]。上述差异一方面是由于研究背景和人群的不同,另一方面是因为定义 DDI 的方法及范围不同引起的。目前,临床工作中筛查老年人潜在的不适当用药(PIM)标准被普遍使用,如 Beers 标准^[12]、STOPP/START 标准^[13]等,这些标准中有些包含了 csDDI 的相关内容。2021 年发布了一份专门针对老年人 csDDI 的国际共识清单^[14]。目前尚无针对国外筛查标准的对比研究,本研究旨在对 5 种包含 csDDI 的筛查标准进行比较,为我国老年人药物治疗过程中 csDDI 的判断提供思路。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集在合理用药研究中外较常见的涉及老年人 csDDI 筛查标准的相关共识,对有关内容进行翻译整理,数据提取由 2 名药师完成,经第 3 人(中级职称药学专业人员)完成数据复核,意见不一致时进行讨论或征求第三方专家意见。

1.2 方法

对不同标准的基本情况(开发方法、适用年龄、csDDI 数量及包含内容)进行比较,不同标准间条目的重叠情况以重叠条目占总条目的百分比(%)表示,对多个标准同时涉及的 csDDI 具体内容进行比较分析。

2 结果

2.1 标准纳入及其基本情况

共纳入 5 个与老年人 csDDI 相关的标准清单,其中包括 4 个 PIM 标准,即 Beers 标准(2019 版)^[12]、STOPP 标准(第 2 版)^[13]、NORGE-P-NH 标准^[15]和 GheOP³S 工具^[16],以及《老年人具有临床意义的药物相互作用国际共识清单》(以下简称:国际共识清单)^[14]。(1)美国老年医学会 Beers 标准,于 1991 年首次发表,是针对所有门诊、急诊和机构化护理环境的长期照护患者的老年人(≥65 岁)PIM 标准,分别于 1997 年、2003 年、2012 年、2015 年和 2019 年进行了更新,是美国最重要的 PIM 筛查工具。2019 版的 Beers 标准中,第 5 部分为老年人应避免的 csDDI。(2)STOPP 标准是 2008 年由爱尔兰 Cork 大学附属医院组织 18 名老年医学专家通过德尔菲法制定的老年人处方筛查工具,于 2014 年更新了第 2 版,是在欧洲老年人群中使用和验证最多的标准。(3)NORGE-P-NH 标准是 2009 年由 Rognstad 等通过 3 轮德尔菲法编制的针对 ≥70 岁老年人的挪威养老院 PIM 评估标准,于 2015 年进行了更新。(4)GheOP³S 工具是 2015 年由比利时根特大学 Tommelein 等通过“Research and Development/University of California Los Angeles”(RAND/UCLA)方法开发的针对 ≥70 岁老年人处方社区药房筛查工具。(5)2021 年公布的国际共识清单是由 Amrys 等组织 29 名来自 8 个欧洲国家的老年病学和临床药理学专家通过德尔菲法形成的针对 ≥65 岁老年人 csDDI 清单,是第 1 份通过德尔菲法确定的老年人 csDDI 清单。5 种标准中的 csDDI 概况见表 1。

表 1 5 种标准中的 csDDI 概况

Tab 1 Overview of csDDI in the five criteria

标准	开发方法	适用年龄/岁	csDDI 条目数/条	包含内容
Beers 标准(美国,2019 年)	德尔菲法	≥65	17	相互作用风险、建议、质量和建议强度
STOPP 标准(欧洲,2014 年)	德尔菲法	≥65	6	相互作用风险
NORGE-P-NH 标准(挪威,2015 年)	德尔菲法	≥70	15	相互作用风险
GheOP ³ S 工具(欧洲,2015 年)	RAND/UCLA 法	≥70	29	处置建议
国际共识清单(欧洲,2021 年)	德尔菲法	≥65	66	相互作用类型、相互作用风险、处置建议

2.2 csDDI 筛查标准内容比较

5 个标准所包含的 csDDI 有所异同,STOPP 标准包含的 csDDI 最少(6 条),全部与其他标准有重叠,Beers 标准中有 3 条(占 17.65%)未被其标准包含,国际共识清单中有 37 条(占 56.06%)csDDI 是其特有的,各标准 csDDI 的重叠情况见表 2。所有标准共整合出 80 类 csDDI。同时包含在了 5 个标准中的 csDDI 有 2 类,分别为非甾体抗炎药(NSAID)与华法林

合用,以及同时使用 2 种或 2 种以上钾保留药物(5 个标准所覆盖的药物有差异);2 类 csDDI 被 4 个标准同时涵盖,分别为 NSAID 与皮质激素类,以及同时使用 2 种或 2 种以上抗胆碱药,见表 3。13 类 csDDI 同时被 3 个标准涵盖,12 类 csDDI 同时包含被 2 个标准涵盖,具体药物组合见图 1。同时被 2~3 个标准覆盖的 csDDI 中,最常见的相互作用风险为出血风险增加,在 15 类 csDDI 中 7 类与之相关。

表 2 5 种标准间潜在 csDDI 的重叠情况

Tab 2 Overlap of potential csDDI among the five criteria

标准	csDDI 条目数/条	与其他 n 个标准有重复的条目数/条(%)				
		n=4	n=3	n=2	n=1	n=0
Beers 标准(2019 年)	17	2(11.76)	2(11.76)	7(41.18)	3(17.65)	3(17.65)
STOPP 标准(2015 年)	6	2(33.33)	1(16.67)	3(50.00)	0(0)	0
NORGE-P-NH 标准(2015 年)	15	2(13.33)	1(6.67)	6(40.00)	2(13.33)	4(26.67)
GheOP ³ S 工具	29	3(10.34)	2(6.90)	9(31.03)	7(24.14)	8(27.59)
国际共识清单	66	3(4.55)	2(3.03)	13(19.70)	11(16.67)	37(56.06)

3 讨论

治疗需求与用药安全的平衡是老年人合理用药的关键。满足治疗需求的同时,应尽可能减少常见 ADR 的发生,并最大

程度避免严重的 ADR。从老年患者药物使用中的众多潜在 DDI 中筛查出老年人潜在的 csDDI 进行用药重整、药物剂量调整以及针对性的用药监护,是减少严重老年患者 ADR 的有效

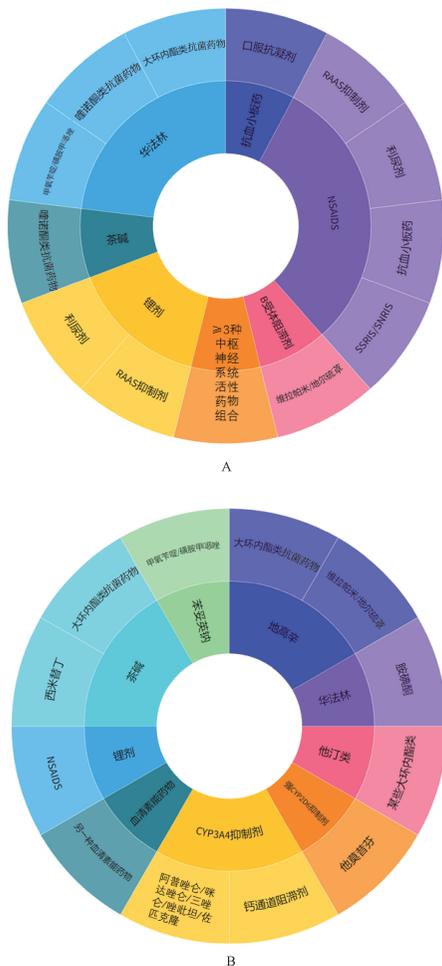
表 3 同时包含在 5 个或 4 个标准中的潜在 csDDI

Tab 3 Potential csDDIs included in 5 or 4 criteria

序号	药物/药物类		筛查标准对应组合内容 ^a					相互作用类型 ^b	相互作用风险
	药物/药物类	药物/药物类	Beers 标准	STOPP 标准	NORGEp-NH 标准	GheOP ³ S 工具	国际共识清单		
1	NSAID	华法林	√	√	√	√	√	药理学	增加出血风险
2	同时使用≥2 种钾保留药物	RAAS 抑制剂 (ACEI, ARB, 阿利吉仑) 或保钾利尿药 (阿米洛利, 氨苯蝶啶) — 另一种 RAAS 抑制剂	√	√	—	√	√	药理学	增加高钾血症风险
1	NSAID	皮质激素类	√	—	√	√	√	药理学	增加消化性溃疡、胃肠道、液体滞留风险
2	同时使用≥2 种抗胆碱药		√	√	—	√	√	药理学	增加抗胆碱能效应, 包括认知减退

注：“a”，对应组合项下，与组合内容完全相同的用√体现，不相同的列出标准中具体内容；“b”，相互作用类型为国际共识清单中的相关内容，对于未包含在国际共识清单中的组合此信息从开源 DDI 数据库 DDIner 中获得；“—”表示标准中不包含该组合；RAAS. 肾素-血管紧张素-醛固酮系统；ACEI. 血管紧张素转换酶抑制剂；ARB. 血管紧张素 II 受体阻断剂

Note: “a”, under the corresponding portfolio, those that are identical to the content of the portfolio are represented by “√”, and those that are not identical are listed as specified in the criteria; “b”, interaction types are relevant in the international consensus list, and combinations not included in the international consensus list was referenced from the open source DDI database DDIner; “—” means the combination is not included in the criteria; RAAS. renin-angiotensin-aldosterone system; ACEI. angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB. angiotensin II receptor blocker



A. 被 3 个标准覆盖; B. 被 2 个标准覆盖

A. covered by 3 criteria; B. covered by 2 criteria

图 1 被 3 个和 2 个标准覆盖的潜在 csDDI 药物组合
Fig 1 Potential csDDI drug combinations covered by 3 criteria and 2 criteria

DDI 有专门的提示,美国的药品说明书专门在首页设置“DRUG INTERACTIONS”一栏着重列出 csDDI 信息及相应用药调整,我国的药品说明书也在“药物相互作用”项下列出了药品的 DDI 相关信息^[17]。但在临床实践中使用不够便利,筛查药物可能的全部潜在 DDI 会延长医师处方决策时间,低风险 DDI 的筛查会影响医师处方效率,引起警报疲劳。电子化 DDI 数据库基于循证证据将 DDI 进行了分级,如检测灵敏度较高的商业数据库 Lexicomp[®] Drug Interactions 和 Micromedex[®]^[18-19],但付费使用妨碍了其在临床诊疗中的广泛应用。

筛查标准的识别方式虽然覆盖范围不如数据库,但其优势是高度聚焦在使用风险大于收益的治疗方案中,更易在合理用药工作中被广泛应用。本研究讨论的涉及老年人 csDDI 的 PIM 筛查标准中,Beers 标准和 STOPP 标准在我国 PIM 研究中较常被使用,在国际上使用也最为广泛;NORGEp-NH 标准和 GheOP³S 工具的使用普遍性不及前两者,但作为包含 csDDI 的标准在其适用地区范围内使用较为普遍。另外一些 PIM 标准,如 EU(7) PIM 清单^[20]、PRISCUS 清单^[21]等不包含 csDDI 的筛查。国际共识清单是国际上第 1 个老年人 csDDI 清单,最初用以论证的清单,是在各 PIM 筛查标准以及文献综述的基础上确定的,覆盖了较多其他标准中的药物组合。GheOP³S 工具和国际共识清单对 csDDI 的处置建议更加详细,突出了无法避免使用时患者教育的注意点。国际共识清单与其他筛查标准相比对药品的限定更宽泛,如华法林与氟喹诺酮类抗菌药物联合应用增加出血风险,Beers 标准只提示了氟喹诺酮类抗菌药物中的环丙沙星,NORGEp-NH 标准提示了环丙沙星和氧氟沙星,而国际共识清单则提示所有氟喹诺酮类抗菌药物;华法林与大环内酯类抗菌药物交互时,其他涉及的标准均排除了阿奇霉素,而国际共识清单则提示全部大环内酯类抗菌药物。虽然阿奇霉素有增加华法林出血风险的可能性,但由于其与红霉素和克林霉素不同,并不能抑制 CYP450 酶,且一些研究中没有发现其与华法林之间有显著的相互作用证据,笼统地将所有大环内酯类抗菌药物归类到一起进行识别,会减少临床治疗时

途径。药品说明书作为具有法律意义的药品使用指导文件,对

的选择。这也提示了国际共识清单准确性和适用性需得到进一步验证和完善。德尔菲法可以综合各领域专家的理论 and 实践经验,具有一定的可信度,也是各国建立老年人 PIM 判断标准时普遍采用的方法,在缺乏相关高等级的证据支持时可作为临床用药的依据,但对于冲突的观点,需要更多的循证证据加以支持。

药物治疗决策时需考虑药物治疗的风险及获益,尤其要注意老年人多重用药情况下潜在 csDDI 的识别处置。我国的老年人 PIM 判断标准(《中国老年人潜在不适当用药判断标准(2017 年版)》^[22])中未包含 csDDI 的筛查,国外 DDI 数据库及筛查标准在我国老年患者中的适宜性有待进一步验证。我国 2018 年发布的《老年人多重用药安全管理专家共识》^[23]重点关注了老年患者常用药物中相互作用的潜在危害及处置,2021 年发布的《高龄老年共病患者多重用药安全性管理专家共识》^[2]聚焦 80 岁以上的高龄老年共病患者中的 DDI,虽然不是通过德尔菲法形成的,但其内容较为丰富,为临床治疗决策提供了一定的参考。另外,我国老年患者的中成药使用情况也非常普遍,但有关中成药的 csDDI 研究较少。因此,开展我国老年患者用药中应重点关注的 csDDI 相关标准以及实际 csDDI 发生的相关研究,可以为我国老年人临床合理用药提供更多依据。

参考文献

- [1] MALLETT L, SPINERWINE A, HUANG A. The challenge of managing drug interactions in elderly people[J]. *Lancet*, 2007, 370(9582): 185-191.
- [2] 国家重点研发项目(2018YFC2002400)课题组,中国老年医学学会医养结合促进委员会. 高龄老年共病患者多重用药安全管理专家共识[J]. *中华保健医学杂志*, 2021, 23(5): 548-554.
- [3] MONTANÉ E, ARELLANO A L, SANZ Y, et al. Drug-related deaths in hospital inpatients; a retrospective cohort study[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(3): 542-552.
- [4] TREVISAN C, LIMONGI F, SIVIERO P, et al. Mild polypharmacy and MCI progression in older adults; the mediation effect of drug-drug interactions[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2021, 33(1): 49-56.
- [5] ROSAS-CARRASCO O, GARCÍA-PEÑA C, SÁNCHEZ-GARCÍA S, et al. The relationship between potential drug-drug interactions and mortality rate of elderly hospitalized patients[J]. *Rev Invest Clin*, 2011, 63(6): 564-573.
- [6] DE OLIVEIRA L M, DIEHL J D A C, NUNES A, et al. Prevalence of drug interactions in hospitalised elderly patients: a systematic review[J]. *Eur J Hosp Pharm*, 2021, 28(1): 4-9.
- [7] ALBERTSEN N, SOMMER T G, OLSEN T M, et al. Polypharmacy and potential drug-drug interactions among Greenland's care home residents [J]. *Ther Adv Drug Saf*, 2022, 13: 20420986221103918.
- [8] HUGHES J E, RUSSO V, WALSH C, et al. Prevalence and factors associated with potential drug-drug interactions in older community-dwelling adults: a prospective cohort study[J]. *Drugs Aging*, 2021, 38(11): 1025-1037.
- [9] HERMANN M, CARSTENS N, KVINGE L, et al. Polypharmacy

- and potential drug-drug interactions in home-dwelling older people—a cross-sectional study[J]. *J Multidiscip Healthc*, 2021, 14: 589-597.
- [10] HANLON J T, PERERA S, NEWMAN A B, et al. Potential drug-drug and drug-disease interactions in well-functioning community-dwelling older adults[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2017, 42(2): 228-233.
- [11] SÁNCHEZ-FIDALGO S, GUZMÁN-RAMOS M I, GALVÁN-BANQUERI M, et al. Prevalence of drug interactions in elderly patients with multimorbidity in primary care[J]. *Int J Clin Pharm*, 2017, 39(2): 343-353.
- [12] By the 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.
- [13] 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.
- [14] ANRYS P, PETIT A E, THEVELIN S, et al. An international consensus list of potentially clinically significant drug-drug interactions in older people[J]. *J Am Med Dir Assoc*, 2021, 22(10): 2121-2133. e24.
- [15] NYBORG G, STRAAND J, KLOVNING A, et al. The norwegian general practice-nursing home criteria (NORGE-P-NH) for potentially inappropriate medication use; a web-based Delphi study [J]. *Scand J Prim Health Care*, 2015, 33(2): 134-141.
- [16] TOMMELEIN E, PETROVIC M, SOMERS A, et al. Older patients' prescriptions screening in the community pharmacy: development of the Ghent Older People's Prescriptions community Pharmacy Screening (GheOP³S) tool[J]. *J Public Health (Oxf)*, 2016, 38(2): e158-e170.
- [17] 孙搏,付淑军,陈桂良,等. 药物相互作用研究在新药研发和审评决策中的应用[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26(10): 1095-1102.
- [18] KHESHTI R, AALIPOUR M, NAMAZI S. A comparison of five common drug-drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness[J]. *J Res Pharm Pract*, 2016, 5(4): 257-263.
- [19] MONTEITH S, GLENN T. Comparison of potential psychiatric drug interactions in six drug interaction database programs: a replication study after 2 years of updates[J]. *Hum Psychopharmacol*, 2021, 36(6): e2802.
- [20] RENOM-GUITERAS A, MEYER G, THÜRMAN P A. The EU (7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015, 71(7): 861-875.
- [21] HOLT S, SCHMIEDL S, THÜRMAN P A. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2010, 107(31-32): 543-551.
- [22] 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.
- [23] 中国老年保健医学研究会老年内分泌与代谢病分会,中国毒理学会临床毒理专业委员会. 老年人多重用药安全管理专家共识 [J]. *中国全科医学*, 2018, 21(29): 3533-3544.

(收稿日期:2022-09-20 修回日期:2023-01-16)