2021年12月 · 第1卷 · 第1期（总第1期）

IJCP

International Journal of Clinical Pharmacy

《国际临床药学杂志》中文版

主编：刘东

Affiliated with the European Society of Clinical Pharmacy

ESCP

Springer

International Journal of Clinical Pharmacy

Editor-in-Chief

Derek Stewart, Qatar University, Qatar

Associate Editors

Filipa Alves da Costa, ISCSEM, Portugal
Yolande Hanssens, Hamad Medical Corporation, Qatar
Vibhu Paudyal, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom
Shusen Sun, Western New England University, USA

Editorial Board

Lise Aagaard, Havemann, Denmark
Anna Birna Almarsdóttir, University of Copenhagen, Denmark
Wiwat Arkaravichien, Khon Kaen University, Thailand
Isabelle Arnet, Pharmazentrum, Switzerland
Parisa Aslani, University of Sydney, Australia
Paolo Baldo, National Cancer Institute, Italy
Hendrikus Boersma, University Medical Center Groningen, The Netherlands
Ian Boyd, Milton, Australia
Carolyn Coulter, Dunedin Hospital, New Zealand
Peter Dieleman, University of Antwerp, Belgium
Parastou Donyai, University of Reading, UK
Greg Duncan, Monash University, Australia
Roel Fijn, Alrijne Healthcare Group, Leiden, The Netherlands
Linda Gore Martin, University of Wyoming, USA
Andy Gray, University of KwaZulu-Natal, South Africa
Anas Hamad, Hamad Medical Corporation, Qatar
Georg Hempel, Universitat Münster, Germany
Martin Henman, Trinity College Dublin, Ireland
Nejc Horvat, University of Ljubljana, Slovenia
Carmel Hughes, Queen's University Belfast, Northern Ireland
Chris Jay, Wellington, New Zealand
Frieder Keller, Universitatsklinikum Ulm, Germany
Imran Khudair, Hamad Medical Corporation, Qatar
Michelle King, Griffith University, Australia
Hannelore Kreckel, Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH, Germany
Linda Lim, Brunei Darussalam
Angela Lupattelli, University of Oslo, Norway
Louise Mallet, Université de Montréal, Canada
Wandikayi Matowe, American University of the Caribbean School of Medicine, Sint Maarten
Giancarlo Nadin, Catholic University of the Sacred Heart, Italy
Adriano Max Reis, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil
Kati Sepponen, University of Eastern Finland, Finland
Win Winit-Watjana, International Medical University, Malaysia

Editorial Address

Journals Editorial Office, International Journal of Clinical Pharmacy, P.O. Box 990, 3300 AZ Dordrecht, The Netherlands.

Aims and Scope

The aim of the International Journal of Clinical Pharmacy is to provide a medium for the publication of articles in the broad field of clinical pharmacy and related subjects. The editors therefore welcome original contributions on the above-mentioned fields and especially on the following:

- Development, implementation and evaluation of clinical pharmacy services
- Efficacy, effectiveness, efficiency and safety of medicines and related medical devices
- Adherence
- Applied pharmacogenomics, pharmacogenetics and personalized medicine
- Clinical pharmacy and medicines related policy and guideline developments
- Clinical pharmacy related education, training and professional development
- Informatics and automation
- Information on medicines and related medical devices
- Medication management
- Pharmaceutical care
- Pharmaceutical public health
- Pharmacoeconomics
- Pharmacoepidemiology
- Pharmacotherapy
- Pharmacovigilance
- Related research methodologies and methods

Copyright Information

For Authors

As soon as an article is accepted for publication, authors will be requested to assign copyright of the article (or to grant exclusive publication and dissemination rights) to the publisher (respective the owner if other than Springer Nature). This will ensure the widest possible protection and dissemination of information under copyright laws.

More information about copyright regulations for this journal is available at www.springer.com/11096

For Readers

While the advice and information in this journal is believed to be true and accurate at the date of its publication, neither the authors, the editors, nor the publisher can accept any legal responsibility for any errors or omissions that may have been made. The publisher makes no warranty, express or implied, with respect to the material contained herein.

All articles published in this journal are protected by copyright, which covers the exclusive rights to reproduce and distribute the article (e.g., as offprints), as well as all translation rights. No material published in this journal may be reproduced photographically or stored on microfilm, in electronic data bases, on video disks, etc., without first obtaining written permission from the publisher (respective the copyright owner if other than Springer Nature). The use of general descriptive names, trade names, trademarks, etc., in this publication, even if not specifically identified, does not imply that these names are not protected by the relevant laws and regulations.

Springer Nature has partnered with Copyright Clearance Center's RightsLink service to offer a variety of options for reusing Springer Nature content. For permission to reuse our content please locate the material that you wish to use on link.springer.com or on springerimages.com and click on the permissions link or go to copyright.com and enter the title of the publication that you wish to use. For assistance in placing a permission request, Copyright Clearance Center can be contacted directly via phone: +1-855-239-3415, fax: +1-978-646-8600 or e-mail: info@copyright.com.

© Springer Nature Switzerland AG 2021

Editorial Team Members of Chinese Edition

IJCP 中文版

主编

刘　东

顾问（按姓氏笔划排序）

汤　韧　　杜　光　　吴方健　　张　玉　　陈东生

编委（按姓氏笔划排序）

丁玉峰　王文清　王　卓　王海峰　王婧雯　毛精华　卞晓岚　文爱东　方建国　邓艾平
左笑丛　师少军　吕永宁　朱建国　伍俊妍　刘小玲　刘丽宏　刘茂柏　刘焕龙　刘　辉
刘　韶　孙树森　孙洲亮　孙福生　李国辉　李德秀　肖洪涛　吴东方　吴金虎　吴胜林
吴新荣　何　文　宋红萍　张　健　张毕奎　张　伟　张伶俐　张明伟　张　波　张　弼
张带荣　张晓坚　陈万生　陈征宇　武新安　林　阳　罗　灿　周本宏　郑志华　郑　恒
封卫毅　封宇飞　赵青威　赵荣生　侯锐钢　姜　玲　徐　珽　郭玉金　黄品芳　梁淑红
葛卫红　董　梅　童荣生　游一中　赖伟华　蔡本志　肇丽梅　缪丽燕　颜　苗　戴　助
戴海斌　魏　理

青年编委（按姓氏笔划排序）

卜书红　马培志　王启斌　王晓义　王　涛　王景浩　叶晓芬　史　琛　付　伟　边　原
朱　蕾　任秀华　刘焕龙　刘　维　刘　韬　汤　莹　阮君山　孙旭群　孙明辉　贡雪芃
苏　娜　李朵璐　李志宏　李志玲　李　丽　李　明　李朋梅　李　草　李　娟　李　琴
李　景　杨　丽　杨建华　杨　勇　杨　珺　杨盛力　杨颖达　吴东媛　吴　玥　吴　晖
吴　峰　何　艳　余恒毅　邹　海　汪　震　宋燕青　张文周　张文婷　张　扬　张　丽
张程亮　陈　力　陈文倩　陈永刚　陈成群　陈思怡　陈　莹　陈晓宇　陈　倩　陈　婧
范　捷　林玮玮　罗　平　周伯庭　周　颖　赵振营　赵　彬　赵　燕　荆凡波　胡　松
饶跃峰　宫　建　秦　侃　桂　玲　贾素洁　钱　妍　徐　萍　奚　炜　郭洁茹　郭　珩
黄　欣　曹　力　韩　勇　程　岩　程　虹　游如旭　雷永芳　黎小妍

学术秘书

汤　莹

目录 | TABLE OF CONTENTS

COMMENTARY

中国癌痛管理现状和药师作用

Cancer pain management and the roles of pharmacists in China

Chengliang Zhang, Jian Xiao, Zaoqin Yu, Shusen Sun & Dong Liu

International Journal of Clinical Pharmacy volume 43, pages383-385 (2021) **01**

SHORT RESEARCH REPORT

中国某老年病房药物相关问题的特点及药师干预

Characteristics of drug-related problems and pharmacists' interventions in a geriatric unit in China

Zhuo Ma, Shusen Sun, Caixia Zhang, Xiangzhi Yuan, Qing Chen, Jinling Wu, Xiaojuan Wang & Lihong Liu

International Journal of Clinical Pharmacy volume 43, pages270-274 (2021) **04**

2型糖尿病患者药物治疗的复杂性、社会心理和行为方面的评估

Assessment of the complexity of drug therapy and psychosocial and behavioral aspects in people living with type 2 diabetes mellitus

Waleska Jaclyn Freitas Nunes de Sousa, Heloísa Carvalho de Torres, Jessica Caroline dos Santos, Laura Barbosa Nunes, Ilka Afonso Reis & Maria Auxiliadora Parreiras Martins

International Journal of Clinical Pharmacy volume 43, pages743-747 (2021) **09**

RESEARCH ARTICLE

一项在澳大利亚昆士兰开展的长达22年的阿片类药物应用剂量、剂型和社会经济状况相关的人群研究

Pharmaceutical opioids utilisation by dose, formulation, and socioeconomic status in Queensland, Australia: a population study over 22 years

Adeleke D. Adewumi, Joemer C. Maravilla, Rosa Alati, Samantha A. Hollingworth, Xuelei Hu, Bill Loveday & Jason P. Connor

International Journal of Clinical Pharmacy volume 43, pages328-339 (2021) **14**

慢性疼痛和高风险用药人群或药物滥用人群中缩短缓释阿片类药物给药间隔的情况分析

Exploring the use of extended release opioids at shortened dosing intervals in people with chronic pain and high risk medication or substance use

Laura Murphy, Bruna Brands, Daniel Grant, Andrew Smith, Maria Zhang & Beth Ann Sproule

International Journal of Clinical Pharmacy volume 43, pages404-410 (2021) **26**

药师干预对法国认知行为科的临床、经济和组织影响

Clinical, economic, and organizational impact of pharmacists' interventions in a cognitive-behavioral unit in France

Teddy Novais, Fanny Maldonado, Maxime Grail, Pierre Krolak-Salmon & Christelle Mouchoux

International Journal of Clinical Pharmacy volume 43, pages613-620 (2021) **33**

REVIEW ARTICLE

中医药治疗新型冠状病毒肺炎的疗效：叙述性综述

The therapeutic effects of traditional chinese medicine on COVID-19: a narrative review

Can Wang, Shusen Sun & Xuansheng Ding

International Journal of Clinical Pharmacy volume 43, pages35-45 (2021) **41**

亚洲人群抗高血压药物不依从性的发生率：一项系统性综述和meta分析

Prevalence of non-adherence to antihypertensive medication in Asia: a systematic review and meta-analysis

Sajid Mahmood, Zahraa Jalal, Muhammad Abdul Hadi, Tahir Mehmood Khan, M. Sayeed Haque & Kifayat Ullah Shah

International Journal of Clinical Pharmacy volume 43, pages486-501 (2021) **52**

International Journal of Clinical Pharmacy (2021) 43:383–385
https://doi.org/10.1007/s11096-021-01230-5

COMMENTARY

中国癌痛管理现状和药师作用

Chengliang Zhang[1] · Jian Xiao[2,3] · Zaoqin Yu[1] · Shusen Sun[2,3,4] · Dong Liu[1]

Received: 15 September 2020 / Accepted: 2 January 2021 / Published online: 13 January 2021
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG part of Springer Nature 2021

摘要

疼痛管理直接影响癌症治疗和患者的生活质量。本文描述了中国癌痛管理的现状，重点集中在医院创建癌痛规范化治疗示范病房，并探索为社区癌症患者成立疼痛管理药学门诊的模式。

关键词：癌痛；中国；阿片类药物；药师

本文对临床实践的影响

- 癌痛患者的最佳疼痛管理存在多重障碍；
- 我国医院有必要为住院癌症患者建立更多的癌痛规范化治疗示范病房；
- 中国需要更多的门诊来管理社区癌痛患者。

前言

国际疼痛研究协会（The International Association for the Study of Pain, IASP）将疼痛定义为“一种与实际或潜在的组织损伤相关或类似的不愉快的感官和情感体验”[1]。IASP进一步指出，疼痛是一种个人感受，可受到生理、心理和社会等因素影响[1]。这些因素可能会对癌症患者实现最佳疼痛控制造成影响。据国际癌症研究机构（the International Agency for Research on Cancer, IARC）估算，2018年新增癌症病例1700万。到2040年，预计全球新增癌症病例将增至2750万[2]。大量的癌症患者在癌症发展过程中经历疼痛[3]。大约59%的接受癌症治疗的患者、64%的晚期/转移性癌症患者和33%已完成治愈性治疗的患者均受到疼痛的影响[4,5]。据估计，2018年中国新增癌症病例430万，癌症死亡病例290万[6]。在中国的癌症患者中，41.3%到52.9%的人对止痛药反应不佳或对疼痛控制不满意。相比之下，北美和欧洲患者的这一数据平均值分别为39.1%和40.3%[7]。

疼痛未经治疗或治疗不足，以及疼痛持续期间，显著影响癌症患者的生活质量（quality of life, QoL）。多个研究表明，通过跨学科团队将药师纳入癌痛管理可以减少药物相关问题，改善服药依从性和缓解疼痛，并减少药物不良事件的发生率[7-9]。中国推进癌症疼痛管理存在较多的机遇，本文

Chengliang Zhang and Jian Xiao have contributed equally to this work and should be considered as co-first authors.

✉ Shusen Sun
ssun@wne.edu

✉ Dong Liu
ld2069@outlook.com

1 Department of Pharmacy, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

2 Department of Pharmacy, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, Hunan, China

3 The Hunan Institute of Pharmacy Practice and Clinical Research, Changsha 410008, Hunan, China

4 Department of Pharmacy Practice, College of Pharmacy and Health Sciences, Western New England University, Springfield, MA 01119, USA

旨在阐述中国癌痛管理的现状并讨论药师在癌痛管理中的作用。

中国癌症患者阿片类药物使用和疼痛管理现状

2015年和2018年的两篇研究报道分别对四川省11家公立医院的医生和湖北省7家医院的患者进行了调查以明确疼痛管理存在的问题：包括对疼痛和疼痛管理的评估不足（63.0%）、患者不愿使用阿片类药物（62.2%）、工作人员对疼痛管理的认识不足（61.4%）、患者对不良反应（56.4%）与成瘾性（48.2%）的担忧[10,11]。

为了推进癌痛管理，中国卫生部（国家卫生健康委员会的前身，国家卫生健康委员会，predecessor of the China National Health Commission, NHC）早在2011年3月就启动了癌痛规范化治疗管理（Good Pain Management, GPM）计划[12]。该计划呼吁在三年内建立150个GPM示范病房，这些GPM病房将在提高和规范疼痛管理质量方面发挥重要作用。在GPM病房，患者入院后医务人员会对其进行癌痛筛查和全面的疼痛评估，以确定患者的疼痛程度。在全面评估后，会制定一系列标准化指标，如疼痛筛查和评估，阿片滴定，疼痛护理记录和随访。为简化各项手续及方便医护人员交接，所有诊断及治疗记录均采用电子化管理。

GPM项目制定了一份评估清单指导该计划的系统实施。该清单从制度层面（10分）和部门层面（90分）评估规范化疼痛管理的执行情况。药学（15分）方面，检查表评价了药师参与患者监护（4分）和处方管理（11分）的结构和流程。在GPM病房，临床药师通过向医生提供药物审核和药物信息，对患者进行癌痛和阿片类药物宣教，并评估患者的治疗反应，为癌症疼痛患者提供直接的药学服务。患者宣教的目的是改变患者对阿片类镇痛药的态度，提高用药依从性，以达到最佳的疼痛控制。药师在处理复杂的难治性疼痛患者中发挥着至关重要的作用。例如，2012年，中国武汉同济医院在GPM病房内成立了疼痛疑难病例会诊中心。该中心通过加强多学科会诊和用药管理，重点治疗GPM病房收治的顽固性疼痛患者。

截至2016年初，全国医院共有836个GPM示范病房，远远超过GPM项目最初规划的150个病房，凸显了GPM计划的成功。其中，国家级认证病房67个，省级认证病房769个。GPM计划已经建立了统一、高标准的癌症病房疼痛管理规范，并提高了癌症患者的生活质量。

中国癌症疼痛管理的标准化

国家卫生健康委于2018年发布并更新了《癌症疼痛诊疗规范》（以下简称《NHC标准》）[13]。NHC标准旨在规范医务人员对癌症疼痛的临床诊断、治疗和研究行为，积极改善癌症患者的生活质量。NHC标准包括以下4个部分：（1）癌痛的病因、机制及分类；（2）癌痛评估；（3）癌痛治疗；（4）对患者及家属进行咨询和随访。癌痛治疗部分提出了5项基本的药物治疗原则：首选口服给药；采用三步“阶梯”法治疗癌痛（使用阿片类药物治疗中、重度癌痛）；按时给药；设计个体化给药方案并注意具体的细节。

2019年，中国抗癌协会联合中华医学会疼痛学分会发布《癌性爆发痛（BTcP）专家共识》[14]。该共识用于指导BTcP的诊断和治疗，包含以下几个部分:（1）癌性爆发痛的定义及诊断标准；（2）癌性爆发痛的分类；（3）癌性爆发痛的评估；（4）癌性爆发痛治疗原则；（5）癌性爆发痛药物治疗；（6）癌性爆发痛的微创介入治疗；（7）阿片类药物用于癌性爆发痛解救的风险评估及管理。

社区患者癌痛管理的探讨

最近，中国的医院为社区癌症患者探索多学科门诊。例如，湖南省长沙市中南大学湘雅医院和湖北省武汉市同济医院为肿瘤患者成立的医师-药师慢性疼痛管理联合门诊。该门诊为癌症患者在住院时、出院时和出院后提供全面的疼痛管理。对于出院的患者，医务人员通过上门就诊和互联网/社交媒体进行随访来处理患者的疼痛[15]。近年来，中国各地都建立了类似的癌痛门诊。这些癌痛门诊通常由专门从事疼痛控制的医生和药师管理，通过定期上门就诊或电话/网络来管理

居住在社区内的患者。

癌痛患者对使用手机应用程序进行癌痛药物治疗管理给予了很高的期望[16]。福建医科大学协和医院开发了一个手机应用程序（Pain Guard），为出院的癌症患者提供持续的治疗信息和反馈。该应用程序的患者界面由九个模块组成：自我评价、提醒、报告、记录、实时用药咨询、舒缓音乐治疗、用药教育（患者教育模块）、团队专家介绍等[17]。一项随机对照研究探讨了Pain Guard在癌痛管理中的效果，实验分为两组，Pain Guard试验组和对照组。结果表明，应用Pain Guard程序可有效改善患者的服药依从性和生活质量。此外，Pain Guard程序的应用可减少癌性爆发痛的频率和药物不良反应的发生率。因此证明Pain Guard对出院癌症疼痛患者的疼痛管理是有效的，可操作性强，且易被患者接受[17]。

总结

在医院建立GPM示范病房和药学门诊，将显著提高癌症患者的疼痛管理实践水平。因此，应该进一步增加这些示范病房和门诊的数量。截至2017年底，全国共有公立和民营医院31056家。然而，实行GMP模式的医院病房和药学门诊数量相对较少，尤其是药学门诊。药学服务费的设立应该会激励更多的医院建立这样的药学门诊，而规范化药学门诊将提高癌痛患者的监护质量。

翻译：张程亮（华中科技大学同济医学院附属同济医院）；魏娟（十堰市人民医院）；余早勤（华中科技大学同济医学院附属同济医院）

审校：张带荣（华中科技大学同济医学院附属同济医院）

Funding None

Conflicts of interest All authors declare that they have no conflicts of interest.

参考文献

1. IASP announces revised definition of pain. https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=10475. Accessed 29 Nov 2020.
2. Global cancer facts & figures. American Cancer Society. https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/global.html. Accessed 29 Nov 2020.
3. Van den Beuken-van Everdingen M, De Rijke J, Kessels A, Schouten H, Van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. Ann Oncol. 2007;18(9):1437–49.
4. Portenoy RK, Ahmed E. Principles of opioid use in cancer pain. J Clin Oncol. 2014;32:1662–70.
5. Kwon JH. Overcoming barriers in cancer pain management. J Clin Oncol. 2014;32:1727–33.
6. Feng R, Zong Y, Cao S, Xu R. Current cancer situation in China: good or bad news from the 2018 Global Cancer Statistics? Cancer Commun. 2019;39:22.
7. Liu J, Wang C, Chen X, Luo J, Xie J, Li S. Evaluation of pharmacist interventions as part of a multidisciplinary cancer pain management team in a Chinese academic medical center. J Am Pharm Assoc. 2020;60(1):76–80.
8. Edwards Z, Ziegler L, Craigs C, Blenkinsopp A, Bennett M. Pharmacist educational interventions for cancer pain management: a systematic review and meta-analysis. Int J Pharm Pract. 2019;37(4):336–45.
9. Chen J, Lu XY, Wang WJ, Shen B, Ye Y, Jiang H, et al. Impact of a clinical pharmacist-led guidance team on cancer pain therapy in China: a prospective multicenter cohort study. J Pain Symptom Manage. 2014;48:500–9.
10. Zhang Q, Yu C, Feng S, Yao W, Shi H, Zhao Y. Physicians' practice, attitude toward, and knowledge of pain management in China. Pain Med. 2015;16(11):2195–203.
11. Shangguan X, Yu Z, Ji L, Chen Y, Wu H, Huang R, et al. Cognition and sociodemographic determinants for effective pain control in patients with cancer pain: a cross-sectional survey in China. Curr Med Sci. 2020;40(2):249–56.
12. Yu S, Wang J, Huang Y, Hu B, Wang K, Li P, et al. Managing pain in patients with cancer: the Chinese good management experience. J Glob Oncol. 2016;3(5):583–95.
13. The National Health Commission. http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3593/201809/6725a91b9e424691b5c9e8ee6df1fad8.shtml. Accessed 29 Nov 2020.
14. Expert Consensus on Breakthrough Cancer Pain (BTcP). http://html.rhhz.net/ZGZLLC/html/2019-6-1.htm. Accessed 9 Sept 2020.
15. Zhang L, Huang Y, Huang X, Liu K, Yu Y, Sun S. Ambulatory care pharmacy practice in China: status and future efforts. Int J Clin Pharm. 2020;42(2):321–5.
16. Chen Y, Shangguan X, Chen Y, Liu D, Xu S, Zhang C. A survey of patients with the cancer pain on their demand on mobile application program of medication management. Chin Hosp Pharm J. 2019;39(6):636–40.
17. Yang J, Weng L, Chen Z, Cai H, Lin X, Hu Z, et al. Development and testing of a mobile app for pain management among cancer patients discharged from hospital treatment: randomized controlled trial. JMIR Mhealth Uhealth. 2019;7(5):e12542.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

International Journal of Clinical Pharmacy (2021) 43:270–274
https://doi.org/10.1007/s11096-020-01128-8

SHORT RESEARCH REPORT

中国某老年病房药物相关问题的特点及药师干预

Zhuo Ma[1] · Shusen Sun[2] · Caixia Zhang[1,3] · Xiangzhi Yuan[4] · Qing Chen[4] · Jinling Wu[4] · Xiaojuan Wang[4] · Lihong Liu[1]

Received: 12 May 2020 / Accepted: 17 August 2020 / Published online: 29 August 2020
© Springer Nature Switzerland AG 2020

摘要

背景：中国老年住院患者药物相关问题的特点以及临床药学服务对老年病房的影响缺乏相关数据。**目的：**根据欧洲药学服务网分类系统描述老年住院患者药物相关问题的性质，并识别其关联性。**方法：**药师回顾了中国北京某三级医院老年病房过去12个月的药物相关问题和干预措施。根据欧洲药学服务网分类系统对药物相关问题进行分类。采用多因素logistic回归分析确定药物相关问题的影响因素。主要研究潜在药物相关问题的原因、建议的干预措施和危险因素。**结果：**药师一共记录了184例老年患者的335项可能的药物相关问题及其干预措施。其中，34.5%的患者至少存在一个药物相关问题，最常见的问题类型是治疗疗效问题，而药物选择是造成药物相关问题的主要原因。最常见的干预措施是启用某药，接受率为91.9%。药物相关问题的影响因素为处方药数量、查尔森共病指数和住院时间（$P<0.05$）。**结论：**老年住院患者普遍存在药物相关问题，临床药学服务是优化老年住院患者药物治疗的必要条件。

关键词：中国 • 临床药师 • 药物相关问题 • 老年人 • 药学服务 • 欧洲药学服务网分类系统

对实践的影响

- 用药数量、查尔森共病指数和住院时间可能是药物相关问题的重要影响因素。
- 老年病房的临床药学服务有助于发现和解决药物相关问题，这将扩大药师在医院药学服务中的作用。
- 当前，中国迫切需要跨学科老年医学团队中的老年病学专家和药师进行先进的合作，以优化药物治疗。

前言

中国老龄化人口的迅速增长给政府和卫生系统带来了巨大的负担。老年患者多病共存、肝肾功能不全和多重用药（服

Electronic supplementary material The online version of this article (https://doi.org/10.1007/s11096-020-01128-8) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Xiaojuan Wang
xjwang730715@sina.com

✉ Lihong Liu
liulihong@bjcyh.com

[1] Pharmacy Department of Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

[2] College of Pharmacy and Health Sciences, Western New England University, Springfield, MA 01119, USA

[3] Civil Aviation General Hospital Pharmaceutical Preparation Section, Beijing 100123, China

[4] Department of Geriatric Medicine, Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

用五种或五种以上药物）[1]的现象普遍存在。因此，他们可能会出现更多的药物相关问题（drug-related problems, DRPs）。欧洲药学服务网（The Pharmaceutical Care Network Europe, PCNE）将DRP定义为“涉及药物治疗的实际或潜在干扰预期健康结果的事件或情况”[2]。一些国家的研究表明，临床药师参与到患者的护理中，可以减少DRPs的发生，降低其相关费用[3]。中国的临床药学服务直到2005年国家卫生部发布了一系列关于临床药师的文件之后才开始发展。由于临床药师参与老年照护的时间较晚，我国医院关于老年患者DRPs的性质、危险因素及临床药师干预的信息有限。我们需要进行更多的研究来体现药师的价值，进一步完善我国的药学服务体系。

研究目的

本研究的主要目的是根据PCNE-DRP分类系统对老年住院患者DRPs的发生率和特点进行识别和分类。次要目的是确定DRPs的危险因素。

伦理审查

医院伦理委员会批准本研究豁免知情同意。

方法

背景

本项回顾性研究于2018年1月至12月在首都医科大学附属北京朝阳医院（国内拥有1900张床位的三级教学医院）开展。纳入标准为年龄≥65岁的收治于老年病房的患者。患者每次住院过程中可能会经历不同的DRPs，因此在研究期间多次住院的患者每次住院都会被纳入研究。药师在日常工作中为老年病房患者提供药学服务，包括开展药物重整和用药分析，进行用药教育和咨询服务，并提供处方支持。

数据收集

医院拥有结合临床决策支持（clinical decision support, CDS）的电子处方系统（computerized physician order entry, CPOE），以便医生开具处方和药师审核处方。药师还参考了治疗指南、药物信息数据库和筛查工具，如STOPP（Screening Tool of Older Persons' Prescriptions，老年人不适当处方筛查工具）和START（Screening Tool to Alert to Right Treatment，老年人处方遗漏筛查工具），用于识别DRPs[4]。药师在每天查房期间与老年病学专家讨论干预措施，并在24小时内跟进，以评估接受和执行情况。

药师将DRP相关数据录入数据收集表，并且按照PCNE-DRP分类系统V8.03[2]对其进行分类。与DRPs相关的药物则根据WHO制定的解剖学治疗学及化学（Anatomic Therapeutic Chemical, ATC）分类系统[5]进行分类。从电子病历中提取患者的资料，包括年龄、性别、主要诊断、共病、处方药数量、住院时间以及估算的肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate, eGFR）。共病采用查尔森共病指数（Charlson Comorbidity Index, CCI）进行量化。DRPs的评估由两位药师完成，再由第三位药师和一位老年病学专家进行确认。

统计学分析

研究数据采用K-S检验符合正态分布。连续变量分析采用*t*检验。分类变量的组间比较采用卡方检验。可能影响DRPs的危险因素采用logistic回归分析。*P*值<0.05为差异有统计学意义。所有的分析均使用SPSS（版本23.0）完成。

结果

本研究共纳入474例患者，包含533次住院（41例患者在研究期间不止一次住院）。我们分析了533次住院患者的数据，平均年龄为81.0±8.5岁，其中56.5%（301/474）为男性。处方药数量的中位数为10种（范围8~13种）。表1描述了研究人群的特征，按DRP发生情况分层。

本研究共识别到335个DRPs，平均每例患者发生0.6个DRPs。34.5%（184/533）的患者发生至少一个DRP。在发生DRPs的患者中，50.5%（93/184）发生1个，31.0%（57/184）发生2个，10.9%（20/184）发生3个，4.3%（8/184）发生4个，

表1. 患者的人口统计学资料、临床特征和DRPs发生率

特征	总数	发生DRP	未发生DRP
住院次数（%）	533	184 (34.5)	349 (65.5)
每次住院发生的DRP数量（IQR）	0 (0–1)	1 (1–2)	
年龄，岁（均数±SD）	81.0±8.5	82.1±8.2	80.5±8.5*
性别			
男性（%）	301 (56.5)	99 (32.9)	202 (67.1)
女性（%）	232 (43.5)	85 (36.6)	147 (63.4)
CCI（IQR）	4 (3–5)	4 (3–6)	3 (2–5)*
处方药数量（IQR）	10 (8–13)	11 (9–14)	8 (6-11)*
住院时间（IQR）	7 (5-9)	7 (5–10)	6 (4–7)

* $P<0.05$

CCI，查尔森共病指数；IQR，四分位间距；SD，标准差

3.3%（6/184）发生5个或5个以上DRPs。如表2所示，DRP的主要分类为治疗效果P1（45.4%；152/335），其次为治疗安全性P2（42.4%；142/335）。在“治疗效果P1”大类中，“未经治疗的症状或体征P1.3”是主要亚类，其次是“药物治疗效果不佳P1.2”和“药物治疗无效P1.1”。发生DRPs的主要原因为药物选择C1（74.5%；251/335）和剂量选择C3（17.6%；59/335）。在“药物选择C1”大类中，“尽管存在适应证，但未给予药物治疗或药物治疗不彻底C1.6”是主要亚类，其次是“不适当的药物（指南推荐，但存在其他禁忌）C1.2”。本研究的DRPs共涉及135种不同的药物，排名前5位的是“全身应用的抗菌药物”（14.8%）、“抗血栓药”（9.2%）、“抗痛风药”（7.0%）、“糖尿病用药”（6.7%）和“降血脂药物”（5.9%）。

药师向医生提出了319项干预措施（表2），最常建议的干预措施是开始用药（27.5%；92/335），其次是更换药物种类（26.9%；90/335）、暂停或停用药物（24.5%；82/335）、调整用药剂量（11.9%；40/335）、改变药物用法（6.6%；22/335）和改变药物剂型（2.7%；9/335）。START标准可以对潜在的处方遗漏进行进一步分类。如附录1所示，黄嘌呤氧化酶抑制剂、维生素D和钙补充剂是最常见的处方遗漏。医生接受了91.9%（308/319）的干预措施，90.7%的干预措施被完全执行（4项干预措施患者未执行）。将表1中的所有变量代入logistic回归模型，分析它们与DRPs之间的关系。DRPs的发生与用药数量（OR 1.119，95%CI 1.056~1.185，$P<0.001$）、住院时间（OR 1.086，95%CI 1.014~1.162，$P=0.018$）、CCI（OR 1.126，95%CI 1.015~1.249，$P=0.025$）呈正相关（附录2）。

讨论

据我们所知，这是第一项使用PCNE分类系统描述中国大型医院老年患者DRPs性质的研究。DRPs在老年患者中很常见，发生率约为35%。治疗疗效问题是老年患者DRPs的主要类型，药物选择是造成DRPs的主要原因。这些研究结果凸显了加强老年病房药学服务的必要性。

同样是使用PCNE分类系统，本研究中发生DRPs的患者比例（34.5%）低于埃塞俄比亚对收治于内科和外科病房≥60岁的老年患者进行的研究（82%）[3]，也低于印度对收治于内科病房的老年患者进行的研究（83.4%）[6]。这两个国家的老年患者药学服务起步较晚。报告和分类的方法学、种族因素和药物模式可能是导致上述几项研究DRP发生率不同的原因[7]。在本研究中，治疗效果是一个重要的DRP分类。剂量选择和药物选择是DRPs发生的主要原因，占比92%以上。这些发现与埃塞俄比亚的研究结果相似，后者也使用PCNE-DRP分类系统进行直接比较[3]。

临床药师对DRPs进行识别和表征后，提出干预措施。药师建议的干预措施中，启用某药治疗的占比超过25%。如果患者没有接受相关疾病治疗指南推荐的药物规范治疗，就可能发生DRPs。例如，我们发现许多患者没有坚持服用必须的治疗药物，如用于冠心病二级预防的抗血小板药物。《城乡

表2. 根据PCNE V8.03识别的DRP分类

编码	详细分类	N（%）
问题（共335例）		
P1	治疗效果	152（45.4）
P1.1	药物治疗无效	11（3.3）
P1.2	药物治疗效果不佳	66（19.7）
P1.3	未经治疗的症状或体征	75（22.4）
P2	治疗安全性	142（42.4）
P2.1	（可能）发生药物不良事件	142（42.4）
P3	其他	41（12.2）
P3.1	治疗成本-效益问题	12（3.58）
P3.2	不必要的药物治疗	29（8.66）
原因（共335例）		
C1	药物选择	251（74.5）
C1.1	不适当的药物（指南/处方集不推荐）	16（4.8）
C1.2	不适当的药物（指南推荐，但存在其他禁忌）	89（26.6）
C1.3	无用药指征	16（4.8）
C1.4	药物与药物、药物与草药、药物与膳食补充剂配伍不当	16（4.8）
C1.5	不适当的重复用药或有效成分相同	4（1.2）
C1.6	尽管有适应证，但未给予药物治疗或药物治疗不彻底	110（32.8）
C2	药物剂型	13（3.9）
C2.1	不适当的药物剂型（对该患者而言）	13（3.9）
C3	剂量选择	59（17.6）
C3.1	药物剂量过低	14（4.2）
C3.2	药物剂量过高	16（4.8）
C3.3	给药频次不足	12（3.6）
C3.4	给药频次过多	9（2.7）
C3.5	剂量计时说明错误，不清晰或缺失	8（2.4）
C4	治疗疗程	12（3.6）
C4.2	疗程过长	12（3.6）
计划干预（共335例）		
I1	医生层面	335
I1.2	医生向药师咨询干预方案	6（1.8）
I1.3	药师向医生建议干预方案	319（95.2）
I1.4	药师与医生讨论干预方案	10（3.0）
I3	药物层面	335
I3.1	更换药物种类	90（26.9）
I3.2	调整用药剂量	40（11.9）
I3.3	改变药物剂型	9（2.7）
I3.4	改变药物用法	22（6.6）
I3.5	暂停或停用药物	82（24.5）
I3.6	开始用药	92（27.5）
干预的接受		
A1	干预被接受	308（91.9）
A1.1	接受干预并完全执行	304（90.7）
A1.3	接受干预但未执行	4（1.2）
A2	干预未被接受	27（8.1）
A2.2	未接受干预：不赞同	14（4.2）
A2.3	未接受干预：其他原因（详细说明）	13（3.9）

PCNE，欧洲药学服务网；DRP，药物相关问题

流行病学前瞻性研究》报告显示，心血管疾病患者服用抗血小板药物的比例较低（25.3%），且随着国家经济水平的下降而降低[8]。对这些预防性药物的重要性缺乏认识以及担心药物不良反应是患者未坚持服药的可能原因。START标准的应用和临床药师在患者收治入病房时进行的常规药物重整，有助于发现未经治疗的适应证和处方遗漏的问题。例如，START标准制定了50个新的筛查点，排名前三的药物类别是黄嘌呤氧化酶抑制剂、维生素D和钙补充剂、抗血小板药物。

本研究的多因素分析结果显示，用药数量、住院时间、CCI是DRPs的独立危险因素。埃塞俄比亚和印度的研究也表明，多重用药是DRPs的一个危险因素[3,6]。减少处方量是降低老年患者用药数量的一种策略[9]。

临床药学的定义是提供以患者为中心的药学服务，其目标是最大限度地提高药物疗效和减少药物危害。然而，在许多亚洲国家，药师主要从事药品调剂工作，他们在药学服务方面特有的专长无法得到充分发挥。近年来，我院药师积极开展药学服务工作。本研究中，医生对临床药师推荐的干预措施接受率高达91.9%。另一项关于中国医院DRPs的研究也表明，医生对药师推荐的干预措施接受率超过90%[10]。高接受率体现出药师和医生之间的高度信任，凸显了临床药师在我国医院治疗团队中的作用。希望我们的分析结果能鼓励更多的医院扩大临床药学服务，以提高药物疗效并减少药物危害。

我们的研究有以下局限性：1）这项研究是在中国一家医院的老年病房进行的,研究结果也许无法代表其他医院和群体的情况；2）我们没有评估DRPs的解决状态（干预的结果），如成本节约和生活质量,这还需要进一步的研究。

结论

本项研究表明，药物相关问题在中国医院的老年病房中是很常见的。本研究不仅首次对我国老年住院患者的DRPs进行分类，还体现了临床药学服务在老年患者护理中的价值。

翻译：徐萍（中南大学湘雅二医院）黄淑婷（中南大学湘雅二医院）

审校：孙福生（ 青岛市市立医院）

Acknowledgements We would like to thank Department of Geriatric Medicine, Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing in which the study was carried out.

Funding None.

Conflicts of Interest None.

参考文献

1. Mizokami F, Koide Y, Noro T, Furuta K. Polypharmacy with common diseases in hospitalized elderly patients. Am J Geriatr Pharmacother. 2012;10(2):123–8.
2. Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE). The PCNE classification V 8.03. https://www.pcne.org/upload/files/318_PCNE_classification_V8-03.pdf. Accessed 12, May 2020.
3. Hailu BY, Berhe DF, Gudina EK, Gidey K, Getachew M. Drug related problems in admitted geriatric patients: the impact of clinical pharmacist interventions. BMC Geriatr. 2020;20(1):13.
4. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing. 2015;44(2):213–8.
5. WHO. ATC/DDD Index 2020. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed 12, May 2020.
6. Ramanath K, Nedumballi S. Assessment of medication-related problems in geriatric patients of a rural tertiary care hospital. J Young Pharm JYP. 2012;4(4):273.
7. Qiu C, Meng L, Wang N, Chen Y, Yang X, Wang J, et al. Identify and categorize drug-related problems in hospitalized surgical patients in China. Int J Clin Pharm. 2019;41(1):13–7.
8. Yusuf S, Islam S, Chow CK, Rangarajan S, Dagenais G, Diaz R, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. Lancet. 2011;378(9798):1231–43.
9. Jansen J, Naganathan V, Carter SM, McLachlan AJ, Nickel B, Irwig L, et al. Too much medicine in older people? Deprescribing through shared decision making. BMJ. 2016;353:i2893.
10. Li Q, Qu HJ, Lv D, Yeh MK, Sun S, Li L, et al. Drug-related problems among hospitalized patients with COPD in mainland China. Int J Clin Pharm. 2019;41(6):1507–15.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

International Journal of Clinical Pharmacy (2021) 43:743–747
https://doi.org/10.1007/s11096-020-01183-1

SHORT RESEARCH REPORT

2型糖尿病患者药物治疗的复杂性、社会心理和行为方面的评估

Waleska Jaclyn Freitas Nunes de Sousa[1,2] · Heloísa Carvalho de Torres[3] · Jessica Caroline dos Santos[3] · Laura Barbosa Nunes[3] · Ilka Afonso Reis[4] · Maria Auxiliadora Parreiras Martins[1,2,5]

Received: 14 June 2020 / Accepted: 21 October 2020 / Published online: 30 October 2020
© Springer Nature Switzerland AG 2020

摘要

背景：2型糖尿病是世界范围内的一个公共卫生问题。药物治疗的复杂性和行为方面是疾病管理的重要因素。**目的：**探讨2型糖尿病患者的药物治疗的复杂性、态度、赋权和自我护理。**方法：**2018年在巴西8个公共初级保健机构招募2型糖尿病患者进行观察性描述性研究。我们采用了有效的评测工具去评估：采用用药方案复杂指数去评估药物治疗的复杂性，采用糖尿病态度问卷、糖尿病赋权量表-短表和糖尿病护理自我管理来描述行为特点。**结果：**119例受试者的中位年龄为64岁（第一四分位数57.0；第三四分位数71.0），以女性为主（68.1%）。我们发现，在药物治疗复杂性较高的组中，态度（87.9%）和自我护理（84.8%）问卷得分较低，但赋权（81.8%）问卷得分较高。**结论：**药物治疗的复杂性较高集中表现为在态度和自我护理方面得分较低，但在赋权方面表现出较高得分。以上方面对于药物治疗复杂性较高的2型糖尿病患者的影响仍有待进一步的研究。

关键词：对健康的态度 • 糖尿病 • 药物治疗 • 赋权 • 自我护理

对实践的影响

- 药物治疗的复杂性较高可能会增加2型糖尿病（T2DM）患者不良事件的发生风险。
- 积极的态度和健康的生活习惯可能会增强2型糖尿病患者参与自我护理和治疗目标的实现。
- 本研究中，药物治疗的复杂性较高集中表现在态度和自我护理管理得分较低，而赋权得分较高。
- 临床药学干预可能有助于改善患者对药物治疗的行为态度和提高多专业团队提供的护理质量。
- 需要进一步的研究来评估2型糖尿病患者的社会心理和行为方面与药物治疗结果之间的相关性。

✉ Maria Auxiliadora Parreiras Martins
auxiliadorapmartins@hotmail.com

1 Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

2 Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

3 Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

4 Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil

5 Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, Av. Antônio Carlos, 6627, Campus Pampulha, Belo Horizonte, CEP 31270-901, Brazil

前言

糖尿病是全球的一个公共卫生问题，2019年糖尿病患者有4.63亿人，预计2045年将达到7亿人。2型糖尿病（type 2 diabetes mellitus, T2DM）的患病率高于1型糖尿病糖尿病（type 1 diabetes

mellitus, T1DM），约占糖尿病患者的90%[1]。2型糖尿病的患病率随着年龄的增长而增加，患者往往有多种危险因素和伴随的疾病，需要多药联合治疗[2]。由此可能需要复杂的给药方案，包括药物剂型、给药频率和给药途径以及服用说明[3]。药物治疗的复杂性较高可能会增加用药错误的风险，并要求患者掌握特定的行为和技能从而遵循医疗专业人士的指示[2]。

2型糖尿病患者的自我护理对于实现治疗目标至关重要。因此，应该鼓励患者采取积极的态度，这对自我护理的坚持具有潜在的促进作用，并且让患者有能力记住服用相应的处方药物[4]。赋权策略可有助于发展患者自身态度和相应技能，以促进生活方式的改变，并改善自我护理[5]。在为2型糖尿病患者提供帮助时，这些因素经常没有被注意到。给药方案复杂的2型糖尿病患者的社会心理和行为方面尚未被描述。

研究目的

根据药物治疗的复杂性和对该2型糖尿病的社会心理（态度）以及行为（赋权和自我护理）方面，对在巴西初级保健机构接受救治的2型糖尿病患者的特征进行分析。

伦理学审批

该研究项目得到了米纳斯吉拉斯州联邦大学研究伦理委员会的批准（CAAE78,699,517.9.0000.5149;RBR-5d26k2）。所有受试者签署了知情同意书。

研究方法

本研究是一项描述性观察性研究，受试者来自巴西东南部贝洛奥里藏特的8个公共初级保健单位。纳入标准为：≥18岁的成人，男女不限，诊断为2型糖尿病，口服抗糖尿病药物和/或胰岛素。对初级保健单位的临床病历进行了筛选，以确定在预约医疗服务之前邀请潜在的研究受试者。研究变量包括社会人口统计学（年龄、性别、受教育程度、月收入和婚姻状况）、社会心理（态度）和行为（赋权和自我护理）方面、临床和药物治疗数据（自2型糖尿病诊断以来的时间、长期使用的药物数量、给药方案和胰岛素使用情况）。多重用药被认为是使用≥5种药物。数据采集通过访谈和病历审查进行。非处方药（Over-the-counter, OTC）或其他不是医生开具的药物未收集在内。

采用药物治疗方案复杂指数（the Medication Regimen Complexity Index, MRCI）评估药物治疗的复杂性。在梅尔基奥尔、科雷尔和费尔南德斯使用独立样本进行的一项研究中，该量表已被翻译成巴西葡萄牙语并且被验证过[3]。它有三个部分（A、B、C），分别为药物剂型、给药剂量频率和“额外信息”。根据A、B、C的结果最终进行评分并分析。

经过验证的社会心理和行为方面的有效问卷由受试者自己回答。糖尿病态度问卷（The Diabetes Attitudes Questionnaire, ATT-19）用来评估T2DM患者的情绪和心理[6]。糖尿病态度问卷由19个客观的问题组成，包含五个二选一的选项，分值从1~5分。最终评分为19~95分，结果>70分为对糖尿病持有积极态度。

糖尿病赋权量表-短表（The Diabetes Empowerment Scale-Short Form, DES-SF）由8个问题组成，每题得分1~5分，最终得分为总分值除以8。糖尿病低赋权（1.0~2.3分）、中赋权（2.4~3.7分）或高赋权（3.8~5.0分）[7]。糖尿病护理自我管理（The Diabetes Mellitus Care Self-Management, ESM）评估自我护理实践，包括8个问题，最高得分8分。评分≥5分表示对糖尿病的自我护理行为变化[8]。

数据描述包括绝对和相对频率、集中趋势和变异性。定量变量描述包括中位数，第一四分位数（quartile 1, Q1）和第三四分位数（quartile 3, Q3）。我们使用Q1和Q3确定药物治疗复杂性的截点。根据一项关于老年人药物治疗复杂性的研究，我们将结果分为复杂性低（值<Q1），中（值≥Q1和<Q3）和高（值≥Q3）[9]。使用 SPSS（the Statistical Package for the Social Sciences）21进行数据分析。

研究结果

总体而言，328例2型糖尿病患者被邀请参与研究，119例

在处方中提供了完整的数据，以确定药物治疗的复杂性。我们发现，中位数年龄为64岁（Q1 57.0；Q3 71.0），女性占比（81；68.1%）。大多数受试者已婚（67；56.3%），小学毕业（41；34.5%），月收入199.64至399.30美 元（89；54.8%）。2型糖尿病病史≥10年约占一半（58；48.7%）。长期用药数量的中位数为5（Q1 5.0；Q3 6.0），大多数受试者接受多药治疗（65；54.6%），未使用胰岛素者（84；70.6%）（表1）。

我们发现药物治疗的复杂性为Q1=9.0和Q3=19.0。因此，评分≤9.0、9.0~19.0和≥19.0分别表示复杂性低、中、高。在药物治疗复杂性较高组中，尽管DES-SF得分高（27；81.8%），但多重用药患者比例较高（33；100%），ATT-19（29；87.9%）和ESM（28；84.8%）得分较低。复杂性居中组中态度的变化趋势相似（36；72.0%）。复杂性较低的患者得分较好，提示对2型糖尿病持积极态度。所有复杂性级别的受试者中，大部分赋权评分这一项都较高；但在复杂性较高组中更为明显（27；81.8%）。需要指出的是，我们发现在所有复杂性级别的受试者中，自我护理的得分都很低。

讨论

在这项研究中，我们描述了在巴西公共卫生系统的初级保健环境中接受治疗的2型糖尿病患者的药物治疗复杂性、患者态度、赋权和自我护理。药物治疗的复杂性是随着使用药物数量的增加而增加[3,9]，所有药物治疗复杂性高的患者都在接受多药治疗。在2型糖尿病患者中，药物治疗的复杂性高表现为态度（ATT-19）和自我护理管理（ESM）的得分低，而赋权得分（DES-SF）较高。

已有研究表明社会心理和行为影响患者自我护理水平[4,5]。出乎意料的是，赋权水平高并没有反映到到态度和自我护理得分高上。药物治疗复杂性较高需要2型糖尿病患者的自我意识和参与来处理处方药物。赋权应该对药物治疗产生积极的行为，以实现治疗目标。然而，药物治疗的复杂性较高可能会减少发展精准行为的激励。不良的社会心理和行为方面可能导致更差的药物依从性、血糖控制程度和患者参与2型糖尿病自我护理[4,5]，导致临床并发症并继而导致药物治疗方案变化。加入了新的处方药物或调整了给药方案，可能会导致药物治疗的复杂性继续增加，进一步使患者自我护理减弱，并在2型糖尿病的管理中产生一个负面的恶性循环。仍需要进一步的研究来评估2型糖尿病的社会心理和行为方面与药物治疗结果之间的相关性。

由医疗保健专业人员开发的糖尿病教育项目可以促进T2DM患者的态度、自我护理和赋权的改善[8]。Aquino等人[10]在巴西进行了一项干预研究，该研究对药师实施的赋权策略的效果进行了前后评估。他们的研究结果显示，2型糖尿病患者糖化血红蛋白（P=0.02）显著降低，自我效能、自我护理以及与2型糖尿病相关的痛苦的评分均显著改善（P<0.01）。

药师向2型糖尿病患者提供的帮助及其与多专业团队的互动可以帮助确保药物治疗的有效性和安全性[2]。这在药物治疗复杂性较高患者中尤其重要，因为需要考虑到用药错误风险、剂量缺失和对给药方案了解不足。在这种情况下，可能需要更多的注意和干预措施，以简化给药方案，以避免用药错误。特别是使用胰岛素的患者应额外注意，因为它是一种高危药物。减少2型糖尿病患者用药错误，能够减少临床并发症并有助于减轻医疗保健系统负担，提高患者的生存质量。

据我们所知，这是第一个根据药物治疗的复杂性，评估2型糖尿病患者的社会心理（态度）和行为（赋权和自我护理）方面的研究。本研究也有一定局限性，本研究没有将评估药物治疗的复杂性设为主要终点，因此，可能有其他相关变量或社会心理和行为方面尚未被评估，这可能影响数据解读。处方中缺失的信息可能低估了药物治疗的复杂性评分。例如，大多数处方中并没有描述胰岛素给药所需的指导，这可能干扰MRCI中的C部分的评分。最后，用于测量药物治疗复杂性的截点是异质性的，需要对2型糖尿病的临床结果进行验证。

结论

该研究中大多数2型糖尿病患者表现出中度或较高的药物治疗复杂性。临床药师的干预措施有助于改善涉及复杂给药方案的2型糖尿病患者的临床结局。药物治疗的高复杂性集中

表1. 2型糖尿病患者的描述性数据及其社会心理和行为特征

	药物治疗的复杂性			
社会人口统计学数据	低（n=36）	中（n=50）	高（n=33）	总计（n=119）
年龄，中位数，（Q1;Q3）	60.5 (53.2; 68.0)	66.0 (60.7; 74.0)	64.0 (57.0; 71. 0)	64.0 (57.0; 71.0)
女性，n（%）	20 (55.6)	36 (72.0)	25 (75.8)	81 (68.1)
婚姻状况，n（%）				
已婚	18 (50.0)	27 (54.0)	22 (66.7)	67 (56.3)
分开	1 (2.8)	–	–	1 (0.8)
离婚	3 (8.3)	5 (10.0)	1 (3.0)	9 (7.6)
丧偶	5 (13.9)	8 (16.0)	8 (24.2)	21 (17.6)
单身	9 (25.0)	10 (20.0)	2 (6.1)	21 (17.6)
受教育水平，n（%）				
未受过教育	2 (5.6)	5 (10.0)	2 (6.1)	9 (7.6)
小学肄业	5 (13.9)	12 (24.0)	8 (24.2)	25 (21.0)
小学	12 (33.3)	13 (26.0)	16 (48.5)	41 (34.5)
中学	14 (38.9)	17 (34.0)	5 (15.2)	36 (30.2)
≥中学	3 (8.3)	1 (2.0)	2 (6.1)	6 (5.0)
不知道/未回答	–	–	–	2 (1.7)
月收入（美元）*，n（%）				
无收入/依赖他人	2 (5.6)	–	–	2 (1.7)
<199.64	2 (5.6)	3 (6.0)	2 (6.1)	7 (5.9)
199.64-399.30	29 (80.6)	36 (72.0)	24 (72.7)	89 (74.8)
399.31-598.96	2 (5.6)	6 (12.0)	2 (6.1)	10 (8.4)
598.97-798.61	1 (2.8)	1 (2.0)	3 (9.1)	5 (4.2)
>798.61	–	1 (2.0)	–	1 (0.8)
不知道/未回答	–	3 (6.0)	2 (6.1)	5 (4.2)
临床和药物治疗数据				
自2型糖尿病诊断以来的时间间，n（%）				
≤5年	11 (30.6)	9 (18.0)	4 (12.1)	24 (20.2)
5-10年	11 (30.6)	17 (34.0)	7 (21.2)	35 (29.4)
≥10年	13 (36.1)	23 (46.0)	22 (66.7)	58 (48.7)
不知道/未回答	1 (2.8)	1 (2.0)	–	2 (1.7)
正在使用的药物，中位数（Q1;Q3）	2.0 (2.0; 3.0)	5.0 (4.0; 6.0)	7.0 (6.0; 8.0)	5.0 (3.0; 6.0)
多药治疗，n（%）				
是	–	32 (64.0)	33 (100.0)	65 (54.6)
否	36 (100.0)	18 (36.0)	–	54 (45.4)
胰岛素使用情况，n（%）				
不使用	33 (91.7)	40 (80.0)	11 (33.3)	84 (70.6)
一种	3 (8.3)	9 (18.0)	13 (39.4)	25 (21.0)
两种	–	1 (2.0)	9 (27.3)	10 (8.4)
行为数据				
ATT-19得分 n，（%）				
低	8 (22.2)	36 (72.0)	29 (87.9)	93 (78.2)
高	28 (77.8)	14 (28.0)	4 (12.1)	26 (21.8)
DES-SF得分，n（%）				
中	10 (27.8)	12 (24.0)	6 (18.2)	28 (23.5)
高	26 (72.2)	38 (76.0)	27 (81.8)	91 (76.5)
ESM得分，n（%）				
低	31 (86.1)	40 (80.0)	28 (84.8)	99 (83.2)
高	5 (13.9)	10 (20.0)	5 (15.2)	20 (16.8)

T2DM，2型糖尿病：Q1，第一四分位数；Q3，第三四分位数；ATT-19，糖尿病态度问卷；DES-SF，糖尿病赋权量表；ESM，糖尿病护理自我管理

* 货币转换：1.00美元=R$5.23巴西雷亚尔（2020年4月16日汇率）

体现在态度（ATT-19）和自我管理（ESM）的评分较低，而赋权分数（DES-SF）较高。仍需要进一步的研究来评估药物治疗复杂性较高的2型糖尿病患者的社会心理和行为特点。

翻译：李草（ 首都医科大学附属北京天坛医院）

审校：姜玲（安徽省立医院）；孙璐（安徽省立医院）

Acknowledgements This study was financed in part by the Coordination of Improvement of Higher Education Personnel—Brazil (CAPES, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior)—Finance Code 001. This study received administrative support from the Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde: Infectologia e Medicina Tropical and Programa de Pós-graduação em Enfermagem of the Universidade Federal de Minas Gerais. HCT is a researcher of the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico).

Funding This study was funded by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq – Grant Nos 303250/2019-4 and 432824/2016-2) and the Research Support Foundation of Minas Gerais (FAPEMIG, Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais - Process APQ-03865-16).

Conflicts of interest None of the authors had any financial or personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work.

参考文献

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Pract. 2019;157:107843. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843.
2. Mourão AOM, Ferreira WR, Martins MAP, Reis AMM, Carrillo MRG, Guimarães AG, et al. Pharmaceutical care program for type 2 diabetes patients in Brazil: A randomised controlled trial. Int J Clin Phar. 2013;35(1):79–86.
3. Melchiors AC, Correr CJ, Fernández-Llimos F. Tradução e validação para o Português do medication regimen complexity index. Arq Bras Cardiol. 2007;89(4):210–8.
4. Nanayakkara N, Pease A, Ranasinha S, Wischer N, Andrikopoulos S, Speight J, et al. Depression and diabetes distress in adults with type 2 diabetes: Results from the Australian National Diabetes Audit (ANDA) 2016. Sci Rep. 2018;8(1):1–10. https://doi.org/10.1038/s41598-018-26138-5.
5. Hernandez-Tejada MA, Campbell JA, Walker RJ, Smalls BL, Davis KS. Egede LE diabetes empowerment, medication adherence and self-care behaviors in adults with type 2 diabetes. Diabetes Technol Ther. 2012;14(7):630–4.
6. de Torres HC, Hortale VA, Schall VT. Validação dos questionários de conhecimento (DKN-A) e atitude (ATT-19) de diabetes mellitus. Rev Saude Publica. 2005;39(6):906–11.
7. Chaves FF, Reis IA, Pagano AS, Torres H de C. Translation, cross-cultural adaptation and validation of the diabetes empowerment Scale - short form. Rev Saude Publica. 2017;51:1–9.
8. Torres H de C, Franco LJ, Stradioto MA, Hortale VA, Schall VT. Evaluation of a diabetes education program. Rev Saude Publica. 2009;43(2):1–10.
9. Pantuzza LLN, das Ceccato MGB, Silveira MR, Pinto IVL, Reis AMM. Validation and standardization of the Brazilian version of the medication regimen complexity index for older adults in primary care. Geriatr Gerontol Int. 2018;18(6):853–9.
10. Aquino JA, Baldoni AO, Di Lorenzo Oliveira C, Cardoso CS, de Figueiredo RC, Sanches C. Pharmacotherapeutic empowerment and its effectiveness in glycemic control in patients with diabetes mellitus. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev. 2019;13(1):137–42. https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.08.002.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

International Journal of Clinical Pharmacy (2021) 43:328–339
https://doi.org/10.1007/s11096-020-01155-5

RESEARCH ARTICLE

一项在澳大利亚昆士兰开展的长达22年的阿片类药物应用剂量、剂型和社会经济状况相关的人群研究

Adeleke D. Adewumi[1,2,3] · Joemer C. Maravilla[4] · Rosa Alati[5] · Samantha A. Hollingworth[6] · Xuelei Hu[7] · Bill Loveday[8] · Jason P. Connor[2,9]

Received: 18 May 2020 / Accepted: 14 September 2020 / Published online: 23 September 2020
© Springer Nature Switzerland AG 2020

摘要

背景：阿片类药物在疼痛管理中有着至关重要的作用，随着疼痛发病率的不断增加，阿片类药物使用率也在相应上升。然而阿片类药物的处方量增加显著增加患者的死亡率。**目的：**（a）描述近22年昆士兰州阿片类药物的处方趋势；（b）考察阿片类药物剂量、剂型和社会经济地位对处方配药数量的影响。**设计：**对来自澳大利亚昆士兰州卫生部受监测药物部门的药物依赖监测系统的数据进行回顾性分析。**受试者：**从1997年1月至2018年12月，18岁以上的昆士兰居民（330万）配发了1880万张阿片类药物处方。**结果：**阿片类药物年度处方配药量从1997年的15万张增加到2018年的200多万张。阿片类药物调释制剂的年度处方配药量约是常释放制剂的三倍之多。自2013年以来，羟考酮占药物类阿片处方的60%以上。随着社会经济地位的降低，阿片类药物处方配药量有所增加，阿片类药物调释制剂对配药模式有积极的影响。高社会经济地位人群阿片类药物处方配药量（所有阿片类药物）增加最为显著（IRR=1.25，95% CI 1.25，1.26）。与常释制剂相比，调释制剂中不同剂量类别间的年度处方数量差异更大。**结论：**昆士兰州阿片类药物的配药量显著增加。阿片类药物配药量的增加与社会经济地位较低的地区之间存在正相关。

关键词：澳大利亚，剂量，阿片类，药物，处方，昆士兰，社会经济地位

Electronic supplementary material The online version of this article (https://doi.org/10.1007/s11096-020-01155-5) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Adeleke D. Adewumi
a.adewumi@uqconnect.edu.au

1 Maryborough Hospital Pharmacy, Wide Bay Hospital and Health Service, 185 Walker Street, Maryborough, QLD 4650, Australia

2 Discipline of Psychiatry, The University of Queensland, Herston, QLD 4029, Australia

3 School of Clinical Medicine - Rural Clinical School, The University of Queensland, 2-4 Medical Place, Urraween, QLD 4655, Australia

4 Institute for Social Science Research, The University of Queensland, 80 Meiers Rd, Indooroopilly, QLD 4068, Australia

5 School of Public Health, Curtin University, Kent Street, Bentley Campus, Perth, WA 6845, Australia

6 School of Pharmacy, The University of Queensland, 20 Cornwall St, Woolloongabba, QLD 4102, Australia

7 School of Information Technology and Electrical Engineering, The University of Queensland, Brisbane, QLD 4072, Australia

8 Monitored Medicines Unit, Chief Medical Officer & Healthcare Regulation Branch, Department of Health, Brisbane, QLD 4000, Australia

9 Centre for Youth Substance Abuse Research, The University of Queensland, 17 Upland Road, St. Lucia, QLD 4067, Australia

对实践的影响

• 阿片类药物配药量的增加与社会经济地位较低的地区之间存在正相关。

• 对于社会经济地位低的人群，应考虑采取临床措施，更为密切地监测其阿片类药物的反应和不良反应的风险。

• 医生应慎重开具≥100毫克/天的口服吗啡毫克当量的常释制剂处方。

引言

慢性疼痛的负担正在增加[1]。全世界约有20%的成年人患有疼痛，每年有1/10的成人被新诊断为慢性疼痛[2]。疼痛与生活质量低下有关，应予以治疗[3]。有效的疼痛管理可改善治疗结局，并降低疼痛相关的再住院风险[4,5]。阿片类药物是疼痛管理重要的组成部分，大多数的患者开具阿片类药物出于治疗目的，但1/4的患者因为慢性疼痛存在阿片类药物的使用不当[6]，1/10的患者发展为阿片类药物使用障碍[7-9]。

阿片类药物是疼痛管理的一个重要方面，随着疼痛的发病率增加，阿片类药物的使用率也在增加[10,11]。阿片类药物处方的增长率和相关的不良结局已经导致一些国家出现阿片类药物相关的公共卫生危机[12,13]。在澳大利亚，2007年至2016年期间，阿片类药物引起的意外死亡人数从由每100,000人中3.8人死亡增加到6.6人[14]。大多数阿片引起的死亡（76%）是由阿片类药物引起的，死亡者年龄多在15至64岁之间；昆士兰的死亡率在澳大利亚排名第三[14,15]。鉴于澳大利亚的预期寿命超过80岁，阿片类药物是导致寿命缩短的重要因素[16]。处方阿片类药物的可获得性的增加和更广泛的使用增加了不良反应的风险，高剂量阿片与死亡之间有着很强的相关性[17-19]。

社会经济地位是一个替代术语，它描述了一组个人特征，如出生地、成长、生活和工作的地点，是健康的重要决定因素。社会经济地位还取决于收入和资源的可用程度以及特定地理位置的政治影响[20]。已有研究关注阿片类药物使用的情况[21,22]，但基于社会经济状况（socioeconomic status, SES）更准确的识别有不良结局的地方，可能有助于官方部门更有效地分配资源。这一点很重要，因为社会经济因素是健康的关键决定因素，并影响风险[23,24]。基于社会经济分类，识别阿片类药物使用率较高的地区，将有助于制定预防阿片类药物不良事件的针对性政策。

研究目的

本研究旨在在总体水平上（1）根据澳大利亚昆士兰的地理社会经济地位，探究处方阿片类的使用趋势，（2）评估阿片类药物剂量、剂型和社会经济地位对处方配药量的影响。

伦理审查

本研究得到了皇家布里斯班和妇女医院人类研究伦理委员会HCRE/17/QRBW/669（ERM ID 38706），昆士兰大学人类研究伦理委员会（2018000623/HREC/QRBW/669）和《公共卫生法》（RD007970）的批准。

方法

研究设计

使用昆士兰卫生部监测药物单位（Monitored Medicines Unit, MMU）药物依赖系统（Drugs of Dependence system, MODDS）监测获得的数据进行基于人群的回顾性研究[25]。

人群

纳入的患者均为年龄≥18岁，并在1997年1月1日至2018年12月31日期间被处方配发阿片类药物。包括片剂、口服液和透皮贴剂等阿片类制剂。然而，丁丙诺啡片剂和舌下含服剂型（仅限于胃肠道问题和阿片依赖者）及芬太尼（获准用于姑息治疗）不予纳入。而所有阿片类药物的含片、栓剂和肠外制剂均被排除在外。阿片类药物包括丁丙诺啡、可待因、芬太尼、吗啡、氢吗啡酮、羟考酮和他喷他多。由于无法区分用于疼痛管理的制剂和用于阿片类药物替代治疗的制剂，所有美沙酮制剂均被予以排除。详细的入排标准请参见补充资料A。

数据来源

MMU负责根据昆士兰法律监管附表8药品。附表8药品根据《1996年昆士兰卫生（药品和毒物）条例》（HDPR）被称为受控药品，包括危险药品和致瘾药品，如阿片类药物（如吗啡）、中枢神经系统兴奋剂（如哌醋甲酯）和一些苯二氮卓类药物（如阿普唑仑）[25]。MMU通过适当的风险管理和监管合规战略管理人群健康风险。收集的信息包括患者身份和人口统计、药物类型、剂型和用量、处方和配药日期，以及处方医生和配药药房的详细信息。根据法律规定，昆士兰境内的所有药房必须每周向MMU报告任何附表8药物（包括私人处方）的处方情况[25]。所有门诊处方配药（包括患者）都将被收集，未收集一部分住院治疗的处方配药。在澳大利亚，许多S8类药物（包括阿片类）通过药品福利计划（Pharmaceutical Beneft Scheme, PBS）获得补贴。PBS是澳大利亚政府的一项计划，旨在为所有澳大利亚人提供更实惠的药品补贴。根据该计划，一个人只需支付一笔共同付款，而澳大利亚政府支付剩余费用[26]。

主要结局

评估的主要结局是阿片类药物处方配药量，基于每天标准化口服吗啡毫克当量（morphine milligram equivalent per day, MME/日），按社会经济地位分为五类：SES-1（非常低）、SES-2（低）、SES-3（中）、SES-4（高）和SES-5（非常高）[26]。

研究概述

我们之前使用MODDS数据来评估潜在的异常行为[26]，并确定长期（>4个月）使用处方阿片类药物的可能性[27]。在这项研究中，我们评估了昆士兰州阿片类药物处方配药量。

基于以前的研究使用澳大利亚和新西兰麻醉师学院疼痛医学系阿片类药物剂量等效转换，得出了每个处方阿片类药物的每天口服吗啡毫克当量（MME/日），并归类为<20 MME/日，20到<50 MME/日，50到<100 MME/日和100MME/日[26-29]。配发的处方阿片类药物也被分为两种剂型：调释制剂和常释制剂，其中调释制剂处方包括控释和缓释或长效阿片类制剂[26,27]。在我们的分析中：可待因仅为常释剂型，而丁丙诺啡和芬太尼仅为调释剂型。所有其他被分析的阿片类药物均有常释和控释剂型（补充材料A）。

在澳大利亚，来自澳大利亚统计局的2016年澳大利亚地区社会经济指数（Socio-Economic Indexes for Areas, SEIFA）的相对社会经济优势和劣势指数（the Index of Relative Socio-Economic Advantage and Disadvantage, IRSAD）总结了一个地区内的人们和家庭的经济和社会状况数据，包括测量相对优势和劣势[30]。它使用地区邮政编码将地理位置划分为基于社会经济指数的百分位数[26,30]。IRSAD提供一个地理位置内的人们和家庭的经济和社会环境的数据[26,30]。得分较低的地区有许多低收入家庭，或者许多人从事非技术性的工作，并且很少家庭拥有高收入，或者很少人从事技术性工作[26,30]，而得分高的地方有很多高收入的家庭，或者很多人从事技术工作，并且很少家庭拥有低收入，或者很少人从事非技术性工作[26,30]。基于我们之前的研究，使用的处方开出时患者的居住地邮编[26,27]。昆士兰州现有的百分位数被汇总成五分位数，根据地理位置给出五个社会经济地位类别[26,27]。

统计分析

基于之前的一项使用了澳大利亚药品福利计划类似数据的研究[31]，以及由于处方配药量是一个计数变量，它遵循泊松分布（补充图），因此使用泊松回归模型，对上述分类的年度处方配药量、社会经济地位和MME/日建模。与之前使用该数据库的研究一致[26,27]，变量剂型的参考类别为常释（immediate-release, IR），而SES1和<20 MME/日分别是社会经济状况和剂量变量的参考类别。*P*值<0.05被认为具有统计学意义。回归系数不使用预期计数的对数，而是以发病率比（incidence rate ratio, IRR）表示，以方便解释结果。本分析中的发病率是基于每年处方配药量。采用STATA○R 14统计软件（StataCorp LP, College Station, TX, USA）进行分析。

结果

总体

MODDS在研究期间共收集处方26,141,956张，其中符合

排除标准的有6,939,893张。此外，由于缺少出生日期和邮编信息，排除了403,121张处方，剩下18,798,942张处方进行分析。

分析显示，从1997年1月至2018年12月的22年间，昆士兰州向330万人配发了1880万张阿片类药物处方。除2001年略有减少外，阿片类药物处方配药量每年持续增加，从1997年的15万张处方增加到2018年的200多万张（表1）。1997年，该州0.83%的人口持有阿片类药物处方，到2018年，这一比例增加到6.43%。服用阿片类药物的患者数量随年龄增长而增加，在>65岁年龄组中观察到的患者数量最高[27]。

药品使用情况

2018年，羟考酮处方数量占所有阿片类药物处方配药量的百分比由1997年的35%上升到65%。2001年，在两项观察研究中，这一比例有些许下降（图1h）。吗啡的处方配药量在2004年达到最大，此后逐渐减少，其中2010年和2014年比前一年略有增加（表2）。服用丁丙诺啡、可待因、芬太尼、美沙酮和他喷他多的趋势见图1和表2。

阿片类药物调释制剂的使用

分析表明，所有阿片类药物合并处方的年处方数量调释制剂是常释制剂的三倍（表3）。分别考虑每种阿片类药物时，MODDS数据显示，与常释制剂相比，每种阿片类药物每年调释处方的数量均较高：吗啡MR IRR=4.89，95% CI 4.86，4.91，二氢吗啡酮MR IRR=3.60，95% CI 3.54，3.65和羟考酮MR IRR=1.80，95% CI 1.80，1.81（表4和补充表1-2）。

此外，阿片类药物的制剂和配药剂量之间存在相互作用。我们发现，不同剂量类别每年处方数量的差异，MR比

表1. 1997年至2018年昆士兰人口数、开具的处方数量以及人口数与开具的阿片类药物处方数量的比值

年份	昆士兰人口数[a,b]	开具的处方数量	开具处方的患者数量	处方数量与昆士兰人口数的比值	开具处方的昆士兰人口数的百分比	每100人开具的处方数量
1997	3,394,671	149,849	28,299	1:23	0.83	4
1998	3,447,725	176,745	31,411	1:20	0.91	5
1999	3,501,421	201,729	34,168	1:17	0.98	6
2000	3,561,537	208,606	34,398	1:17	0.97	6
2001	3,628,946	172,823	27,330	1:21	0.75	5
2002	3,714,798	205,333	29,768	1:18	0.80	6
2003	3,809,214	315,542	38,419	1:12	1.01	8
2004	3,900,910	372,705	43,898	1:10	1.13	10
2005	3,994,858	413,816	49,163	1:10	1.23	10
2006	4,090,908	491,203	62,565	1:8	1.53	12
2007	4,181,431	603,135	78,731	1:7	1.88	15
2008	4,219,505	723,572	93,663	1:6	2.22	17
2009	4,328,771	839,090	113,306	1:5	2.62	19
2010	4,404,744	978,279	137,174	1:5	3.11	22
2011	4,476,778	1,081,973	158,340	1:4	3.54	24
2012	4,568,687	1,244,170	187,178	1:4	4.10	27
2013	4,652,824	1,393,962	213,486	1:3	4.59	30
2014	4,719,653	1,555,075	244,045	1:3	5.17	33
2015	4,777,692	1,751,486	283,849	1:3	5.94	37
2016	4,845,152	1,895,347	301,300	1:3	6.22	39
2017	4,929,152	1,992,107	314,929	1:3	6.39	40
2018	5,012,176	2,032,201	322,307	1:3	6.43	41

[a] 信息来源于昆士兰州政府统计局官网1823~2007年昆士兰历史人口统计表副本http://www.qgso.qld.gov.au/products/tables/historical-tables-demography/index.php

[b] 信息来源于昆士兰州政府统计局官网2007年至2017年昆士兰市中心和地区（b）居民人口（a）评估报告http://www.qgso.qld.gov.au/products/tables/erp-ucl-qld/index.php

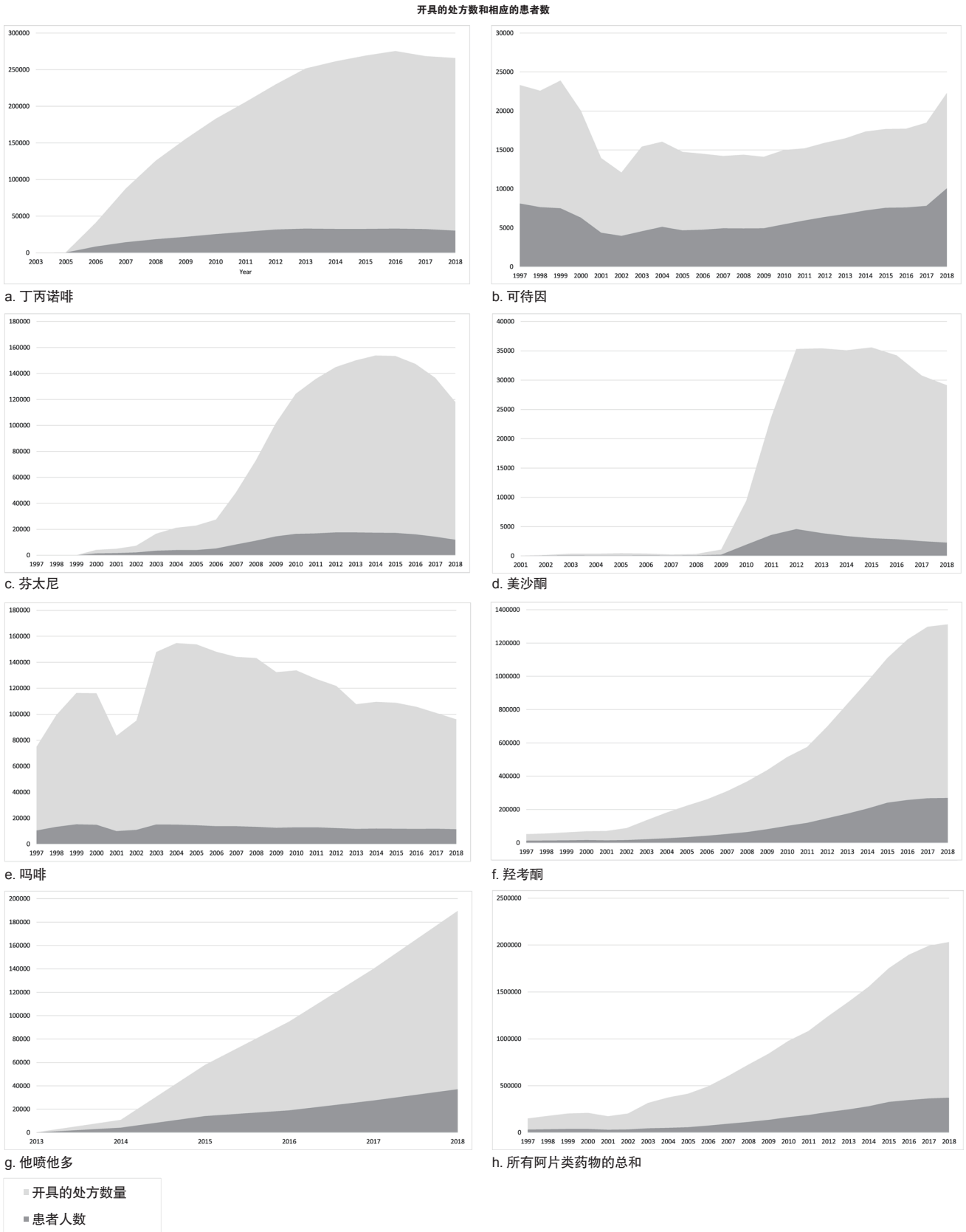

图1. 1997年至2018年开具的处方数和相应的患者数

表2. 1997~2018年昆士兰州每个阿片类药物的年度处方数量和分布情况

年份	吗啡（n）	吗啡（%）	丁丙诺啡（n）	丁丙诺啡（%）	可待因（n）	可待因（%）	芬太尼（n）	芬太尼（%）	二氢吗啡酮（n）	二氢吗啡酮（%）	羟考酮（n）	羟考酮（%）	他喷他多（n）	他喷他多（%）
1997	74,847	49.95	–	–	23,312	15.56	–	–	–	–	51,690	34.49	–	–
1998	99,303	56.18	–	–	22,588	12.78	–	–	–	–	54,854	31.04	–	–
1999	116,261	57.63	–	–	23,896	11.85	2	0.00	–	–	61,570	30.52	–	–
2000	116,035	55.62	–	–	20,042	9.61	4,086	1.96	–	–	68,679	32.92	–	–
2001	83,280	48.19	2	0.00	13,940	8.07	4,922	2.85	28	0.02	70,651	40.88	–	–
2002	98,107	47.78	0	0.00	12,085	5.89	7,223	3.52	148	0.07	87,739	42.73	–	–
2003	147,845	46.85	1	0.00	15,416	4.89	16,535	5.24	278	0.09	135,392	42.91	–	–
2004	154,751	41.52	0	0.00	16,051	4.31	20,994	5.63	303	0.08	180,551	48.44	–	–
2005	153,663	37.13	410	0.10	14,747	3.56	22,765	5.50	386	0.09	221,782	53.59	–	–
2006	147,931	30.12	40,876	8.32	14,500	2.95	27,390	5.58	334	0.07	260,126	52.96	–	–
2007	143,970	23.87	87,271	14.47	14,213	2.36	48,251	8.00	184	0.03	309,201	51.27	–	–
2008	143,200	19.79	125,496	17.34	14,365	1.99	72,983	10.09	217	0.03	367,214	50.75	–	–
2009	132,246	15.76	155,150	18.49	14,098	1.68	101,483	12.09	1,072	0.13	435,041	51.85	–	–
2010	133,574	13.65	182,640	18.67	14,977	1.53	124,198	12.70	8,996	0.92	513,501	52.49	–	–
2011	127,050	11.74	108,813	10.06	15,187	1.40	135,585	12.53	22,997	2.13	574,470	53.09	–	–
2012	121,656	9.78	229,533	18.45	15,908	1.28	144,780	11.64	34,336	2.76	684,008	54.98	–	–
2013	107,583	7.72	251,345	18.03	16,470	1.18	149,868	10.75	35,389	2.54	833,137	59.77	168	0.01
2014	109,377	7.03	261,171	16.79	17,355	1.12	153,750	9.89	35,063	2.25	967,631	62.22	10,725	0.69
2015	108,756	6.21	268,913	15.35	17,667	1.01	153,405	8.76	35,577	2.03	1,109,414	63.34	57,751	3.3
2016	105,691	5.58	275,373	14.53	17,713	0.93	147,278	7.77	34,198	1.8	1,220,267	64.38	94,819	5.00
2017	100,830	5.06	268,457	13.48	18,492	0.93	136,431	6.85	30,765	1.54	1,297,227	65.12	139,882	7.02
2018	95,930	4.72	265,710	13.08	22,286	1.1	117,880	5.8	29,098	1.43	1,311,811	64.55	189,483	9.32

n 是每年处方的数量；– 昆士兰州当年没有该药或在没有配发

% 是根据阿片类药物处方总量计算的百分比

IR更大（相互作用：与IR的<20 MME/日剂量组相比，20至<50 MME/日 IRR=10.78，95% CI 10.74，10.82；50至<100 MME/日 IRR=27.85，95% CI 27.69，28.00和≥100 MME/日 IRR=104.64，95% CI 103.68，105.61）。

根据剂量和社会经济地位分析的阿片类药物的使用情况

我们的分析表明，与社会经济地位最低的地区（SES-1）相比，阿片类药物处方配药量随着社会经济地位的提高而减少（表3）。然而，这项研究表明，阿片类药物调释制剂对配药模式（相互作用模型：SES×剂型）产生积极影响，尤其是SES-4（相互作用IRR=1.25，95% CI 1.25，1.26）和 SES-5（IRR=1.20，95% CI 1.20，1.21）（表3）。对于特定药物阿片类药物观察到了类似的模式（表4和补充表1-3）。

使用按剂量划分的社会经济地位的交互模型显示，在每个社会经济地位中，阿片类药物的处方配药量是混合的（表3）。与SES-1相比，SES-3和SES-4中阿片类药物处方配药量

表3. 所有阿片类药物合计每年处方量的综合因素，以发病率比率（IRR）和95%可信区间表示

阿片类药物的处方数	IRR	*P*值	95%可信区间
年份	1.08	<0.001	1.074-1.075
社会经济地位（SES）	参考：SES1		
SES2	0.93	<0.001	0.933-0.936
SES3	0.98	<0.001	0.981-0.984
SES4	0.89	<0.001	0.892-0.894
SES5	0.86	<0.001	0.859-0.861
剂量分类	参考：<20 MME/日		
20到<50 MME/日	0.95	<0.001	0.953-0.956
50到<100 MME/日	0.71	<0.001	0.708-0.710
>100 MME/日	0.82	<0.001	0.816-0.819
剂型	参考：常释制剂		
调释制剂	2.99	<0.001	2.988-2.995
相互作用项			
剂量类别×制剂（改良释放）			
20到<50 MME/日×MR	10.78	<0.001	10.737-10.818
50到<100 MME/日×MR	27.85	<0.001	27.691-28.000
>100 MME/日×MR	104.64	<0.001	103.682-105.605
社会经济地位（SES）×剂量类别			
SES2×20到<50 MME/日	0.98	<0.001	0.978-0.986
SES2×50到<100 MME/日	0.94	<0.001	0.940-0.948
SES2×>100 MME/日	0.95	<0.001	0.951-0.959
SES3×20到<50 MME/日	1.10	<0.001	1.101-1.109
SES3×50到<100 MME/日	1.12	<0.001	1.112-1.121
SES3×>100 MME/日	1.19	<0.001	1.187-1.197
SES4×20到<50 MME/日	1.19	<0.001	1.188-1.197
SES4×50到<100 MME/日	1.20	<0.001	1.195-1.206
SES4×>100 MME/日	1.21	<0.001	1.201-1.211
SES5×20到<50 MME/日	1.16	<0.001	1.152-1.160
SES5×50到<100 MME/日	1.03	<0.001	1.024-1.033
SES5×>100 MME/日	0.89	<0.001	0.888-0.896
社会经济地位（SES）×制剂			
SES2×MR	0.99	<0.001	0.987-0.994
SES3×MR	1.18	<0.001	1.181-1.188
SES4×MR	1.25	<0.001	1.249-1.257
SES5×MR	1.20	<0.001	1.196-1.205

MME/日=每日口服吗啡毫克当量，SES1=非常低，SES2=低，SES3=中等，SES4=高，SES5=非常高，≥=大于等于，<=小于，MR=调释制剂。

表4. 与羟考酮和吗啡每年处方数相关的综合因素，以发生率比（IRR）和95%可信区间表示

羟考酮处方数	IRR	*P*值	95%可信区间	吗啡处方数	IRR	*P*值	95%可信区间
年份	1.10	<0.001	1.103-1.103	年份	1.00	<0.001	0.998-0.998
社会经济学	参考：SES1			社会经济	参考：SES1		
地位（SES）				地位（SES）			
SES2	0.94	<0.001	0.935-0.939	SES2	0.91	<0.001	0.903-0.911
SES3	0.96	<0.001	0.960-0.964	SES3	1.01	<0.001	1.006-1.014
SES4	0.92	<0.001	0.922-0.925	SES4	0.93	<0.001	0.924-0.931
SES5	0.86	<0.001	0.854-0.857	SES5	0.82	<0.001	0.822-0.828
剂型	参考：<20 MME/日			剂型	参考：<20 MME/日		
20到<50 MME/日	0.68	<0.001	0.678-0.680	20到<50 MME/日	1.97	<0.001	1.961-1.982
50到<100 MME/日	0.53	<0.001	0.528-0.530	50到<100 MME/日	2.02	<0.001	2.014-2.034
>100 MME/日	0.44	<0.001	0.441-0.443	>100 MME/日	3.10	<0.001	3.086-3.113
剂型	参考：常释制剂			剂型	参考：常释制剂		
控释制剂	1.80	<0.001	1.799-1.805	控释制剂	4.89	<0.001	4.861-4.910
相互作用项				相互作用项			
剂量类别×剂型（调释制剂）				剂量类别×剂型（调释制剂）			
20到<50 MME/日×MR	15.74	<0.001	15.666-15.810	20到<50 MME/日×MR	1.07	<0.001	1.057-1.081
50到<100 MME/日×MR	72.04	<0.001	71.496-72.586	50到<100 MME/日×MR	1.82	<0.001	1.801-1.844
>100 MME/日×MR	180.78	<0.001	178.59-183.00	>100 MME/日×MR	13.13	<0.001	12.896-13.364
社会经济地位（SES）×剂型				社会经济地位（SES）×剂型			
SES2×20到<50 MME/日	0.98	<0.001	0.972-0.982	SES2×20到<50 MME/日	1.06	<0.001	1.049-1.080
SES2×50到<100 MME/日	0.95	<0.001	0.945-0.956	SES2×50到<100 MME/日	1.03	<0.001	1.011-1.042
SES2×>100 MME/日	0.93	<0.001	0.924-0.936	SES2×>100 MME/日	1.11	<0.001	1.097-1.129
SES3×20到<50 MME/日	1.16	<0.001	1.150-1.162	SES3×20到<50 MME/日	0.92	<0.001	0.906-0.932
SES3×50到<100 MME/日	1.14	<0.001	1.133-1.146	SES3×50到<100 MME/日	0.87	<0.001	0.861-0.886
SES3×>100 MME/日	1.14	<0.001	1.133-1.147	SES3×>100 MME/日	1.07	<0.001	1.055-1.084
SES4×20到<50 MME/日	1.35	<0.001	1.340-1.353	SES4×20到<50 MME/日	0.88	<0.001	0.870-0.894
SES4×50到<100 MME/日	1.28	<0.001	1.269-1.284	SES4×50到<100 MME/日	0.82	<0.001	0.810-0.834
SES4×>100 MME/日	1.21	<0.001	1.202-1.217	SES4×>100 MME/日	0.94	<0.001	0.929-0.955
SES5×20到<50 MME/日	1.23	<0.001	1.227-1.240	SES5×20到<50 MME/日	0.86	<0.001	0.845-0.869
SES5×50到<100 MME/日	1.08	<0.001	1.075-1.088	SES5×50到100 MME/日	0.78	<0.001	0.767-0.790
SES5×>100 MME/日	0.89	<0.001	0.883-0.895	SES5×>100 MME/日	0.78	<0.001	0.772-0.793

表4. 接上表

羟考酮处方数	IRR	*P*值	95%可信区间	吗啡处方数	IRR	*P*值	95%可信区间
社会经济地位（SES），剂型（调释制剂）				社会经济地位（SES），剂型（调释制剂）			
SES2×MR	0.99	<0.001	0.984-0.992	SES2×MR	1.01	0.203	0.996-1.020
SES3×MR	1.18	<0.001	1.171-1.180	SES3×MR	0.95	<0.001	0.936-0.958
SES4×MR	1.31	<0.001	1.308-1.318	SES4×MR	0.97	<0.001	0.954-0.977
SES5×MR	1.20	<0.001	1.194-1.204	SES5×MR	0.97	<0.001	0.958-0.982

SES=社会经济地位：SES1（非常低）、SES2（低）、SES3（中）、SES4（高）和SES5（非常高）；发生率比=IRR

随着剂量增加而增加。然而，对于SES-5中的患者，处方配药量随着阿片类药物剂量的增加而减少（表3）。当考虑SES组中每个剂量的类别时，我们的分析表明，与SES-1相比，随着SES从SES-2增加到SES-4，每个剂量类别的处方配药量也随之增加（表3）。当分析单个阿片类药物时，相互作用是相似的（表4和补充表1-3）。

讨论

昆士兰社区中有阿片类药物处方配药的人口比例从1997年的0.83%增加到2018年的6.43%。个人处方配药量占昆士兰人口的比例从1997年的二十三分之一增加到2018年的三分之一（表1）。这一趋势与美国和加拿大的调查结果一致[32,33]。阿片类药物处方的增加率与处方阿片类药物意外过量的增加率有关[34]。根据2018年的数据（表1），昆士兰的个体值为每100名居民有41张阿片类药物处方配药量，接近2017年美国的58/100，在美国与处方阿片类药物相关的死亡被宣称为“流行病”[13]。然而，应该注意的是，澳大利亚和其他司法管辖区（如美国）关于阿片类药物处方和补贴的规定各不相同，应谨慎应用因此这一结果。本研究中的数据是基于实际的处方配药量。由于药品可能被开出，但是没有配发，开具的处方数量可能会更多。

随着SES的提高，处方配药总量减少。这些发现指向了在社会经济地位较低地区的患者，阿片类药物的使用增加。这与美国的报告一致，该报告表明在社会经济地位低的人群中，由于阿片类药物的使用率更高，导致急诊就诊率和潜在寿命损失年数更高[35]。本研究发现，在所有SES地区（除外SES-5），随着剂量的增加，阿片类药物调释制剂处方配药量也在增加。经常接触低剂量阿片类药物会增加阿片类药物使用障碍的风险[3]，但是所有阿片类药物较高剂量都与剂量过量风险增加有关。包括最近一项荟萃分析在内的多项研究报告称，阿片类药物剂量的增加与意外药物过量的风险之间存在显著关联[17,18,28]。虽然在低至20 MME/日时可能发生意外药物过量，但是在剂量超过50 MME/日时可能导致死亡[28]。因此，应该考虑对这些高危个体采取政策和临床措施，包括更密切的监测反应和不良反应风险。

在研究期间，阿片类药物调试制剂处方配药总量要比常释制剂少得多。然而，调释制剂的配药量正在迅速增加，而且随着阿片类药物剂量的增加调释制剂的配药量也有显著的增加。这可能是由于调释阿片制剂的供应越来越多。例如，在1999年调释羟考酮上市之前，吗啡是唯一配发的阿片类调释制剂。芬太尼、丁丙诺啡、氢化吗啡酮和他喷他多调释制剂的处方分别在2000年、2002年、2008年和2013年才开始提供。

为了减少常释制剂的滥用和应对一些关于可待因滥用和毒性的报告[36]，自2018年2月1日起，澳大利亚所有含可待因的非处方药都被重新安排为处方药。本研究发现，仅在2018年可待因处方配药的比例比前一年有所增加，这是自1997年以来的第一次，这表明附表8可待因的使用出现了倒退。

此外，我们的数据表明，处方配药的常释制剂的剂量≥100 MME/日。这是出乎意料的，因为通常在实践中常释制剂只用于急性或突破性疼痛，而调释制剂则是主要的治疗药物。而且，IR制剂通常缺乏与某些MR制剂相关的防止滥用的特性，芬太尼等更强效的阿片类药物可能对非法转移和多

药物使用产生额外的经济价值[37]。

从2013年起，羟考酮占所有阿片类药物处方配药的至少60%，这可能解释了为什么这种药剂与意外死亡联系很广[15,38,39]。这可能是由于处方者的偏好和羟考酮常释制剂广泛使用。对MR羟考酮进行重新配制使其不容易被转移，这是研究期内发生的与羟考酮使用有关的主要监管变化。然而，当只考虑MR制剂时，只有丁丙诺啡显示随着剂量的增加配药数量减少。这可能是由于直到2014年，澳大利亚才有能够提供≥100 MME/日的丁丙诺啡贴剂。这项研究还表明，在社会经济地位较低的地区，在≥100 MME/日剂量类别，芬太尼和氢化吗啡酮等强效阿片类药物的处方配药量显著增加。这令人担忧，因为芬太尼是澳大利亚[15]和其他司法管辖区[40,41]人均死亡率（增加8.8倍）增幅最大的阿片类药物之一。鉴于人们对高剂量的强效阿片类药物制剂的偏好，监管机构可能会考虑强制强效阿片类药物的制造商将每日口服MME作为标签要求的一部分，以向处方者提供一个初步警示。

研究的优势和劣势

这项研究的一个主要优势是21年的大型数据来源。MMU同时收集在研究期间澳大利亚资助的药品补贴计划（the Pharmaceutical Benefits Scheme, PBS）和昆士兰州阿片类药物私人处方配药的数据。95%以上附表8的阿片类药物处方由MMU采集，其记录与PBS的相似数据一致[42]。除了报告阿片类药物的长期趋势以外，这是第一个研究阿片类药物、剂量、剂型和社会经济地位之间关系的研究。

尽管MODDS采集到了已经配药的处方，但是某些信息，例如出生日期和患者的邮政编码可能会缺失，进而可能会影响我们的结果，因为这些并没有包括在我们的分析之中。另一个局限性是MMU数据库没有采集临床信息，例如阿片类药物开始治疗或持续治疗的适应证、疾病/状况、诊断、疼痛强度测量或将患者和与临床结局联系起来的纵向数据。此外，该数据库没有采集附表4中的阿片类药物例如曲马多，也没有采集含有可待因或曲马多的扑热息痛制剂。数据库只收集了配药的处方，因此配药处方数量可能会少于开具的处方数量，并且处方可能被配发但是没有被消费。此外，无法区分补贴处方和私人处方。最后，阿片类药物的总体使用量可能被低估了，因为诸如含片、栓剂、肠外制剂等说明书外使用的制剂以及以及非处方药制剂都被排除在外。

结论

昆士兰州的阿片类药物处方的配发已经增加（1997年的0.83%到2018年的6.43%）。常释制剂的处方配药剂量非常高。随着社会经济地位的降低，阿片类药物处方配药总量显著增加，但是随着社会经济地位的提高，调释制剂的处方配药量也在增加。

翻译：宫建（沈阳药科大学）

审译：封卫毅（西安交通大学第一附属医院）

Funding ADA was supported by the Australian Government's Research Training Program (RTP) scholarship. JPC is the Director of the Centre for Youth Substance Abuse (CYSAR). CYSAR receives funding from the Australian Department of Health (a Government agency). Projects funded by the Department of Health are to support reduction is harm reduction, demand and supply of alcohol and drugs. CYSAR reports to an independent Advisory Board that includes university, health service and youth members. BL is the director of the Monitored Medicines Unit.The funders had no role in the design or conduct of this study, including the acquisition, analysis and interpretation of data, as well as in the preparation, review or approval of manuscript or in the decision to submit for publication. No other conflict of interest is declared by authors JCM, SAH, XH, and RA.

Conflicts of interest The authors declare that they have no additional conflict of interest.

参考文献

1. Jackson T, Thomas S, Stabile V, Han X, Shotwell M, McQueen K. Chronic pain without clear etiology in low-and middle-income countries: a narrative review. Anesth Analg. 2016;122(6):2028–39.
2. Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. BMC Public Health. 2011;11(1):770.
3. Adewumi AD, Staatz CE, Hollingworth SA, Connor JP, Alati R. Prescription opioid fatalities: examining why the healer could be the culprit. Drug Saf. 2018;41(11):1023–33. https://doi.org/10.1007/s40264-018-0687-6.
4. Bhakta HC, Marco CA. Pain management: association with patient satisfaction among emergency department patients. J Emerg Med. 2014;46(4):456–64.
5. Hernandez-Boussard T, Graham LA, Desai K, Wahl TS, Aucoin E, Richman JS, et al. The fifth vital sign postoperative pain predicts 30-day readmissions and subsequent emergency department visits. Ann Surg. 2017;266(3):516.

6. Vowles KE, McEntee ML, Julnes PS, Frohe T, Ney JP, van der Goes DN. Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. Pain. 2015;156(4):569–76.
7. Carlson RG, Nahhas RW, Martins SS, Daniulaityte R. Predictors of transition to heroin use among initially non-opioid dependent illicit pharmaceutical opioid users: a natural history study. Drug Alcohol Depend. 2016;160:127–34.
8. Cicero TJ, Ellis MS, Surratt HL, Kurtz SP. The changing face of heroin use in the United States: a retrospective analysis of the past 50 years. JAMA Psychiat. 2014;71(7):821–6.
9. Muhuri PK, Gfroerer JC, Davies MC. Associations of nonmedical pain reliever use and initiation of heroin use in the United States (CBHSQ data review). Center for Behavioral Health Statistics and Quality, SAMHSA. 2013. p. 1–17.
10. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016. JAMA. 2016;315(15):1624–45.
11. Tompkins DA, Hobelmann JG, Compton P. Providing chronic pain management in the "Fifth Vital Sign" era: historical and treatment perspectives on a modern-day medical dilemma. Drug Alcohol Depend. 2017;173(Suppl 1):S11–21. https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.12.002.
12. Belzak L, Halverson J. The opioid crisis in Canada: a national perspective. Health Promot Chronic Dis Prev Can. 2018;38(6):224–33. https://doi.org/10.24095/hpcdp.38.6.02.
13. Volkow ND, Frieden TR, Hyde PS, Cha SS. Medication-assisted therapies—tackling the opioid-overdose epidemic. N Engl J Med. 2014;370(22):2063–6. https://doi.org/10.1056/NEJMp1402780.
14. Roxburgh A, Dobbins T, Degenhardt L, Peacock A. Opioid-, amphetamine-, and cocaine-induced deaths in Australia: August 2018. Sydney: National Drug and Alcohol Research Centre; 2018.
15. Penington Institute. Australia's annual overdose report 2018. Penington Institute. 2018. http://www.penington.org.au/australias-annual-overdose-report-2018/.
16. Lopez AD, Adair T. Slower increase in life expectancy in Australia than in other high income countries: the contributions of age and cause of death. MJA. 2019;210(9):403–9.
17. Bohnert AS, Valenstein M, Bair MJ, Ganoczy D, McCarthy JF, Ilgen MA, et al. Association between opioid prescribing patterns and opioid overdose-related deaths. JAMA. 2011;305(13):1315–21.
18. Gomes T, Mamdani MM, Dhalla IA, Paterson JM, Juurlink DN. Opioid dose and drug-related mortality in patients with nonmalignant pain. JAMA Intern Med. 2011;171(7):686–91. https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.117.
19. Paulozzi LJ, Jones CM, Mack KA, Rudd RA. Vital signs: overdoses of prescription opioid pain relievers—United States, 1999–2008. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011;60(43):1487–92.
20. World Health Organization. Social determinants of health. The World Health Organization. 2020. https://www.who.int/social_determinants/sdh_definition/en/. Accessed 12 May 2020.
21. Karanges EA, Buckley NA, Brett J, Blanch B, Litchfield M, Degenhardt L, et al. Trends in opioid utilisation in Australia, 2006-2015: insights from multiple metrics. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2018;27(5):504–12.
22. Lalic S, Ilomäki J, Bell JS, Korhonen MJ, Gisev N. Prevalence and incidence of prescription opioid analgesic use in Australia. Br J Clin Pharmacol. 2019;85(1):202–15.
23. Galea S, Ahern J, Vlahov D, Coffin PO, Fuller C, Leon AC, et al. Income distribution and risk of fatal drug overdose in New York City neighborhoods. Drug Alcohol Depend. 2003;70(2):139–48. https://doi.org/10.1016/S0376-8716(02)00342-3.
24. Marshall JR, Gassner SF, Anderson CL, Cooper RJ, Lotfipour S, Chakravarthy B. Socioeconomic and geographical disparities in prescription and illicit opioid-related overdose deaths in Orange County, California, from 2010–2014. Subst Abus. 2018;40(1):1–7. https://doi.org/10.1080/08897077.2018.1442899.
25. Autralian Government. Poisons Standard October 2017. In: Department of Health TGA, editor. Woden, ACT2017.
26. Adewumi AD, Maravilla JC, Alati R, Hollingworth SA, Hu X, Loveday B, et al. Multiple opioid prescribers: a genuine quest for treatment rather than aberrant behaviour. A two-decade population-based study. Addict Behav. 2020;108:106458. https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2020.106458.
27. Adewumi AD, Maravilla JC, Alati R, Hollingworth SA, Hu X, Loveday B, et al. Duration of opioid use and association with socioeconomic status, daily dose and formulation: a two-decade population study in Queensland, Australia. Int J Clin Pharm. 2020. https://doi.org/10.1007/s11096-020-01079-0.
28. Adewumi AD, Hollingworth SA, Maravilla JC, Connor JP, Alati R. Prescribed dose of opioids and overdose: a systematic review and meta-analysis of unintentional prescription opioid overdose. CNS Drugs. 2018;32(2):101–16. https://doi.org/10.1007/s40263-018-0499-3.
29. Faculty of Pain Medicine of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists. Opioid dose equivalence. 2014. https://fpm.anzca.edu.au/documents/opioid-dose-equivalence.pdf.
30. 2033.55.001—Census of Population and Housing: Socio-Economic Indexes for Areas (SEIFA), Australia, 2016 [database on the Internet]. Australian Bureau of Statistics. 2018. https://www.abs.gov.au/AUSSTATS/abs@.nsf/DetailsPage/2033.0.55.001201 6?OpenDocument. Accessed 12 Nov 2019.
31. Roxburgh A, Hall WD, Dobbins T, Gisev N, Burns L, Pearson S, et al. Trends in heroin and pharmaceutical opioid overdose deaths in Australia. Drug Alcohol Depend. 2017;179:291–8. https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2017.07.018.
32. Curtis HJ, Croker R, Walker AJ, Richards GC, Quinlan J, Goldacre B. Opioid prescribing trends and geographical variation in England, 1998–2018: a retrospective database study. Lancet Psychiat. 2019;6(2):140–50. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30471-1.
33. Schieber LZ, Guy GP, Seth P, Young R, Mattson CL, Mikosz CA, et al. Trends and patterns of geographic variation in opioid prescribing practices by State, United States, 2006-2017. JAMA Netw Open. 2019;2(3):e190665. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.0665.
34. Centers for Disease Control and Prevention. Prescription Opioid Data. 2018. https://www.cdc.gov/drugoverdose/data/prescribing.html. Accessed 12 Nov 2019.
35. Common Ground Health. Opioid overdose rates by race/ethnicity and socioeconomic status. Common Ground Health, New York. 2019. https://www.commongroundhealth.org/opioid-overdose-rates-by-race-ethnicity-and-socioeconomic-status. Accessed 30 July 2019.
36. Roberts DM, Nielsen S. Changes for codeine. Aust Prescr. 2018;41(1):2.
37. Dowell D, Noonan RK, Houry D. Underlying factors in drug overdose deaths. JAMA. 2017;318(23):2295–6. https://doi.org/10.1001/jama.2017.15971.
38. Madadi P, Hildebrandt D, Lauwers AE, Koren G. Characteristics of opioid-users whose death was related to opioid-toxicity: a population-based study in Ontario, Canada. PLoS ONE. 2013;8(4):e60600.
39. Dhalla IA, Mamdani MM, Sivilotti ML, Kopp A, Qureshi O, Juurlink DN. Prescribing of opioid analgesics and related mortality before and after the introduction of long-acting oxycodone. CMAJ. 2009;181(12):891–6.
40. Manchikanti L, Sanapati J, Benyamin RM, Atluri S, Kaye AD, Hirsch JA. Reframing the prevention strategies of the opioid crisis: focusing on prescription opioids, fentanyl, and heroin epi-

demic. Pain Phys. 2018;21(4):309–26.
41. Dai Z, Abate MA, Smith GS, Kraner JC, Mock AR. Fentanyl and fentanyl-analog involvement in drug-related deaths. Drug Alcohol Depend. 2019;196:1–8.
42. Hollingworth SA, Symons M, Khatun M, Loveday B, Ballantyne S, Hall WD, et al. Prescribing databases can be used to monitor trends in opioid analgesic prescribing in Australia. Aust NZ J Public Health. 2013;37(2):132–8. https://doi.org/10.1111/1753-6405.12030.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

International Journal of Clinical Pharmacy (2021) 43:404–410
https://doi.org/10.1007/s11096-020-01027-y

RESEARCH ARTICLE

慢性疼痛和高风险用药人群或药物滥用人群中缩短缓释阿片类药物给药间隔的情况分析

Laura Murphy[1] · Bruna Brands[2] · Daniel Grant[3] · Andrew Smith[4] · Maria Zhang[5] · Beth Ann Sproule[6]

Received: 30 December 2019 / Accepted: 3 April 2020 / Published online: 30 September 2020
© Springer Nature Switzerland AG 2020

摘要

背景：在北美，阿片类药物的混用引起了人们对其合理使用的密切关注。尽管目前尚缺乏缓释阿片类药能够缓解慢性疼痛及改善机体功能的证据，但是为了维持稳定的药物浓度以及方便患者用药，临床常常给慢性疼痛患者开具缓释阿片类药物，据观察，缓释阿片类药物的使用间隔往往比产品专论建议的间隔短。除其它原因外，缩短给药间隔的需要与药代动力学中潜在的患者间变异性有关，关于缩短缓释阿片类药给药间隔带来的影响尚未得到系统研究。**目的：**本研究的目的是描述有慢性疼痛和阿片类药物相关危害高风险人群使用阿片类缓释制剂给药间隔缩短的特征。**设置：**本研究是在跨专业疼痛和成瘾康复诊所进行的，该诊所是加拿大多伦多成瘾和心里健康中心的一个专家流动门诊，为患有慢性疼痛并被诊断或怀疑有药物滥用的成年人提供服务。**方法：**收集2012年~2017年间完成评估患者的记录（n=210），采用回顾性横断面研究方法进行分析。主要结局指标：缓释阿片类药物缩短给药间隔使用的患者比例。**结果：**在使用缓释阿片类药物的人群中（n=78），有61%的人缩短了给药间隔。这种用法与每日吗啡当量剂量（533 mg vs 236 mg，P<0.01）、羟考酮缓释制剂的使用（50% vs 27%，P<0.01）、阿片类治疗持续时间（8.9年 vs 6.8年，P=0.03）和慢性神经性疼痛诊断（63% vs 39%，P<0.01）增加有关，然而与标准给药间隔相比，二者间疼痛强度没有明显差异。**结论：**阿片类缓释药物缩短给药间隔与每日吗啡当量剂量增加相关，从而增加了阿片类药物相关死亡的风险。在使用缓释阿片类药物的患者中，缩短给药间隔的比例增加不太可能仅仅是由于患者间个体代谢的差异。需要进一步研究以探索慢性疼痛患者的潜在驱动因素和影响。

关键词：缓释阿片类药物 • 用药风险 • 慢性疼痛 • 药物滥用

✉ Laura Murphy
laura.murphy@uhn.ca

[1] Leslie Dan Faculty of Pharmacy, University of Toronto, University Health Network, 550 University Ave., Toronto, ON M5G 2A2, Canada

[2] Health Canada, Department of Pharmacology and Toxicology, University of Toronto, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, ON, Canada

[3] Kingston Health Sciences Centre, Kingston, ON, Canada

[4] Centre for Addiction and Mental Health, Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

[5] Centre for Addiction and Mental Health, Leslie Dan Faculty of Pharmacy, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

[6] Centre for Addiction and Mental Health, Leslie Dan Faculty of Pharmacy and Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

对实践的影响

• 研究结果强调了评估个体从阿片类药物治疗慢性疼痛功能获益的必要性。

• 在推荐慢性疼痛患者使用缓释阿片类药物缩短给药间隔前，应考虑潜在风险，尤其是对吗啡当量剂量的影响。

• 药师和其他医疗从业者应筛查/监测所有使用阿片类止痛的人群的剂量间戒断症状、不合理的阿片类使用情况，尤其是使用缓释阿片类药物缩短给药间隔的患者。

引言

阿片类药物的使用是影响全球死亡率的一个重要因素，据报道约占全球药物死亡人数的三分之一[1,2]。世界卫生组织估计，在全球范围内，2015年有超过45万人因吸毒而死亡，其中，有11.8万人与阿片类药物的滥用直接相关[3]。2016年，约有2700万人患有这种慢性复发性疾病[3]。大多数阿片类药物成瘾者使用的多为非法阿片类，然而现在越来越多服用处方阿片类药物[3]。北美正经历着一场前所未有的阿片类滥用的浩劫[1,4,5]。尽管数据表明，近年来为了应对阿片类药物的滥用，其处方已经有了一定程度的调整[6]，但在2015年至2017年间，加拿大仍是仅次于美国和德国的世界第三大阿片类药物消费国[7]。此外，在加拿大，阿片类药物相关死亡人数一直持续攀升，2016年1月至2019年6月期间，死亡人数已经超过1.39万人[8]。与芬太尼和芬太尼类似物相关的死亡推动了最近的攀升，然而，阿片类处方药物的使用情况仍然令人堪忧[8,9]。

尽管当前有关疗效研究的证据有限[4]，但在过去20年中，越来越多的阿片类药物被处方用于物治疗慢性非癌性疼痛，也是导致阿片类药物相关的疾病发病率和死亡率的重要因素[9]。有充分的证据表明，随着阿片类药物剂量的增加，阿片类药物相关死亡的风险也会增加[10-14]。

阿片类与内源性阿片类系统结合并激活大脑奖赏通路，从而产生镇痛和欣快感[15]。人们可能会滥用阿片类来获得欣快感，和/或避免和控制长期使用阿片类药物突然停药或者减量，可能产生的戒断症状（如：烦躁不安、失眠、痉挛、腹泻、恶心、疼痛）[15]。在慢性疼痛患者中，阿片类药物的滥用比例约为21%~29%[16]，成瘾率约为5%[4]。不合理的用药行为，如未经批准的剂量增加，用药频次的增加，滥用、篡改剂型和从药房以外的途径非法获取阿片类药物，是当前和未来阿片类药物滥用的潜在现象[17]。

为了克服即释（immediate release, IR）阿片类带来的血药浓度的频繁波动，缓释（extended release, ER）阿片类被广泛用于治疗慢性疼痛，目的是延长起效时间，从而更稳定和有效的缓解疼痛[18]。尽管具有药代动力学优势，但现有研究证据表明，并未发现ER阿片类药物在缓解疼痛，减少镇痛药用量，提高睡眠质量以及改善身体机能等方面有明显优势[19]。缓释制剂起效较慢可以降低欣快感，然而，ER阿片类药物具有特殊的潜在风险，由于具有高剂量强度，并有可能通过篡改剂型（例如：压碎、吸食和咀嚼）转化为IR[18,20]。

临床观察发现慢性疼痛患者使用ER阿片类的给药间隔缩短，表明患者服药频次比说明书推荐的更频繁（例如，患者每6或8小时服用一次，而口服ER阿片类说明书推荐至少每12小时服用一次）。回顾性和前瞻性研究表明，在慢性非癌性疼痛患者中有高达58%~91%比例使用羟考酮缓释片（和选择性吗啡ER制剂）频率超过每日2次[21-24]。患者缩短给药间隔的理由多为缓解持续疼痛或终止疼痛，这可能受到患者药代动力学、药物相互作用、药物滥用或心理状态等差异的影响。然而有趣的是，对慢性癌性疼痛患者中进行的一项类似的前瞻性研究发现，羟考酮缓释片或吗啡缓释片缩短给药间隔的使用率要低得多，仅为26%[26]。

缩短ER阿片类的给药间隔可能存在一定的风险。如果患者自行缩短给药间隔，可能为潜在的不合理阿片类使用行为。如果由处方医生缩短给药间隔，则应考虑药代动力学的影响。在日剂量不变的情况下，增加给药频次（比如，从80 mg每日2次变为40 mg每日4次），将会导致血药浓度的峰值降低，谷值升高。如果既增加日剂量又缩短给药间隔（比如，从80 mg每日2次增加到80 mg每日3次），血药浓度将会出现更频繁的波动，且峰浓度和谷浓度均升高。然而与较高峰浓度相关的药代动力学参数变化可能比疼痛控制影响更大，例如通过潜在地影响奖励效应，并因此从易使患者产生缩短给

药间隔的欲望。尤其对慢性疼痛和药品滥用的患者来说，可能更易受影响。

研究目的

本研究旨在描述在患有慢性疼痛和阿片类用药高风险的人群中， ER阿片类药物缩短给药间隔后的使用特点。此外，我们还旨在研究缩短给药间隔使用ER阿片类药物与患者特征（例如使用的阿片类药物制剂，阿片类药物相关行为、药物滥用和慢性疼痛）之间的相关性。

伦理审查

本研究获得了成瘾和心理健康中心（Centre for Addiction and Mental Health, CAMH）研究伦理委员会的伦理批准（#106/2015）。

方法

本研究是对转诊至加拿大多伦多CAMH的跨专业疼痛和成瘾康复诊所（Interprofessional Pain and Addiction Recovery Clinic, IPARC）的患者进行的一项回顾性横断面研究。IPARC是一家专门为慢性疼痛患者和被诊断或怀疑药物滥用的患者提供的门诊。药物滥用定义来源于《精神障碍诊断和统计手册》第五版（DSM-5）[27]。患者在包括药剂师、职业治疗师、护士和医生等组成的跨专业团队帮助下一起完成全天的评估。我们预计该人群可能会使用高风险的阿片类药物，因此考虑纳入研究。

本研究通过在CAMH计算机生成IPARC门诊患者报告确定了符合条件的患者，通过患者的电子健康记录以评估是否纳入研究。纳入标准为诊断有慢性疼痛，且在2012年1月1日至2017年13月31日期间完成评估，并在电子病历中记录结果的成年人。排除标准为对从电子病历中收集或使用其个人健康信息施加了限制的患者。研究数据由三名学生在主要研究者的监督下提取，并且采用ICD-11编码对疼痛诊断进行分类[28]。数据提取者对数据解读有任何分歧，都通过与主要研究者讨论达成共识来解决。使用阿片类药物管理器TM工具作为参考标准，计算每日吗啡当量剂量（MED）[29]。评估期间需记录终生药物滥用的诊断。使用Microsoft Excel和SPSS进行数据描述性分析。关联检验包括二分变量的卡方检验和*t*检验，或连续变量的非参数等效Mann-Whitney U检验。

结果

本研究共纳入210例慢性疼痛患者。平均年龄为47岁，其中52%（n=109）为女性。慢性疼痛的平均持续时间为16±12.9年。63%的患者至少有一种药物滥用，主要包括尼古丁（44%，n=92），酒精（15%，n=31）和其他阿片类药物滥用（25%，n=51）。其他心理健康诊断主要包括抑郁（49%，n=94）和焦虑（23%，n=43）。94%（n=198）的患者使用阿片类，其中64%（n=128）使用了ER阿片类。在使用ER阿片类药物的患者中，61%（n=78）缩短了给药间隔。表1描述了总人群特征以及以标准给药间隔和缩短给药间隔使用ER阿片类药物亚组的人群特征。

研究结果显示，使用ER阿片类药物缩短给药间隔的患者每日MED更高（533 mg vs 232 mg，U=992，P<0.01），使用阿片类药物时间更长（8.9 vs 6.8，U=335，P=0.03）。两组间疼痛强度差异无统计学意义。与标准给药间隔相比，使用ER阿片类药物缩短给药间隔的患者更有可能被诊断为慢性神经性疼痛（63% vs 38%，P<0.01），酒精滥用概率降低（10% vs 24%，P=0.03)，羟考酮缓释制剂使用率增加（50% vs 27%，P<0.01）。图1显示了不同阿片类药物的特征与ER阿片类药物缩短给药间隔的关系。

讨论

研究结果显示，在IPARC诊所评估的使用ER阿片类药物的患者中，有很高比例的患者缩短了给药间隔。与标准给药间隔相比，这种用法会与每日MED较高和阿片类药物持续治疗时间较长、慢性神经性疼痛的诊断以及羟考酮缓释制剂的

表1. 人群特征

	总人数（n=210）N（%）	以标准给药间隔使用的ER阿片类药物（n=49）N（%）	以缩短的给药间隔使用的ER阿片类药物（n=78）N（%）	比较两组间的*P*值
年龄				
平均年龄（SD）	47.2（13.1）	46.5（12.3）	49.4（13.5）	0.22
性别				
女性	109（52）	25（51）	45（58）	0.46
男性	101（48）	24（49）	33（42）	
慢性疼痛ICD-11诊断学分类				
慢性原发性疼痛	76（36）	20（41）	31（40）	0.9
慢性癌症相关性疼痛	6（3）	1（2）	5（6）	0.26
慢性术后疼痛或创伤后疼痛	34（16）	5（10）	13（17）	0.85
慢性肌肉骨骼疼痛	127（60）	32（65）	48（62）	0.3
慢性内脏痛	41（20）	14（29）	13（17）	0.11
慢性神经病理性头痛	106（50）	19（39）	49（63）	0.004
慢性继发性头痛或颌面痛	24（11）	6（12）	11（14）	0.76
慢性疼痛持续时间				
平均年限（SD）	16（12.9）	15.2（13.5）	16.7（12.4）	0.54
疼痛强度	（n=116）	（n=43）	（n=68）	
平均数值评分表				
轻度0~3	24（21）	6（14）	2（3）	0.17
中度4~6	43（37）	15（35）	28（41）	
重度7~10	49（42）	22（51）	38（56）	
药物滥用诊断	（n = 207）	（n=49）	（n=77）	
任何物质滥用	131（63）	30（61）	47（61）	0.87
尼古丁滥用	92（44）	22（45）	39（51）	0.45
酒精滥用	31（15）	12（24）	8（10）	0.03
阿片类滥用	51（25）	12（24）	16（21）	0.82
抑郁/焦虑诊断	（n = 191）	（n= 49）	（n=77）	
抑郁	94（49）	19（39）	35（45）	0.31
焦虑	43（23）	11（22）	19（25）	0.4
阿片类使用				
ER和IR都使用	81（39）	31（63）	49（63）	0.73*
仅使用IR阿片类	131（62）	0（0）	0（0）	
美沙酮	10（5）	0（0）	0（0）	
丁丙诺啡/纳洛酮	14（7）	0（0）	0（0）	
阿片类药物使用时间				
平均年限（SD）	7.9（7.5）	6.8（8.3）	8.9（6.7）	0.03
阿片类药物剂量				
平均每日吗啡等效剂量，mg（SD）	396.9（626.5）	236（235.2）	533.2（567.3）	<0.01
不合理的阿片类用药				
所有的	125（60）	26（53）	54（69）	0.07
严重的（篡改剂型，通过非处方途径获取）	36（17）	11（22）	12（15）	0.47
未记录	85（40）	23（47）	24（31）	
阿片类药物相关的不良反应				
镇静作用	37（19）	14（29）	12（15）	0.07
便秘	84（42）	20（41）	33（42）	0.87
性腺机能减退	17（9）	2（4）	11（14）	0.07
戒断症状	50（25）	9（18）	24（31）	0.12

* *P*值仅用于ER组和IR组间的比较

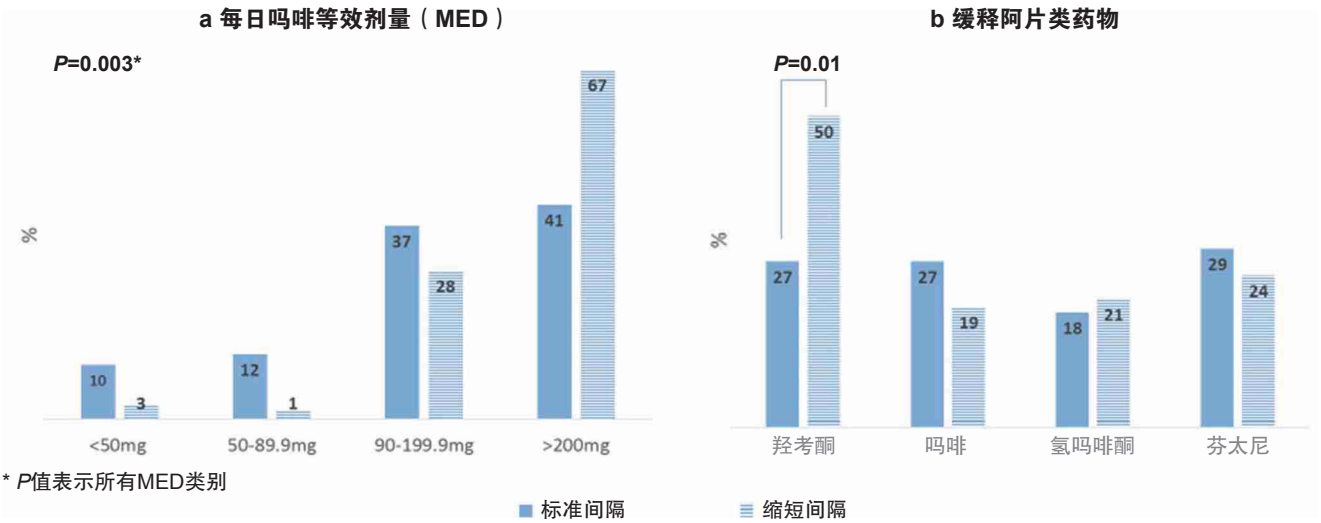

图1. 不同选择性阿片类特征与缩短给药间隔之间的关系

使用有关。

研究人群的药物治疗方案有较高风险，包括高阿片类药物剂量，不合理的阿片类药物使用行为和药物滥用。我们发现61%的患者在使用ER阿片类时缩短了给药间隔，与之前报道的慢性疼痛患者缩短给药间隔使用比例的范围基本一致[21,24]，但高于之前报道的慢性癌痛患者使用比例（26%）[26]。

缩短给药间隔与较高的MED之间的关系表明，当给药间隔缩短时，应增加额外的剂量，而不是划分当前剂量。当前MED与阿片类药物相关死亡率之间的关系已予以证实，因此对临床具有重要研究意义[10,30]。尽管两组间阿片类治疗持续时间的差异较小，但却具有统计学意义。这可能表明长期缩短给药间隔的潜在原因，特别是在高剂量的情况下出现耐受性和剂量间戒断症状。研究结果还表明缩短给药间隔使用与慢性神经性疼痛有关，可能是由于阿片类药物对此类疼痛不敏感[31]，所以通过增加剂量和用药频次来提高它的敏感性。尽管研究提示缩短ER阿片类的给药间隔与酒精滥用呈负相关，但由于本研究纳入样本量较少，我们对我们的解释持谨慎态度。

尽管早期研究表明缩短ER阿片类的给药间隔以改善疼痛的药代动力学原理[25]，但仍有超过一半的使用ER阿片类药物的患者报道患有严重疼痛。且发生率与标准给药间隔之间没有差异。缩短ER阿片类给药间隔的另一个药动学研究证据表明可能与奖赏效应的增加有关，因为其可能导致峰浓度增加和全天峰值数量的增加。但是，我们无法对此进行评估，也未对其进行实验研究。

据预测，缩短给药间隔带来的谷浓度升高将导致更少的戒断症状，但临床并未观察到这一点。原因为对剂量间戒断反应的感知可能与抑郁情绪和心理困扰的影响有关，Elkader等人先前在美沙酮维持治疗稳定的患者中证实了这一点[32,33]。

对于慢性疼痛患者而言，不合理使用的比例（62%）比预期的要高，这可能与IPARC诊所的转诊标准有关。缩短间隔使用ER阿片类可能与阿片类滥用或不合理使用有关。例如，如果未经批准缩短给药间隔，就会出现这种情况。

与吗啡ER制剂和芬太尼经皮给药相比，羟考酮ER制剂缩短给药间隔的使用率最高，与之前的研究报道一致[21-24]。研究发现缩短给药间隔与使用羟考酮制剂之间存在着明显相关性，但与吗啡或芬太尼无关。结果提示，与其他制剂相比，羟考酮ER制剂的奖赏效应最高。2008年美国一项基于互联网的非医疗处方阿片类药物使用调查（n=896）发现，与羟考酮ER制剂相比，受试者在过去30天内使用吗啡ER制剂的可能性较小（$P<0.01$）[34]。在他们使用过的氢可酮IR制剂，羟考酮ER制剂和吗啡ER制剂中，最受欢迎的阿片类是羟考酮ER制剂（47%）[34]。这项研究以及其他报道了缩短给药间隔使用率较高的研究[21-24]，均是在2010年美国市场上重

新配制防包装拆分的羟考酮缓释制剂之前进行的。研究结果提示的缩短给药间隔与使用羟考酮制剂之间存在着明显相关性，可能是受到2012年之前受试者在加拿大市场上接触包装易拆分的羟考酮制剂的影响。此外，我们还考虑了羟考酮代谢个体差异的影响。羟考酮通过细胞色素P450系统代谢，主要通过CYP3A和CYP2D6途径代谢[35,36]。CYP2D6在人群中具有高度多态性[35]。然而镇痛作用主要由前体药物介导，因此我们预测基因多态性对羟考酮镇痛作用的影响较小。有研究报道了接受羟考酮治疗的癌痛患者不受CYP2D6基因型的影响[35-37]。Naito等人报道了CYP3A5是CYP3A途径中影响羟考酮代谢的最强氧化酶。其基因多态性影响去甲羟考酮（镇痛效力弱的代谢物）的血浆分布，对于携带有这种基因（CYP3A5*3）的人来说，会导致其剂量的增加[36]。此外，各种通路之间相互作用，尤其是影响药物相互作用之间的通路，会使基因多态性对临床疗效影响更加复杂[38]。

本文的优势包括首次对此挑战性的群体进行了研究，并对已完成的图表进行了全面的严格审查。本研究试图在没有明确理解其发生原因的情况下，描述缩短给药间隔使用ER阿片类的现象。根据当前的慢性疼痛指南，该人群中的许多人因为疼痛诊断和风险状况而不被开具阿片类药物。然而，对于已经服用阿片类药物的患者，这项研究可以在考虑缩短ER阿片类的给药间隔时提供决策依据。然而，我们承认回顾性研究的局限性，包括可能有不完整的图表记录。因此需进一步研究来探索慢性疼痛患者的潜在驱动因素、获益和风险。

结论

在患有慢性疼痛和高风险药物或滥用人群中，缩短ER阿片类的给药间隔与阿片类的高剂量使用有关。在这一人群中，使用ER阿片类的患者中，缩短给药间隔的高比例使用不太可能是个体代谢差异的结果。研究阐明了除了改善疼痛之外导致缩短给药间隔的其他原因。因此后续需进一步研究，以探索慢性疼痛患者的潜在驱动因素和影响。

翻译：吴晖（昆明医科大学第一附属医院）

审校：刘茂柏（福建医科大学附属协和医院）

Acknowledgement We would like to acknowledge Anam Quraishi, Pharmacy Student at the Leslie Dan Faculty of Pharmacy, University of Toronto, for her contribution to data collection.

Funding This work has not received any pharmaceutical or industry support.

Compliance with ethical standrds

Conflicts of interest The authors have no relevant conflicts of interest to disclose.

参考文献

1. Nolan S, Socias ME, Wood E. The threat of an international opioid crisis. Curr Addict Rep. 2018;5(4):473–7.
2. United Nations Office on Drugs and Crime. World drugs report 2017: executive summary. Austria: United Nations; 2017. 34 p. ISBN: 978-92-1-148291-1, eISBN: 978-92-1-060623-3. https://www.unodc.org/wdr2017/field/Booklet_1_EXSUM.pdf .
3. World Health Organization. Information sheet on opioid overdose. August 2018. https://www.who.int/substance_abuse/information-sheet/en/.
4. Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, Buckley DN, Wang L, Couban RJ, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. CMAJ. 2017;189(18):E659–66.
5. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—united states, 2016. MMWR Recomm Rep. 2016;65(1):1–49.
6. Canadian Institute for Health Information. Opioid Prescribing in Canada: How Are Practices Changing? Ottawa, ON: CIHI; 2019. https://www.cihi.ca/sites/default/files/document/opioid-prescribing-canada-trends-en-web.pdf.
7. International Narcotic Control Board (INCB). Narcotic Drugs. Vienna; United Nations; 2019 [cited 6 Dec 2019]. Report No: E/INCB/2018/2.A. https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2018/INCB-Narcotics_Drugs_Technical_Publication_2018.pdf .
8. Special Advisory Committee on the Epidemic of Opioid Overdoses. National report: Opioid-related Harms in Canada Web-based Report. Ottawa: Public Health Agency of Canada; December 2019. https://health-infobase.canada.ca/substance-related-harms/opioids.
9. Gomes T, Khuu W, Martins D, Tadrous M, Mamdani MM, Paterson JM, et al. Contributions of prescribed and non-prescribed opioids to opioid related deaths: population based cohort study in Ontario. Canada BMJ. 2018;362:k3207.
10. Gomes T, Mamdani A, Dhalla I, Paterson J, Juurlink D. Opioid dose and drug-related mortality in patients with nonmalignant pain. Archives Intern Med. 2011;171:686–91.
11. Bohnert AS, Valenstein M, Bair MJ, Ganoczy D, McCarthy JF, Ilgen MA, et al. Association between opioid prescribing patterns and opioid overdose-related deaths. JAMA. 2011;305(13):1315–21.
12. Paulozzi LJ, Kilbourne EM, Shah NG, Nolte KB, Desai HA, Landen MG, et al. A history of being prescribed controlled substances and risk of drug overdose death. Pain Med. 2012;13(1):87–95.

13. Dunn KM, Saunders KW, Rutter CM, Banta-Green CJ, Merrill JO, Sullivan MD, et al. Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: a cohort study. Ann Intern Med. 2010;152(2):85–92.
14. Gwira Baumblatt JA, Wiedeman C, Dunn JR, Schaffner W, Paulozzi LJ, Jones TF. High-risk use by patients prescribed opioids for pain and its role in overdose deaths. JAMA Intern Med. 2014;174(5):796–801.
15. Volkow ND, Jones EB, Einstein EB, Wargo EM. prevention and treatment of opioid misuse and addiction: a review. JAMA Psychiatry. 2019;76(2):208–16.
16. Vowles KE, McEntee ML, Julnes PS, Frohe T, Ney JP, van der Goes DN. Rates of opioid misuse, abuse, and addiction in chronic pain: a systematic review and data synthesis. Pain. 2015;156(4):569–76.
17. Passik SD, Kirsh KL. Opioid therapy in patients with a history of substance abuse. CNS Drugs. 2004;18(1):13–25.
18. Rauck RL. What is the case for prescribing long-acting opioids over short-acting opioids for patients with chronic pain? a critical review. Pain Pract. 2009;9(6):468–79.
19. Pedersen L, Borchgrevink PC, Riphagen II, Fredheim OM. Long- or short-acting opioids for chronic non-malignant pain? a qualitative systematic review. Acta Anaesthesiol Scand. 2014;58(4):390–401.
20. Sproule B, Brands B, Li S, Catz-Biro L. Changing patterns in opioid addiction: characterizing users of oxycodone and other opioids. Can Fam Physician. 2009;55(1):68–9.
21. Adams D, Gunyea B, Bhakta V, Movva S, Ward M, Jenson M, et al. Retrospective assessment of frequency of dosing of sustained release opiate preparations in chronic pain patients. Pain Med. 2002;3(2):185.
22. Shermock K, Mchaourab A, Secic M, Schein J, Durkin M. (PNP4) Prescribing patterns of long-acting opioids for chronic non-malignant pain in the veterans administration system. Value in Health. 2002;5(3):271.
23. Gallagher RM, Welz-Bosna M, Gammaitoni A. Assessment of dosing frequency of sustained-release opioid preparations in patients with chronic nonmalignant pain. Pain Med. 2007;8(1):71–4.
24. Ackerman SJ, Mordin M, Reblando J, Xu X, Schein J, Vallow S, et al. Patient-reported utilization patterns of fentanyl transdermal system and oxycodone hydrochloride controlled-release among patients with chronic nonmalignant pain. J Manag Care Pharm. 2003;9(3):223–31.
25. Hall LM, O'Lenic K. Treatment strategies to overcome end-of-dose failure with oral and transdermal opioids. J Pharm Pract. 2012;25(5):503–9.
26. Kim D-Y, Song H-S, Ahn J-S, Ryoo B-Y, Shin D-B, Yim C-Y, et al. The dosing frequency of sustained-release opioids and the prevalence of end-of-dose failure in cancer pain control: a Korean multicenter study. Support Care Cancer. 2011;19:297–301.
27. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington: DC, USA; 2013.
28. World Health Organization. (2018). International statistical classification of diseases and related health problems (11th Revision). https://icd.who.int/browse11/l-m/en.
29. Opioid Manager. Used with permission from the Centre for Effective Practice (September 2017). Toronto. Centre for Effective Practice. https://cep.health/media/uploaded/CEP_OpioidManager2017_enc1IJ9.pdf .
30. Paulozzi LJ. Prescription drug overdoses: a review. J Safety Res. 2012;43(4):283–9.
31. Moulin DE, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao TT, Finley GA, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. Pain research & management: the journal of the Canadian Pain Society. Journal de la societe canadienne pour le traitement de la douleur. 2014;19(6):328–35.
32. Elkader AK, Brands B, Callaghan R, Sproule BA. Exploring the relationship between perceived inter-dose opioid withdrawal and patient characteristics in methadone maintenance treatment. Drug Alcohol Depend. 2009;105(3):209–14.
33. Elkader AK, Brands B, Dunn E, Selby P, Sproule BA. Major depressive disorder and patient satisfaction in relation to methadone pharmacokinetics and pharmacodynamics in stabilized methadone maintenance patients. J Clin Psychopharmacol. 2009;29(1):77–81.
34. Katz N, Fernandez K, Chang A, Benoit C, Butler SF. Internet-based survey of nonmedical prescription opioid use in the United States. Clin J Pain. 2008;24(6):528–35.
35. Lloyd RA, Hotham E, Hall C, Williams M, Suppiah V. Pharmacogenomics and patient treatment parameters to opioid treatment in chronic pain: a focus on morphine. Oxycodone: Tramadol, and Fentanyl. Pain Med; 2017.
36. Naito T, Takashina Y, Yamamoto K, Tashiro M, Ohnishi K, Kagawa Y, et al. CYP3A5*3 affects plasma disposition of noroxycodone and dose escalation in cancer patients receiving oxycodone. J Clin Pharmacol. 2011;51(11):1529–38.
37. Andreassen TN, Klepstad P, Davies A, Bjordal K, Lundstrom S, Kaasa S, et al. Is oxycodone efficacy reflected in serum concentrations? A multicenter, cross-sectional study in 456 adult cancer patients. J Pain Symptom Manage. 2012;43(4):694–705.
38. Samer CF, Daali Y, Wagner M, Hopfgartner G, Eap CB, Rebsamen MC, et al. Genetic polymorphisms and drug interactions modulating CYP2D6 and CYP3A activities have a major effect on oxycodone analgesic efficacy and safety. Br J Pharmacol. 2010;160(4):919–30.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

International Journal of Clinical Pharmacy (2021) 43:613–620
https://doi.org/10.1007/s11096-020-01172-4

RESEARCH ARTICLE

药师干预对法国认知行为科的临床、经济和组织影响

Teddy Novais[1,2,3] · Fanny Maldonado[1] · Maxime Grail[1] · Pierre Krolak-Salmon[2,4,5] · Christelle Mouchoux[1,2,5]

Received: 20 February 2020 / Accepted: 6 October 2020 / Published online: 14 October 2020
© Springer Nature Switzerland AG 2020

摘要

目的：评估用药审查中实施的药学干预对认知行为科临床、经济和组织的影响。**背景：**本研究在认知行为科进行，采用了2011年1月至2017年6月间的回顾性数据。**方法：**在用药审查过程中，药师在确定有关药物问题后实施药学干预并呈报给医生。本研究回顾性分析2011年1月至2017年6月认知行为科药学干预的数据，并使用多维工具评估其对临床、经济和组织影响。**主要结局指标：**使用CLEO工具衡量临床、经济和组织影响。**结果：**在研究期间，认知行为科住院的患者（79.0±9.5岁，59%为女性）有543例药物相关问题和药学干预记录。最常见的药物相关问题是“不符合指南/禁忌症”（28.7%），“无适应证用药”（21.7%），以及“管理不当”（15.1%）。从药师的角度来看，大多数的药学干预对临床有显著影响（74%）。在经济和组织方面，55.2%的药学干预会降低医疗成本，35.9%会提高医疗过程的质量。**结论：**本研究表明，在认知行为科的用药审查中药师可以发现大量具有重要临床意义的药物相关问题。通过识别和详细记录认知行为科患者的重要药学干预，我们能够更好地理解并改善药品在这一人群中的应用。

关键词：阿尔茨海默病及相关痴呆症 • 临床相关性 • 认知行为科 • 经济影响 • 法国 • 组织影响 • 药学干预

对实践的影响

• 临床药师参与会诊有助于改善药物管理，提高医疗质量，降低神经认知障碍患者的医疗成本。

• 临床药师在发现不当用药方面发挥着重要作用同时强调了神经认知障碍患者处方精简的机会。

引言

《法国阿尔茨海默病计划2008-2012》提出了特定的医院

✉ Teddy Novais
teddy.novais@chu-lyon.fr

1 Pharmaceutical Unit, Charpennes Hospital, University Hospital of Lyon, Lyon, France

2 University Lyon 1, Lyon, France

3 EA-7425 HESPER, Health Services and Performance Research, University Lyon, Lyon, France

4 Clinical and Research Memory Centre of Lyon (CMRR), Charpennes Hospital, University Hospital of Lyon, Lyon, France

5 Lyon Neuroscience Research Center, Brain Dynamics and Cognition Team, INSERM U1028, CNRS UMR5292, Lyon, France

科室——认知行为科（Cognitive-Behavioral Units, CBU）。这些科室是为与阿尔茨海默病及相关痴呆症（Alzheimer's Disease and Related Dementia, ADRD）有关的反应性行为障碍患者准备的[1]。根据ADRD的流行病学，此类患者通常年龄较大且患医源性疾病的风险较高[2,3]。事实上，他们经常出现多种并发症，这些并发症与多药治疗、衰老相关的药代动力学和药效学变化、用药依从性降低、药物间相互作用以及潜在不恰当的药物使用有关，包括具有抗胆碱能和镇静作用的药物使用[4-8]。

在CBU住院期间，患者可以从药师与医生合作进行的用药审查中获益。用药审查是指对患者用药进行结构化评估，从而发现与药物有关的问题（Drug-Related Problems, DRPs）并制定药学干预措施（Pharmaceutical Interventions, PI），最终达到优化用药来改善健康状况的目的[9]。DRP定义是“涉及药物治疗的、实际或潜在干扰预期健康结果的事件或情况”[10]，PI则被定义为“由药师发起的任何直接导致患者管理或治疗改变的行为”[10,11]。当大多数DRPs可预防时，用药审查可减少DRPs并改善患者的用药安全[12-14]。评估PI的意义对于证明药师在每个科室病房中的附加价值至关重要。这种评估也被用作衡量药师绩效、研究、教育和服务质量改进的指标[15]。据我们所知，目前还没有任何一项研究对CBU中PI的临床意义以及对经济和组织的影响进行过评估。

研究目的

本研究旨在从药学的角度评估CBU药物审查中的PI的临床、经济和组织影响。

伦理批准

这是一项回顾性研究，仅使用常规医疗数据和从Act-IP©数据库中提取的匿名数据。因此，不需要伦理批准。

研究方法

这项回顾性研究是在一家法国大学医院（里昂大学医院里昂老年研究所Charpennes医院）的CBU进行的。

由资深药师或住院药师进行电子处方的审核。根据实验室数据和医疗期刊对患者医疗记录中的处方数据进行用药审查。在审查过程中，药师评估处方中每一种药物是否合适，并搜寻潜在的药物相互作用。任何明确的相关DRP都会形成提交给医生的PI。DRP和PI根据法国临床药学协会（Société Française de Pharmacie Clinique, SFPC）的标准进行分类，该标准内的报告表是为药师干预过程中使用到的常规文件开发并验证的[16,17]。每当发现DRP时，药师通过在线报告表（https://actip.sfpc.eu/actip）在Act-IP©数据库中记录他们的PI，并记录日期、患者特征（年龄、性别）、涉及的药物[根据世界卫生组织的解剖学、治疗学及化学的分类法（Anatomical Therapeutic Chemical, ATC）进行分类]、DRP详情和PI。为评估PI的临床相关性同时收集了医生对PI的接受情况，分为3个类别：“接受”，指医生同意该PI；“不接受”，指医生拒绝该PI；“无法评估”，指药师对该PI没有得到任何反馈（该PI被考虑之前患者已出院或转院）。

本研究纳入了所有在2011年1月至2017年6月产生的PI。从Act-IP©数据库中提取匿名数据后，对实施PI所避免的临床、经济和组织影响进行了回顾性分析。为此，使用了Vo及其同事开发并验证的多维工具——临床、经济和组织（Clinical, Economic, and Organizational, CLEO）（表1）[18,19]。到目前为止，CLEO工具的法语和德语版本已得到验证，并在医院范围内使用。临床层面侧重于从患者的角度评估与患者健康相关的影响：避免药品造成的损害、提高生活质量和改善用药依从性。经济维度是从机构的角度评估PI对当前治疗费用的直接影响。组织方面评估了对治疗过程的影响，重点是从医护人员的角度出发：减少时间支出，降低工作负荷，改善工作场所的安全性和简化合作。两名资深药师和一名药学学生在会议期间用CLEO工具评估了所有收录的PI。使用CLEO工具评估不同维度时采用共识决策法。一名药学学生和一名参与老年病科药学服务的资深药师首先一起对所有指标进行了初步分析，在意见不一致的情况下，请另一位参与CBU药学服务的资深药师在两个评分之间做决策。

表1. 测量药学干预对临床、经济和组织的影响的CLEO工具[18,19]

临床维度	
有害	对患者的临床情况、知识、满意度、依从性或生活质量产生负面影响
无效	对患者的临床情况、知识、满意度、依从性或生活质量无影响
轻度	对患者的临床情况、知识、满意度、依从性或生活质量方面造成影响或损害，不需要监测或治疗
中度	损害需要监测或治疗，但不会导致住院或延长住院的时间
重度	导致住院或住院时间延长的损害，或导致残疾或器官损伤
重大	导致重症监护治疗或死亡的损害
无法确定	现有的信息无法确定造成的临床影响
评估临床影响是为了患者的利益。	
有害：由事故或疾病引起的身体和精神的改变	
生活质量：身体功能（自主性、身体能力、完成日常生活任务的能力...）、心理（焦虑、抑郁、负面情绪...）、社会（家庭环境相关、友好的或专业的、保持人际关系、参与社会和休闲活动...）和身体（与疾病有关的症状）	
监测：监测与临床相关的（生理或心理）、生物方面的情况	
治疗：改变疗法或增加额外的内科/外科治疗	
经济维度	
费用升高	增加患者的用药管理成本
无效	患者用药管理的费用没有变化
费用降低	降低患者的用药管理成本
无法确定	现有的信息无法确定造成的经济影响
药物治疗的成本包含两个主要因素。	
药物的成本	
药物治疗的监测费用（如临床、动力学、生物监测...）	
药物治疗费用基于医院的财务成本	
组织维度	
不利	医疗质量降低
无效	医疗质量不变
有利	医疗质量升高
无法确定	现有的信息无法确定造成的组织影响
组织影响是指从医护从业人员的角度出发，对医疗过程质量的总体影响进行分类。例如，节省时间、提高安全性、知识、护理人员的工作满意度；促进工作的完成或团队合作、医疗的连续性等	

在数据分析方面，连续变量用平均值±标准差表示，分类变量用频率（%）表示。描述性统计用于表征DRP、PI、医生接受度以及PI的临床、经济和组织影响。

研究结果

研究期间，在CBU住院的患者（79.0±9.5岁，59%为女性）中出现了543条DRP和PI记录。使用CLEO工具对543个PI进行编码，耗时7.95小时，共举行了3次会议——2次会议由药学学生和资深药师对所有PI的三个方面进行评分，1次会议由第二位资深药师对有分歧的PI进行评分。

DRP和PI

表2总结了DRP和PI的特点。药师识别的DRP中最常见的类型是“不符合指南/禁忌症”（28.7%），“无适应证用药”

（21.7%）和“给药不当”（15.1%）。在156个（28.7%）与“不符合指南/禁忌症”有关的DRP中，有99个（18.2%）是因为本院没有处方相应的药物（未列入医院药品目录）。对于这些DRP，PI在可能的情况下提出了同一药理学组的治疗替代方案（“换药”）。其他与“不符合指南/禁忌症”有关的DRP对应的是不符合老年病患者用药指南的药物处方或与患者的病理生理学背景有关的禁忌药物。

PI的建议主要包含“换药”（30.9%）、“停药”（25.6%）和“剂量调整”（17.7%）。DRP/PI中最常涉及的药物组（ATC）是：神经系统用药（30.9%，如精神类药物和镇痛药），消化道和代谢相关药物（24.1%，如泻药、维生素D和质子泵抑制剂）以及心血管系统用药（12.9%，如抗高血压药）（表3）。精神类药物和抗痴呆药仅占DRP所涉及药物的19.2%：抗精神病药（5.9%）、抗抑郁药（5.2%）、抗焦虑药（3.3%）、抗痴呆药（2.6%）和镇静催眠药（2.2%）。

关于医生对PI的接受程度，269例（49.5%）被接受，94例（17.3%）未被接受。在三分之一的病例中，医生的接受程度无法确定。

表2. 在用药审查中发现的与药物有关的问题以及相关的药学干预措施

	n=543 n（%）
与药物有关的问题	
不符合指南/禁忌症	156（28.7）
无适应证用药	118（21.7）
给药不当	82（15.1）
超剂量用药	51（9.4）
存在适应症，未给予药物治疗	40（7.4）
亚治疗剂量	35（6.5）
用药监测	26（4.8）
药物相互作用	17（3.1）
不良反应	17（3.1）
未接受药物	1（0.2）
药学干预措施	
换药	168（30.9）
停药	139（25.6）
剂量调整	96（17.7）
给药优化	58（10.7）
用药监测	40（7.4）
添加新药	38（7.0）
更换给药途径	4（0.7）

表3. PI中经常涉及和有显著临床影响的药物种类（轻度、中度和重度）

药物分类（ATC分类系统）	总数 n=543 n（%）	重要的临床影响 轻度 n（%）	 中度 n（%）	 重度 n（%）
N：神经系统	168（30.9）	62（36.9）	67（39.9）	5（3.0）
A：消化道及代谢	131（24.1）	67（51.1）	36（27.5）	5（3.8）
C：心血管系统	70（12.9）	12（17.1）	27（38.6）	1（1.4）
B：血液和造血器官	47（8.7）	11（23.4）	23（48.9）	11（23.4）
J：系统用抗感染药	33（6.1）	3（9.1）	27（81.8）	1（3.0）
S：感觉器官	29（5.4）	3（10.3）	1（3.4）	0（0.0）
D：皮肤病用药	21（3.9）	8（38.1）	11（52.4）	0（0.0）
G：生殖泌尿系统和性激素	14（2.6）	2（14.3）	5（3.6）	0（0.0）
H：非性激素和胰岛素类的激素类系统用药	9（1.6）	0（0.0）	7（77.8）	0（0.0）
M：肌肉–骨骼系统	9（1.6）	2（22.2）	2（22.2）	0（0.0）
R：呼吸系统	9（1.6）	1（11.1）	1 (11.1）	0（0.0）
L：抗肿瘤药和免疫机能调节药	2（0.4）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
P：抗寄生虫药、杀虫药和驱虫药	1（0.2）	0（0.0）	1（100）	0（0.0）

PI的临床、经济和组织影响

药师对PI在临床、经济和组织方面的评估见表4。关于PI的临床相关性，31.5%的PI产生了轻度影响（例如，有条件地而不是系统地开具聚乙二醇泻药的处方，或者在没有有效医疗指征的情况下开出质子泵抑制剂），38.3%的PI产生了中度影响（例如，在缺乏维生素D的患者中没有补充维生素D，或者在有尖端扭转型心动过速风险的联合用药患者中进行心电图随访）。只有4.2%的PI产生了重度的临床影响（例如，在中性粒细胞减少的患者中没有调整氯氮平的剂量或停药，或在INR<2的患者中没有调整抗维生素K的剂量）。因该医院未能提供处方药物而导致的相应“换药”PI（18.2%），其临床影响被评定为无效。

涉及消化道和代谢药物的PI的临床影响大多是轻度（51.1%，如质子泵抑制剂和大黄素通便剂）（表3）。涉及系统用抗感染药（81.8%，如抗生素）和血液和造血器官用药（48.9%，如抗凝血药、血小板抗凝剂、葡萄糖溶质）的PI大多具有中度临床影响。具有重度临床影响的药物是血液和造血器官类用药（23.4%，如抗凝血药）。

在经济方面，经药师提出的PI中55.2%降低了医疗费用，16.6%的PI增加了费用。关于PI对医疗过程质量（组织方面）的影响，45.1%为无效，35.9%为有利，14.6%为不利。

表4. 药学干预的临床、经济和组织影响（所有药物和精神类药物的对比）

	所有药物的PI n=543 n（%）	精神类药物的PI n=104 n（%）
临床		
有害	3（0.6）	1（0.9）
无效	115（21.2）	3（2.9）
轻度	171（31.5）	40（38.5）
中度	208（38.3）	50（48.1）
重度	23（4.2）	3（2.9）
重大	0（0）	0（0）
无法确定	23（4.2）	7（6.7）
经济		
费用升高	90（16.6）	16（15.4）
无效	129（23.8）	44（42.3）
费用降低	300（55.2）	37（35.6）
无法确定	24（4.4）	7（6.7）
组织		
不利	79（14.6）	25（24.0）
无效	245（45.1）	61（58.7）
有利	195（35.9）	10（9.6）
无法确定	24（4.4）	8（6.7）

讨论

本研究描述了药师提出的CBU患者的DRP，并评估了相关PI的临床、经济和组织影响。

据我们所知，本研究是第一个在CBU用药审查期间识别DRP并评估PI的临床相关性、经济和组织影响的研究。

在CBU，医疗管理主要集中于神经认知障碍患者的急性行为紊乱，并采取非药物治疗和适应精神类药物应对。尽管此科室有其特殊性，但药师对包括患者并发症治疗在内的整体药物管理很感兴趣。事实上，在本研究中，涉及精神类药物和抗痴呆药的PI仅占所有PI的19.2%。其他涉及的主要药物类别是消化道和代谢相关药物以及心脑血管系统用药。因此，药师的方法与医生的方法是相辅相成的。

在这项研究中，主要确定的DRP是“不符合指南/禁忌症”、“无适应证用药”和“用药不当”。主要的PI是“换药”、“停药”和“剂量调整”。这些比率与以前对同一人群进行的研究结果一致[20]。另一项研究使用相同的DRP和PI分类方法，在各科病房（急诊、康复和长期护理、外科、精神病学、儿科、重症监护和急诊）且没有年龄限制（平均年龄=67.9岁，0~106岁）的患者中对34,522个PI进行了分析[17]。虽然人群的年龄不同，但DRP和PI的分布比例是相似的。在这两个人群中观察到DRP的最大差异是“无适应证用药”（CBU患者为21.7%，Bedouch等人的研究为9.7%）和“超剂量用药”（9.4%，20.6%）。对CBU中高比例的DRP“无适应证用药”，可以提出两个假设：参与CBU用药审查的药师对老年患者的处方精简更加敏感；CBU的医生比起优化并发症的管理，更优先考虑急性行为

障碍的管理。

在我们的研究中，医生的接受率为49.5%。在排除了无法评估的PI后，医生的接受率上升到74%。这一比率与Bedouch等人的研究结果一致（根据病房科别，为27%~83.6%），并证实了药师制定的建议具有临床相关性[17]。

CLEO工具的独创性基于其可评估PI潜在影响的多面性[18]。是从评估的理论模型、现有的工具和临床药师的实践投入中经回顾审查得来[15]。这个三维工具可以将不同方面的影响放在一起解释，以获得在特定科室实施的PI的全部影响。在我们的研究中，从药师的角度来看，大多数的PI至少有显著影响（74%）。根据药师的评估，31.5%的PI有轻度影响，38.3%有中度影响，4.2%有重度影响，0.0%有重大影响。涉及神经系统用药的PI最为常见，尤其是精神类药物和抗痴呆药。由于使用的方法不同（评估者的数量和质量、不同科室、使用的工具、药物类别和DRP/PI分类），与其他研究做比较是较为困难的。然而，在老年住院患者中进行的其他类似研究表明，55.2%~75.3%的PI具有临床重要性[21,22]。另一项使用CLEO工具的研究评估了临床药师对PI的临床、经济和组织影响，该研究在瑞士的三家医院的所有科室进行[19]。69.0%的PI被评为有显著临床影响（42.7%为轻度，16.4%为中度，8.4%为重度，1.5%为重大）。与本研究相比，该研究有更多的轻度、重度和重大的临床影响，但中度临床影响较少。关于PI的经济影响，PI导致费用升高的结果大致相同（20.5%，本研究为16.6%），但费用的降低相比之下较少（36.0%，本研究为55.2%）。在组织影响方面，其比率与我们的研究一致（39.4%为有利，16.1%为不利）。瑞士的研究和本研究在PI的临床、经济和组织影响方面的差异，表明了将PI在每个科室中的影响进行评级的重要性，因为它们可能有所不同。

以前的研究旨在描述和评估药学干预对痴呆症和/或认知障碍患者的影响[23,24]。研究发现，药师提供了许多认知服务，包括药物核对、药物审查、取消具有抗胆碱能或镇静作用的药物的处方，以及药物依从性的相关服务。这些药学服务在提高药物使用质量、改善患者及其照护者的健康状况以及节约医疗系统的成本方面普遍有效。Sjölander等人的研究表明，药师在临床会诊中的参与减少了老年痴呆症和/或认知障碍患者与药物有关的再入院次数[25]。在这项研究中，与没有药学服务的小组相比，人均成本更低。这些结果与之前评估临床药师贡献的经济影响的研究一致[26,27]。

在本研究中，35.9%的PI对组织有积极影响。这些PI包括药师对本院没有的处方药物（未列入医院药品目录）的管理，并提出治疗替代方案或优化给药方案的建议（服药时间和频率、剂型）。据我们所知，没有其他研究考虑到PI对医疗机构的组织影响。

我们的研究有一些公认的局限性。本研究的主要局限性与评估的主观性有关。对临床、经济和组织影响的评估仅由药师进行。在一些研究中，对PI的临床相关性的评估是由医生和药师独立或共同完成的[22,28-30]。很少有研究显示医生和药师对PI的潜在临床影响进行了独立评估[28,29]。此外，CLEO工具是间接评估临床相关性以及对经济和组织影响的方法。在这些研究中，医生和药师之间的评分不同，药师的评分更具有意义。本研究的另一个局限性是，由于缺乏PI反馈，很多医生接受PI的病例被认定为“无法评估”。主要原因是患者在医生考虑PI之前已出院或转院以及药师很少跟进PI。

结论

本研究显示，药师在CBU的用药审查中有机率发现大量的DRP。根据评估的结果，42.5%的PI在临床方面有中度到重大的影响。PI对于经济和组织影响大部分都是积极的：降低患者用药管理的成本，医疗质量却没有变化或反而增加。尽管CBU患者有其特殊性，但PI还是考虑到了患者的整体用药管理。识别和详细记录CBU患者中的重要PI，使我们能够更好地理解和改善药品在认知行为科患者中的临床应用。医生和药师在用药审查中的互补合作颇具价值，其可以减少DRP和预防药物不良事件从而提高患者的医疗质量。未来的研究可以集中于包括药物经济学分析在内的临床药师在CBU中对患者贡献的评估。

翻译：赵彬（北京协和医院）；刘尚宜（天津中医药大学）

审校：卞晓岚（上海交通大学医学院附属瑞金医院）

Acknowledgements The authors thank the medical team of the cognitive-behavioral unit (Charpennes Hospital, Lyon Institute For Elderly, University Hospital of Lyon).

Funding None.

Conflicts of interest The authors have no conflict of interest to disclose.

参考文献

1. Strubel D. The specificities of care in cognitive-behavior units. Soins Gerontol. 2015;20(113):37–42.
2. Chan KY, Wang W, Wu JJ, Liu L, Theodoratou E, Car J, et al. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990–2010: a systematic review and analysis. The Lancet. 2013;381(9882):2016–23.
3. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. JAMA. 2003;289(9):1107–16.
4. Campbell NL, Boustani MA, Skopelja EN, Gao S, Unverzagt FW, Murray MD. Medication adherence in older adults with cognitive impairment: a systematic evidence-based review. Am J Geriatr Pharmacother. 2012;10(3):165–77.
5. Pasqualetti G, Tognini S, Calsolaro V, Polini A, Monzani F. Potential drug-drug interactions in Alzheimer patients with behavioral symptoms. Clin Interv Aging. 2015;10:1457–66.
6. Johnell K. Inappropriate drug use in people with cognitive impairment and dementia: a systematic review. Curr Clin Pharmacol. 2015;10(3):178–84.
7. Sönnerstam E, Sjölander M, Lövheim H, Gustafsson M. Clinically relevant drug-drug interactions among elderly people with dementia. Eur J Clin Pharmacol. 2018;74(10):1351–60.
8. Bonfiglio V, Umegaki H, Kuzuya M. Potentially inappropriate medications and polypharmacy: a study of older people with mild cognitive impairment and mild dementia. J Alzheimers Dis (JAD). 2019;71(3):889–97.
9. Griese-Mammen N, Hersberger KE, Messerli M, Leikola S, Horvat N, van Mil JWF, et al. PCNE definition of medication review: reaching agreement. Int J Clin Pharm. 2018;40(5):1199–208.
10. van Mil JWF, Westerlund LOT, Hersberger KE, Schaefer MA. Drug-related problem classification systems. Ann Pharmacother. 2004;38(5):859–67.
11. Dooley MJ, Allen KM, Doecke CJ, Galbraith KJ, Taylor GR, Bright J, et al. A prospective multicentre study of pharmacist initiated changes to drug therapy and patient management in acute care government funded hospitals. Br J Clin Pharmacol. 2004;57(4):513–21.
12. Gillespie U, Alassaad A, Henrohn D, Garmo H, Hammarlund-Udenaes M, Toss H, et al. A comprehensive pharmacist intervention to reduce morbidity in patients 80 years or older: a randomized controlled trial. Arch Intern Med. 2009;169(9):894–900.
13. Mulvogue K, Roberts JA, Coombes I, Cottrell N, Kanagarajah S, Smith A. The effect of pharmacists on ward rounds measured by the STOPP/START tool in a specialized geriatric unit. J Clin Pharm Ther. 2017;42(2):178–84.
14. El Morabet N, Uitvlugt EB, van den Bemt BJF, van den Bemt PMLA, Janssen MJA, Karapinar-Çarkit F. Prevalence and preventability of drug-related hospital readmissions: a systematic review. J Am Geriatr Soc. 2018;66(3):602–8.
15. Vo T-H, Charpiat B, Catoire C, Juste M, Roubille R, Rose F-X, et al. Tools for Assessing Potential Significance of Pharmacist Interventions: A Systematic Review. Drug Saf. 2016;39(2):131–46.
16. Allenet B, Bedouch P, Rose F-X, Escofier L, Roubille R, Charpiat B, et al. Validation of an instrument for the documentation of clinical pharmacists' interventions. Pharm World Sci PWS. 2006;28(4):181–8.
17. Bedouch P, Sylvoz N, Charpiat B, Juste M, Roubille R, Rose F-X, et al. Trends in pharmacists' medication order review in French hospitals from 2006 to 2009: analysis of pharmacists' interventions from the Act-IP© website observatory. J Clin Pharm Ther. 2015;40(1):32–40.
18. Vo T. Evaluation of the potential impact of pharmacist interventions: development and validation of the CLEO multidimensional tool. [Internet]. Université Grenoble Alpes, France; 2015. https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01315619/document
19. Stämpfli D, Baumgartner P, Boeni F, Bedouch P, Lampert ML, Hersberger KE. Translation and validation of a tool to assess the impact of clinical pharmacists' interventions. Int J Clin Pharm. 2019;41(1):56–64.
20. Mouchoux C, Viprey M, Loue C, Ottomani H, Bezel C, Divoux E, et al. Intégration du pharmacien-clinicien dans l'optimisation thérapeutique des patients avec troubles neurocognitifs pris en charge en unité cognitivocomportementale. Cah Année Gérontologique. 2014;6(2):37–43.
21. Ziane A, Ngami C, Youb R, Atri MH, Aikpa R, Kabirian F, et al. Evaluating the quality of pharmacists' interventions in older patient than 75 years. J Pharm Clin. 2013;32(4):243–9.
22. Cortejoso L, Dietz RA, Hofmann G, Gosch M, Sattler A. Impact of pharmacist interventions in older patients: a prospective study in a tertiary hospital in Germany. Clin Interv Aging. 2016;11:1343–50.
23. Nguyen TA, Gilmartin-Thomas J, Tan ECK, Kalisch-Ellett L, Eshetie T, Gillam M, et al. The impact of pharmacist interventions on quality use of medicines, quality of life, and health outcomes in people with dementia and/or cognitive impairment: a systematic review. J Alzheimers Dis. 2019;71(1):83–96.
24. Novais T, Mouchoux C. Pharmaceutical care for patients and their caregivers in Alzheimer's disease and related disorders: a review and new perspectives. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2019;17(1):7–19.
25. Sjölander M, Lindholm L, Pfister B, Jonsson J, Schneede J, Lövheim H, et al. Impact of clinical pharmacist engagement in ward teams on the number of drug-related readmissions among older patients with dementia or cognitive impairment: an economic evaluation. Res Soc Adm Pharm. 2019;15(3):287–91.
26. Hatoum HT, Hutchinson RA, Witte KW, Newby GP. Evaluation of the contribution of clinical pharmacists: inpatient care and cost reduction. Drug Intell Clin Pharm. 1988;22(3):252–9.
27. Nesbit TW, Shermock KM, Bobek MB, Capozzi DL, Flores PA, Leonard MC, et al. Implementation and pharmacoeconomic analysis of a clinical staff pharmacist practice model. Am J Health Syst Pharm. 2001;58(9):784–90.
28. Bosma L, Jansman FGA, Franken AM, Harting JW, Van den Bemt PMLA. Evaluation of pharmacist clinical interventions in a Dutch hospital setting. Pharm World Sci PWS. 2008;30(1):31–8.
29. Yailian A-L, Revel E, Tardy C, Fontana A, Estublier C, Decullier E, et al. Assessment of the clinical relevance of pharmacists' interventions performed during medication review in a rheumatology ward. Eur J Intern Med. 2019;59:91–6.

30. Pérez-Moreno MA, Rodríguez-Camacho JM, Calderón-Hernanz B, Comas-Díaz B, Tarradas-Torras J. Clinical relevance of pharmacist intervention in an emergency department. Emerg Med J EMJ. 2017;34(8):495–501.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

International Journal of Clinical Pharmacy (2021) 43:35–45
https://doi.org/10.1007/s11096-020-01153-7

REVIEW ARTICLE

中医药治疗新型冠状病毒肺炎的疗效：叙述性综述

Can Wang[1] · Shusen Sun[2,3,4] · Xuansheng Ding[1]

Received: 8 May 2020 / Accepted: 11 September 2020 / Published online: 24 September 2020
© Springer Nature Switzerland AG 2020

摘要

背景：新型冠状病毒肺炎（COVID-19）是一种新型、高传染性病毒。在缺乏特定疫苗和抗病毒药物的情况下，中国国家卫生健康委员会发布了一系列COVID-19治疗指南，包括对症治疗、抗病毒治疗和中医药（TCM）治疗。**目的：**分析和总结中医药在COVID-19治疗中的作用。**方法：**通过文献检索对中医药相关研究的文献数据进行提取与综合。**结果：**国家卫生健康委员会指南推荐了15种治疗COVID-19的口服和注射用药。研究表明，这些复方具有广谱抗病毒和抗菌作用，在治疗病毒性肺炎和其他急性传染病方面具有一定优势。许多中药还有强大的抗炎和免疫调节作用。辨证论治是中医药的重要特征之一。中药复方含有多种活性成分，具有多靶点作用，使病毒难以产生耐药性。同时这些中药的作用还涉及了多个临床途径。这些特性使中医药可以用于COVID-19的治疗。**结论：**中医药在中国已被广泛应用于COVID-19的治疗，中药复方的特性使其在COVID-19的治疗中发挥一定的作用。

关键字：中药 • 冠状病毒 • COVID-19 • 诊断 • 中医药 • 治疗

✉ Shusen Sun
ssun@wne.edu

✉ Xuansheng Ding
dxs0162@sina.com

1 Department of Pharmacy, School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

2 Department of Pharmacy Practice, College of Pharmacy and Health Sciences, Western New England University, Springfield, MA 01119, USA

3 Department of Pharmacy, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, Hunan, China

4 The Hunan Institute of Pharmacy Practice and Clinical Research, Changsha 410008, Hunan, China

对实践的影响

- 由于具有多种成分并涉及多条信号通路，中药复方往往具有多种治疗作用。
- COVID-19的中医药治疗应以中医特有的辨证论治为基础。
- 基于中医药理论，中药可用于治疗COVID-19。

引言

新型冠状病毒肺炎（COVID-19）具有高度的传染性，并已造成广泛的感染[1,2]。为指导COVID-19的诊疗工作，中国

国家卫生健康委员会（the China National Health Commission, NHC）先后发布并更新了《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（指南）》[3-6]。指南内容包括传播途径、病理特征、临床表现、病因、血清学检查、诊断标准、临床分型、治疗方案和出院标准等。其中特别强调了重症和危重症患者的临床情况，合理发展个体化以及中西医结合诊疗方案。建议根据病情的严重程度和临床表现选择恰当的治疗方法[6]。

中医药在治疗传染病在中国具有悠久的历史，通过辨证论治可迅速改善症状，减少并发症。辨证是以望、闻、问、切四诊法收集来的资料为基础，总结出疾病发展特定阶段的病理体征。NHC指南[6]建议将中医药作为COVID-19的治疗方案，但其疗效仍有待进一步验证。本文的目的是通过评估现有文献为临床决策提供帮助。

目的

本文旨在从中医药角度分析和总结COVID-19的临床表现、病因和发病机制及中药的合理应用。

方法

通过检索PubMed、Embase、Cochrane图书馆、中国知网（CNKI）和万方数据库收集文献。CNKI和万方数据库是中国最权威、最全面、最丰富的两大信息来源。有关中医药在COVID-19中应用的研究和综述仅限于英文或中文。其他文章通过英文或中文已发表的交叉引用的文章确定。此外还搜索了中国NHC和国家食品药品监督管理局（the China Food and Drug Administration, CFDA）网站的相关信息。使用以下分组关键词作为检索策略，并根据不同的数据库进行调整：（“coronavirus disease 2019”或“COVID-19”或“SARS-CoV-2”或“novel coronavirus pneumonia”或“novel coronavirus”）和（“Chinese herbal medicine”或“traditional Chinese medicine”或“classical Chinese herbal formulas”或“Chinese herb”或“Chinese herb therapy”或“herbal medicine”或“herb therapy”或“herbal remedy”）和（“clinical trial”或“clinical study”或“randomized controlled trial”）

研究团队包括了在美国和中国执业的成员，且精通英语和汉语。研究者独立检索提取信息，不同意见通过讨论解决，保持有效性和可靠性。中医药术语的翻译参考《WHO西太平洋地区传统医学术语国际标准》[7]和《中医基本名词术语中英对照国际标准》[8]。

结果

从中医药角度分析COVID-19的病因学、发病机制、诊断和治疗

COVID-19在中医上被认为是“温病”和“疫病”。NHC指南中对患者的临床症状和治疗措施进行了总结。COVID-19的临床分期按病情发展分为观察期和临床治疗期（轻型、普通型、重型、危重症和恢复期），各阶段临床表现不同（表1）。COVID-19属于中医“疫气”范畴，具有很强的传染性。病毒通过口鼻进入人体，然后在生长和繁殖过程中损害肺、脾和胃等组织器官[9]。从中医角度看，COVID-19具有起病快、传播快、传染性强、主要症状相似、季节性等特点[10]。

NHC指南共推荐了15种中药，其中口服有7种（安宫牛黄、紫雪、藿香正气、金花清感、连花清瘟、疏风解毒、防风通圣），注射剂有8种（喜炎平、血必净、热毒宁、痰热清、醒脑净、参附、生脉和参麦）（表2）。上述制剂的活性成分见表3。

口服中药在COVID-19治疗中的应用

金花清感颗粒

金花清感颗粒由金银花、石膏、麻黄（蜂蜜）、苦杏仁、黄芩苷、连翘、贝母、牛蒡子、青蒿、薄荷、甘草等成分组成[11]，传统上用于治疗瘟疫疾病。临床研究表明它对病毒感染具有治疗作用。2011年，我国开展了金花清感联合奥司他韦治疗甲型H1N1流感的临床试验，共纳入403例患者[11]。研究显示，金花清感与奥司他韦联合用药组患者的发热时间较

表1. COVID-19不同阶段的中医临床表现

阶段	临床表现	
医学观察期	临床表现1	乏力伴胃肠不适
	临床表现2	乏力伴发热
治疗期	轻型	寒湿郁肺证：发热，乏力，周身酸痛，咳嗽，咯痰，胸紧憋气，纳呆，恶心，呕吐，大便粘腻不爽。舌质淡胖齿痕或淡红，苔白厚腐腻或白腻，脉濡或滑。 湿热蕴肺证：低热或不发热，微恶寒，乏力，头身困重，肌肉酸痛，干咳痰少，咽痛，口干不欲多饮，或伴有胸闷脱痞，无汗或汗出不畅，或见呕恶纳呆，便澹或大便粘滞不爽。舌淡红，苔白厚腻或薄黄，脉滑数或濡。
	普通型	湿毒郁肺证：发热，咳嗽痰少，或有黄痰，憋闷气促，腹胀, 便秘不畅。舌质暗红，舌体胖，苔黄腻或黄燥，脉滑数或弦滑。 寒湿阻肺证：低热，身热不扬，或未热，干咳，少痰，倦怠乏力，胸闷，月完痞，或呕恶，便澹。舌质淡或淡红，苔白或白腻，脉濡。
	重型	疫毒闭肺证：发热面红，咳嗽，痰黄粘少，或痰中带血，喘憋气促，疲乏倦怠，口干苦粘，恶心不食，大便不畅，小便短赤。舌红，苔黄腻，脉滑数。 气营两燔证：大热烦渴，喘憋气促，谵语神昏，视物错督， 或发斑疹，或吐血、衄血，或四肢抽搐。舌绛少苔或无苔，脉沉细数，或浮大而数。
	危重症	内闭外脱证：呼吸困难、动辄气喘或需要机械通气，伴神昏，烦躁，汗出肢冷，舌质紫暗，苔厚腻或燥，脉浮大无根。
	恢复期	肺脾气虚证：气短，倦怠乏力，纳差呕恶，痞满，大便无力，便澹不爽。舌淡胖，苔白腻。 气阴两虚证：乏力，气短，口干，口渴，心悸，汗多，纳差, 低热或不热，干咳少痰。舌干少津，脉细或虚无力。

TCM：中医药

安慰剂缩短（P<0.001），且联合用药组发热时间较奥司他韦组缩短19%（P=0.05），结果表明，联合用药取得较好的疗效。另一项研究评价金花清感治疗流行性感冒及其对血清细胞因子水平的影响[12]，金花清感可显著降低血清细胞因子水平及增强机体免疫力。

金花清感已在临床实践中用于COVID-19的辅助治疗。一项研究将123例COVID-19门诊患者随机分为治疗组（金花清感联合常规治疗5天，n=82）和对照组（仅常规治疗，n=41）。治疗组发热、咳嗽、乏力、咳痰、焦虑症状明显减轻，住院率明显低于对照组[13]。不足的是，该试验虽然为随机对照研究，但样本量较小。NHC指南建议在医学观察期间使用金花清感[6]。

连花清瘟胶囊（颗粒）

连花清瘟是一种以防治瘟疫理论为基础的中药复方制剂，含连翘、金银花、麻黄、苦杏仁、石膏、板蓝根、绵马贯众、鱼腥草、广藿香、大黄、红景天、薄荷、甘草等[14]。其有效成分包括槲皮素、木犀草素和山奈酚等，通过靶向丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）和乙肝等多个信号通路，发挥广谱抗病毒、抗菌、解热、止咳、化痰和免疫调节等作用[15]，还能抑制炎症介质的释放，减轻由炎症引起的肺组织损伤[16]。研究发现肺感染与肺免疫有关，连花清瘟还可通过调节肺免疫发挥作用[17]。

回顾性临床研究表明连花清瘟在治疗新型冠状病毒肺炎中的作用[18]。一项研究纳入102例COVID-19患者（1:1），治疗组51例采用连花清瘟联合常规治疗，对照组51例采用常规治疗[19]。比较两组患者主要症状（发热、乏力、咳嗽）消失率、持续时间和有效率，以及其他症状体征消失率、肺部CT好转率等。结果发现联合应用连花清瘟较常规治疗能明显改善COVID-19患者的临床症状。不足的是该研究虽然为多中

表2. 中国国家卫生健康委员会指南推荐的中药

中药复方	推荐适用范围				
	第三版	第四版	第五版	第六版	第七版
安宫牛黄丸	内闭外脱				
紫雪丹	内闭外脱				
藿香正气胶囊（丸、水、口服液）		医学观察期-临床表现1	医学观察期-临床表现1	医学观察期-临床表现1	医学观察期-临床表现1
金花清感颗粒		医学观察期-临床表现2	医学观察期-临床表现2	医学观察期-临床表现2	医学观察期-临床表现2
连花清瘟胶囊（颗粒）		医学观察期-临床表现2	医学观察期-临床表现2	医学观察期-临床表现2	医学观察期-临床表现2
疏风解毒胶囊（颗粒）		医学观察期-临床表现2	医学观察期-临床表现2	医学观察期-临床表现2	医学观察期-临床表现2
防风通圣丸（颗粒）		医学观察期-临床表现2	医学观察期-临床表现2		
喜炎平注射液		普通型	普通型	重型	重型
血必净注射液		普通和重型	普通和重型	重型和危重症	重型和危重症
热毒宁注射液				重型和危重症	重型和危重症
痰热清注射液				重型和危重症	重型和危重症
醒脑静注射液				重型和危重症	重型和危重症
参附注射液		重型	重型	危重症	危重症
生脉注射液		重型	重型	危重症	危重症
参麦注射液				危重症	危重症

内闭外脱：指呼吸困难、喘鸣或需要辅助通气，并伴有头晕、烦躁、出汗、四肢发冷、舌紫、舌苔厚等临床表现的患者

表3. 中国国家卫生健康委员会指南推荐中药的有效成分

中药复方	有效成分
金花清感颗粒	金银花、石膏、麻黄（蜂蜜）、苦杏仁、黄芩苷、连翘、贝母、牛蒡子、青蒿、薄荷、甘草
连花清瘟胶囊（颗粒）	连翘、金银花、麻黄、苦杏仁、石膏、板蓝根、绵马贯众、鱼腥草、广藿香、大黄、红景天、薄荷、甘草
疏风解毒胶囊（颗粒）	虎杖、连翘、板蓝根、柴胡、败酱草、马鞭草、芦根、甘草
喜炎平注射液	穿心莲内酯化合物
血必净注射液	红花、赤芍、川芎、丹参、当归
热毒宁注射液	金银花、栀子、青蒿
痰热清注射液	黄芩、熊胆粉、山羊角、金银花、连翘
醒脑静注射液	麝香、郁金、冰片、栀子
参附注射液	红参、黑附片
参麦注射液	红参、麦冬
生脉注射液	红参、麦冬、五味子

心，但却是一项回顾性分析。另一项为期14天的研究纳入284例COVID-19患者，并随机分为对照组（常规治疗）和治疗组（连花清瘟加常规治疗）[20]。治疗组的症状恢复率（发热、乏力、咳嗽）明显高于对照组（91.5% vs. 82.4%，*P*=0.022），治疗组胸部CT影像改善率（83.8% vs. 64.1%，*P*<0.001）和临床治愈率（78.9% vs. 66.2%， P=0.017）均高于对照组。本研究虽然为前瞻性多中心随机对照试验，但并非双盲，存在一定局限性。NHC指南推荐连花清瘟用于临床观察期和病情早期（轻型）患者[6]。

疏风解毒胶囊（颗粒）

疏风解毒胶囊（颗粒）主要用于治疗急性上呼吸道感染，由虎杖、连翘、板蓝根、柴胡、败酱草、马鞭草、芦根、甘草组成[21]。研究发现该药具有广谱抗病毒作用，对甲型H1N1流感病毒、单纯疱疹病毒1、2型、呼吸道合胞病毒、副流感病毒、柯萨奇病毒B4、B5型和腺病毒等均有抑制作用[22]。疏风解毒通过抑制MAPK/NF-κB信号通路、下调NF-κB mRNA表达发挥抗炎作用[23]。环烯醚萜苷类、苯乙醇苷类等化合物是抑制炎症因子表达的物质基础[24]，能有效降低乳酸水平，增加肺组织氧分压，促进肺部炎症的吸收，缓解局部症状，在病毒性肺炎的治疗中起着积极作用。疏风解毒治疗COVID-19的生物学途径可能与之类似。目前还没有关于该药治疗COVID-19的临床研究报告。NHC指南推荐用于临床观察期和病情早期（轻型）患者的治疗[6]。

中药注射剂在COVID-19治疗中的应用

喜炎平注射液

喜炎平有清热解毒，止咳止痢之功效。临床上用于治疗支气管炎、扁桃体炎和细菌性痢疾等。其主要成分为穿心莲内酯磺化物[25]。构效关系研究发现，穿心莲内酯结构中的二萜双环和五元内酯环是其解热抗炎活性的必需结构，而双键的位置和个数决定其抗炎活性的强弱[26]。通过观察20例使用穿心莲内酯注射液联合治疗的急性支气管肺炎患者的治疗效果，证明该药能直接作用于调节体温中枢的介质而达到恢复体温的效果[27]。一项穿心莲内酯及其磺化物抗多种流感病毒的体外实验结果表明，该药可抑制细胞凋亡，增加感染动物存活率，减少肺部病理改变，降低病毒载量和炎性细胞因子表达[28]。

喜炎平可减轻COVID-19患者的炎症反应，改善咳嗽、发热、肺内啰音等症状[29]。推测其作用包括抑制病毒复制和感染，抑制并发的细菌感染，提高机体免疫力，改善患者肝功

能和心血管损伤等。目前还没有关于该药治疗COVID-19的临床研究报告。NHC指南推荐用于治疗进展期COVID-19患者（危重症）[6]。

血必净注射液

血必净由红花、赤芍、川芎、丹参、当归组成，适用于脓毒症、全身炎症反应综合征、多器官功能障碍综合征（MODS）等[30]，广泛用于治疗重症肺炎、慢性阻塞性肺部疾病、急性呼吸窘迫综合征等危重症疾病。在常规抗病毒治疗的基础上联合应用血必净，可促进肺部病灶吸收，提高疗效[30]。另有研究发现，联用血必净可降低重症肺炎患者血浆中IL-6、TNF-α水平[31]。

一项回顾性研究考察了血必净治疗COVID-19的临床疗效[32]，将44例普通型COVID-19患者分为观察组（n=22）和对照组（n=22），观察组在接受常规抗病毒治疗基础上加用50 ml血必净与生理盐水100 mL静脉滴注，连续7天。治疗后观察组肺CT病灶吸收有效率及总有效率均高于对照组（P<0.05）。故认为血必净可以促进COVID-19患者肺部感染病灶吸收并提高疗效，安全性良好。值得注意的是，本研究仅仅是一个回顾性的小规模分析。目前，NHC指南推荐血必净用于治疗进展期COVID-19患者（危重症）[6]。

热毒宁注射液

热毒宁由金银花、栀子、青蒿组成，具有退热、抗炎和抗病毒的药理作用[33]，对急性支气管炎和上呼吸道感染有显著疗效，被推荐用于预防和治疗流行性疾病[6]。热毒宁联合比阿培南治疗重症肺炎具有较好的临床疗效，可改善临床症状，提升血气指标和肺功能，降低血清炎症因子水平[34]。热毒宁注射液中的槲皮素、木犀草素、芦丁、异鼠李素等具有抗炎、抗病毒和免疫调节作用[35]。其作用机制可能是通过IL-17、c型凝集素受体、HIF-1等信号通路作用于IL-6、CASP3、MAPK1、CCL2等靶点。热毒宁对肺损伤和心血管疾病疗效较好。但目前还没有该药用于COVID-19治疗的临床研究报告。NHC指南推荐热毒宁用于治疗进展期COVID-19患者（危重症）[6]。

痰热清注射液

痰热清由黄芩、熊胆粉、山羊角、金银花、连翘组成[36]，有清热解毒、止咳化痰之功效，主要用于治疗早期肺炎、急性支气管炎、慢性支气管炎急性发作、下呼吸道感染等[37]。痰热清中的槲皮素和木犀草素具有体外抗甲型流感病毒活性[38]。槲皮素可降低TGF-β1、α-SMA、TNF-α的表达，抑制大鼠肺泡细胞凋亡，减轻大鼠肺组织的炎症和纤维化[38]。黄芩苷可通过抑制TNF-α和IL-1β的表达，减轻肺部炎症损伤[39]。网络药理学和分子对接研究推测痰热清可通过多组分、多靶点、多通路发挥COVID-19的治疗作用[40]。但目前还没有该药用于COVID-19治疗的临床研究报告。NHC指南推荐痰热清用于治疗进展期COVID-19患者（危重症）[6]。

醒脑静注射液

醒脑净由麝香、郁金、冰片、栀子等成分组成[41]。临床上常用于急性中毒、病毒性脑炎、颅脑损伤、急性脑血管病、肺性脑病、肺炎、呼吸衰竭、脓毒症等[42]。有研究比较了醒脑静与清开灵在成人上呼吸道感染中的解热作用[43]。结果显示，醒脑静治疗组总有效率为91.4%，优于清开灵对照组，且未见明显不良反应发生。此外，醒脑静还可缩短急性感染性发热的病程，特别是在病毒感染过程中，该药可明显缩短患者发热时间，有效缩短病程[44]。

醒脑静联合常规治疗可有效降低重型颅脑损伤患者的发热，增加清醒率，提高患者的生活质量[45]。该药还能有效降低肺炎大鼠炎性因子水平，提高抗氧化应激能力，调节免疫等[46]。一项醒脑静联合阿奇霉素治疗老年支原体肺炎的研究显示，该药可降低血清TNF-α、CRP水平，升高CD3+、CD4+，降低CD8+，通过减少炎症达到提高机体免疫功能和治疗效果的目的[47]。醒脑静在呼吸机相关性肺炎辅助治疗过程中抑制血清CRP、IL-6、TNF-α的过表达，减少炎症反应和多器官功能损害[48]。该药目前尚无用于治疗COVID-19的临床研究，但考虑到危重症患者可能存在意识障碍，NHC指南推荐该药用于COVID-19进展期（危重症）患者的治疗[6]。

参附注射液

参附由红参、黑附片制成，常用于治疗心血管和脑血管疾病[49]，还可以单独或辅助治疗重症肺炎、脓毒症、多器官功能障碍和肿瘤等。研究表明，参附可有效降低脓毒症患者血清中TNF-α、IL-6、IL-8、PCT、hs-CRP水平，提高治疗效果[50]。该药可降低IL-6水平，增加外周血CD3+、CD4+和CD8+T细胞数量，维持促炎/抗炎平衡，提高脓毒症的治疗效果[51]。此外，参附还可显著提高咳嗽、咳痰、肺啰音等症状的治愈率，增加体液中IgG、IgM和IgA的含量，提高机体免疫功能[52]。一项治疗老年慢性肺部感染的研究发现，参附可提高患者血清免疫球蛋白（IgA、IgG、IgM）和降低血清降钙素原（PCT）水平。还可通过免疫调节提高机体免疫力，在治疗肺部感染疾病中发挥积极作用[53]。

参附联合抗菌药物治疗可缩短重症肺炎患者发热、咳嗽、肺啰音等临床症状消退时间，降低可溶性E选择素（soluble E-selection, s E-selection）和血管性血友病因子（von Willebrand factor, vWF），改善血管内皮细胞功能、血气指标和肺功能，减轻心肌损伤[54]。该药可显著提高重症肺炎患者平均动脉压（MAP）、心脏指数（CI）、血管外肺水指数（EVLWI）等血流动力学指标[55]，还能抑制HMGB1/NF-κB信号通路，从而降低TNF-α和IL-1β的表达，防止细胞因子风暴的发生[56,57]。目前还没有该药用于COVID-19治疗的临床研究报告。NHC指南建议用于进展期COVID-19患者（危重症）的治疗[6]。

参麦注射液

参麦由红参和麦冬组成[58]，用于治疗冠心病、病毒性心肌炎、慢性肺心病、中性粒细胞减少症等，还可提高肿瘤患者的免疫功能。该药与化疗药物联用时具有协同作用，可减少化疗的副作用[59]。参麦注射液的主要成分有皂苷类、糖类、氨基酸类、黄酮类、木脂素类、有机酸等物质[60]。参麦用于重症肺炎的辅助治疗时，可降低炎性因子水平，增加抗炎因子，减少白细胞、CRP、PCT的产生，并通过抗炎作用提高重症肺炎的治愈率[61]。一项研究将93例呼吸机相关肺炎患者随机分为对照组、参麦低剂量组和参麦高剂量组，结果显示高剂量组患者白细胞、CRP、PCT明显降低，外周血CD4+/CD8+比值升高[62]。在脓毒症的治疗中，参麦显著提高了CD3+、CD4+、NK、IgM和补体C3，同时增加CD4+/CD8+值，提示该药可改善患者的免疫功能[63]。参麦的临床作用是改善COVID-19危重患者肺部炎症、病毒感染、药物性肺损伤方面的症状。目前还没有该药用于COVID-19治疗的临床研究报告。NHC指南推荐参麦用于治疗进展期COVID-19患者（危重症）[6]。

生脉注射液

生脉由红参、麦冬、五味子等成分组成[64]，临床上常用于治疗心脑血管疾病。生脉联合常规方案治疗全身炎症反应综合征，可显著提高血浆前列环素（prostacyclin, PGI2）和PGI2/TXA2水平，降低心房利钠肽（atrial natriuretic peptide, ANP）和内皮素（endothelin, ET）水平，改善呼吸和血管微循环，对各组织器官起保护作用[64]。一项观察生脉治疗老年肺部感染及多器官衰竭的临床疗效研究表明，加用生脉可显著提高患者的治愈率（注射液组：83.9%，口服生脉散组：69.6%，对照组：52.2%），缩短多脏器功能衰竭的改善时间和治愈率。生脉具有见效快、疗效显著的特点[65]。生脉中的五味子可增加环磷酰胺所致免疫抑制小鼠脾脏和淋巴结重量，增加脾白髓淋巴结皮质总容积，增强机体免疫功能[66]。

生脉的上述临床功能可改善COVID-19危重患者肺部炎症、病毒感染、药物性肺损伤方面的症状。目前尚无该药用于COVID-19治疗的临床研究报告。NHC指南推荐生脉用于进展期COVID-19患者（危重症）的治疗[6]。

讨论

当前，全球正处于抗击新冠肺炎疫情的关键时刻。根据中医药特点，以往治疗其他病毒感染的经验，以及多项临床研究，中医药已成为抗疫的不可或缺的措施。中医药在治疗病毒性肺炎和其他急性传染性疾病方面具有诸多优势。多数中药具有强大的抗炎和免疫调节作用。辨证论治是中医

的重要特征之一[67]。中药复方含有多种活性成分，具有多靶点作用，使病毒难以产生耐药性。系统分析以往中医药治疗感染性肺炎的临床研究，表明中医药具有良好的治疗效果[68]。由于COVID-19与感染性肺炎的病因学和发病机制高度相似，临床医生可参照感染性肺炎的经验使用中医药治疗COVID-19[69]。

在本文总结的口服和注射用药中，金花清感和连花清瘟均为非处方用药，购买时必须对患者进行用药教育，若用药后症状没有缓解或消失，应该去寻求医生帮助。目前，血必净注射液新适应证已获国家食品药品监督管理局批准，“可用于新型冠状病毒肺炎重症、危重型的全身炎症反应综合征或/和多器官功能衰竭”。连花清瘟亦获批“在新型冠状病毒性肺炎的常规治疗中，可用于轻型、普通型引起的发热、咳嗽、乏力”[70]。

由于中医药独特的理论体系，药师作为药物信息专家，可以为新冠肺炎患者提供基于辨证论治的个性化药学服务，特别是中西医结合治疗的患者。药师在中药处方审核、中药煎剂配制、中药监测、患者教育、科普、临床研究等方面发挥积极作用[71]。

本文通过检索和梳理相关研究文献，对中医药治疗COVID-19进行客观分析。但仍存在以下局限性：纳入的研究类型不同（如病例观察、临床试验、盲法与非盲法）。纳入和排除标准的设定具有一定挑战性。一些中药相关的临床研究正在进行中，但部分试验缺乏严格设计。目前，在中国注册的有15项中药临床试验，预计将招募2000多人参与，考察其对COVID-19患者的疗效和安全性，其中最大的一项试验是双黄连治疗新冠肺炎的临床研究，有400例受试者[72]。

结论

在中医理论指导下，结合中药自身特点，中医药在中国广泛应用于新冠肺炎的治疗。有限的临床研究和真实世界实践都表明了中医药在COVID-19治疗中的发挥着重要的作用。

翻译：钱妍（重庆医科大附属第二医院）

审译：周本宏（武汉大学人民医院）

Acknowledgements We like to thank all the authors whose articles are referenced in our study.

Funding None.

Conflicts of interest The authors declare that they have no conflicts of interest.

参考文献

1. Hick JL, Biddinger PD. Novel coronavirus and old lessons—preparing the health system for the pandemic. N Engl J Med. 2020;382(20):e55.
2. World Health Organize (WHO). WHO coronavirus disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. Geneva: WHO (2020), August 7. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200505covid-19-sitrep-106.pdf?sfvrsn=47090f63_2.
3. The General Office of the National Health and Health Commission and the Office of the State Administration of Traditional Chinese Medicine. Notice on printing and distributing pneumonia diagnosis and treatment program for new coronavirus infection (Trial version 4) [Internet]. Beijing: China; 2020 January 28. www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-01/28/content_5472673.htm. ISBN: National Health Office Medical Letter (2020) No. 77
4. The General Office of the National Health and Health Commission and the Office of the State Administration of Traditional Chinese Medicine. Notice on printing and distributing pneumonia diagnosis and treatment program for new coronavirus infection (trial version 5) [Internet]. Beijing: China; 2020 February 5. https://www.gov.cn/zhuanti/2020-02/09/content_5476407.htm. ISBN: National Health Office Medical Letter (2020) No. 117
5. The General Office of the National Health and Health Commission and the Office of the State Administration of Traditional Chinese Medicine. Notice on printing and distributing pneumonia diagnosis and treatment program for new coronavirus infection (trial version 6) [Internet]. Beijing: China; 2020 February 19. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/05/content_5474791.htm. ISBN: National Health Office Medical Letter (2020) No. 145
6. The General Office of the National Health and Health Commission and the Office of the State Administration of Traditional Chinese Medicine. Notice on printing and distributing pneumonia diagnosis and treatment program for new coronavirus infection (trial version 7) [Internet]. Beijing: China; 2020 March 4. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/content_5486705.htm. ISBN: National Health Office Medical Letter (2020) No. 184
7. World Health Organization. Regional Office for the Western Pacific. WHO international standard terminologies on traditional medicine in the Western Pacific Region. Geneva: WHO; 2007. ISBN: 9789290612487

8. World Federation of Chinese Medicine Societies. International standard Chinese–English basic nomenclature of Chinese Medicine. Beijing: China; 2008.
9. Li D, Che Z. TCM syndrome type analysis of 58 cases of new crown pneumonia in Wuhan square cabin hospital, China. Trace Elem Health Res. 2020;5:40-1.
10. Ma J, Chen M, Wang YG. Summary of TCM syndrome and treatment of novel coronavirus pneumonia, China. Beijing. Tradit Chin Med J. 2020;39(02):95–101.
11. Zhang Q, Cao F, Wang Y, Xu X, Sun Y, Li J, et al. The efficacy and safety of Jinhua Qinggan granule (JHQG) in the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a protocol for systematic review and meta analysis. Medicine (Baltim). 2020;99(24):e20531.
12. Qi JP, Qi XY, Wang XJ. The effect of different doses of Jinhua Qinggan granule on influenza and its effect on serum cytokine, China, Mod Med J. 2016;44(12):1664–9.
13. Duan C, Xia WG, Zheng CJ, Sun GB, Li ZL, Li QL, et al. Clinical observation of Jinhua Qinggan granule to treat COVID-19. J Tradit Chin Med. 2020;61:1–5.
14. Jia W, Wang C, Wang Y, Pan G, Jiang M, Li Z, et al. Qualitative and quantitative analysis of the major constituents in Chinese medical preparation Lianhua-Qingwen capsule by UPLC-DAD-QTOF-MS. Sci World J. 2015;2015:731765.
15. Liu CY, Li XQ, Cai SQ. Progress in pharmacology and clinical research of Lianhua Qingwen capsules, China. Pharm Clin Chin Mater Med. 2010;26(06):84–85+21.
16. Xia JW, Chen XJ, Zhang J, Zhou ZW. Experimental investigation of the effect of Lianhuaqingwen Capsule on the rat models of chronic obstructive pulmonary disease, China. Fudan Univ J Med Sci. 2008;03:441–4.
17. Ding Y, Zeng L, Li R, Chen Q, Zhou B, Chen Q, et al. The Chinese prescription lianhuaqingwen capsule exerts anti-influenza activity through the inhibition of viral propagation and impacts immune function. BMC Complement Altern Med. 2017;17(1):130.
18. Yao KT, Liu MY, Li X, Huang JH, Cai HB. Retrospective clinical analysis of traditional Chinese medicine Lianhua Qingwen in treating new coronavirus pneumonia, China. Chin J Exp Tradit Med Formul. 2020;26(11):8–12.
19. Cheng DZ, Wang WJ, Li Y, Wu XD, Zhou B, Song QY. Analysis of the efficacy of Chinese medicine Lianhua Qingwen in 51 patients with new coronavirus pneumonia: a multicenter retrospective study, China, Tianjin. Tradit Chin Med J. 2020;37(05):509–16.
20. Hu K, Guan WJ, Bi Y, Zhang W, Li L, Zhang B, et al. Efficacy and safety of Lianhua Qingwen capsules, a repurposed Chinese herb, in patients with coronavirus disease 2019: a multicenter, prospective, randomized controlled trial. Phytomedicine. 2020;16:153242.
21. Liu X, Zhang H, Xu J, Gong S, Han Y, Zhang T, et al. Identification of absorbed components and their metabolites in rat plasma after oral administration of Shufeng Jiedu capsule using ultra-performance liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry. Rapid Commun Mass Spectrom. 2019;33(19):1494–501.
22. Ji S, Bai Q, Wu X, Zhang DW, Wang S, Shen JL, et al. Unique synergistic antiviral effects of Shufeng Jiedu capsule and oseltamivir in influenza A viral-induced acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Biomed Pharmacother. 2020;121:109652.
23. Ji QJ, Shan RY, Deng SM, Tian YY, Chai W, Huang H, et al. Effect of Shu Feng Jiedu capsule on compliance of OSAHS patients before and after nCPAP treatment, China. World J Integ Tradit Western Med. 2019;14(05):692–4.
24. Ma L, Huang Y, Hou YB, Zhang DD, Zhang YP, Liu J, et al. Study on mechanism for immunoregulation of Shufeng Jiedu Capsule, Chiana. Drug Eval Res. 2019;42(09):1763–8.
25. Yang QW, Li Q, Zhang J, Xu Q, Yang X, Li ZY, et al.. Crystal structure and anti-inflammatory and anaphylactic effects of andrographlide sulphonate E in Xiyanping, a traditional Chinese medicine injection. J Pharm Pharmacol. 2019;71(2):251–9.
26. Liu YH, Feng F, Xie N. Advances in research on the anti-tumor, anti-pyretic and anti—inflammatory activity of andrographolide derivatives, China. Northwest Pharm J. 2013;28(1):95–8.
27. Shan M, Huang Y, Cui ZZ. Study on the effect of intravenous dripping of andrographolide in stabilizing body temperature of children with acute bronchial pneumonia, China. Chin Pediatr Integr Tradit Western Med. 2018;10(2):146–9.
28. Ding Y, Chen LZ, Wu WJ, Yang J, Yang ZF, Liu SW. Andrographolide inhibits influenza A virus-induced inflammation in a murine model through NF-κB and JAK-STAT signaling pathway. Microb Infect. 2017;19(12):605–15.
29. Cai N, Li YP, Zhou GJ, Xin C, Xie J, Zhou HH, et al. Theoretical basis and effect characteristics of andrographolide against COVID-19, China. Chin Tradit Herb Drug. 2020;51(05):1159–66.
30. Wang C, Shi QP, Ding F, Yu ML, Tang W, Cheng JQ. Reevaluation of the post-marketing safety of Xuebijing injection based on real-world and evidence-based evaluations. Biomed Pharmacother. 2019;109:1523–31.
31. Diao YF, Zhang SJ, Zhao WY, Sun HT, Zhang S, Sun L. Effect of Xuebijing Injection on expression of interleukin-6 and tumor necrosis factor-α in patients with severe pneumonia, China. Chin Tradit Herb Drug. 2017;48(06):1188–91.
32. Zhang CY, Zhang S, Wang W, Jiang XQ. Clinical observation of Xuebijing in the treatment of COVID-19, China. Chin J Hosp Pharm. 2020;40(09):964–7.
33. Sun K. The study of anti-inflammation mechanism of Reduning injection based on signaling pathways and discussion of disease therapy. Xian: Nothwest university; 2015.
34. Yan Y, Fan FJ, Zhao J, Bao JY, Feng LX. Clinical study on Reduning injection combined with biapenem in treatment of severe pneumonia. Drugs Clinic. 2019;34(12):3598–602.
35. Li HB, Yu Y, Wang ZZ, Xiao W, Yao XS. Research on antiviral constituents in Re–Du–Ning Injection (I),China. Chin Tradit Herb Drug. 2014;45(12):1682–8.
36. Zhang F, Sun L, Gao SH, Chen WS, Chai YF. LC-MS/MS analysis and pharmacokinetic study on five bioactive constituents of Tanreqing injection in rats. Chin J Nat Med. 2016;14(10):769–75.
37. Zhang B. Observation of therapeutic effect of tanreqing injection combined with ceftizoxime sodium for lower respiratory tract infection, China. Chin Tradit Herb Drug. 2009;40(6):947–8.
38. Zhu H, Chen M, Shi X, Shi C, Huang C. Material basis studies of

anti-Influenza A active ingredients in Tanreqing injection. Biomed Chromatogr. 2018;32(2):e4097.
39. Wu Z, Chen C, Miao Y, Liu Y, Zhang Q, Li R, et al. Baicalin attenuates mycoplasma gallisepticum-induced inflammation via inhibition of the TLR2-NF-κB pathway in chicken and DF-1 Cells. Infect Drug Resist. 2019;20(12):3911–23.
40. Kong Y, Wu HW, Chen Y, Lai S, Yang ZM, Chen JS. Mechanism of Tanreqing Injection on treatment of coronavirus disease 2019 based on network pharmacology and molecular docking. China Chin Tradit Herb Drug. 2020;51(07):1785–94.
41. Pan W, Yang L, Feng W, Lin L, Li C, Liu W, et al. Determination of five sesquiterpenoids in Xingnaojing injection by quantitative analysis of multiple components with a single marker. J Sep Sci. 2015;38(19):3313–23.
42. Zhang AX. Application progress of Xingnaojing injection in clinical emergency, China. Mod J Integr Tradit Chin Western Med. 2013;22(17):1937–8.
43. Wu XL. Observation of anti-hyperthermia effect of Xingnaojing injection on adult upper respiratory tract infection, China. Shandong Med J. 2009;49(28):108–108.
44. Xu ZF, Wanf LJ, Yu ZM. Clinical Study on the intervention effect of Xingnaojing injection on acute infectious fever, China. Lingnan J Emerg Med. 2013;18(1):36–7.
45. Zhang JJ, Zhu ZY, Zhang J. The observation on therapeutic efficacy of antihyperthermal and revival effects of Xingnaojing Injection in treatment for severe craniocerebral injuries, China. Chin J Integ Tradit Western Med in Intensive Crit Care. 1999;6(1):5–7.
46. Wang J, Yang GT, Qiao LF. Effects of Xingnaojing injection on lipopolysaccharide-induces nuclear factor-kB activation and cytokine production in rat alveolar macrophages, China. Chin J Integr Tradit Western Med Int Crit Care. 2008;15(4):212–5.
47. Xie D, Hu J, Chen XH. Effect of Xingnaojing injection on the serum TNF-α, CRP levels and immune function of elderly patients with mycoplasma pneumoniae pneumonia*, China. Prog Mod Biomed. 2016;16(16):3112–5.
48. Yin HY, Zhang R, Li BH. Effects of Xingnaojing injection on serum cytokines in patients with severe pneumonia in ICU, China. Chin J Clin Pharm Ther. 2007;12(12):1428–31.
49. Liu C, Hou Y, Wang X, Zhao Z, Liu Z, Zhai J, et al. Clinical assessment of Shenfu injection loading in the treatment of patients with exacerbation of chronic heart failure due to coronary heart disease: study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2015;21(16):222.
50. Zhang N, Liu JH, Qiu ZL, Ye YP, Zhang J, Lou TZ. Shenfu injection for improving cellular immunity and clinical outcome in patients with sepsis or septic shock. Am J Emerg Med. 2017;35(1):1–6.
51. Wang XJ, He CF, Cai YH, Sun DZ, Hu GY, Zhou J. Shen fu injection for patients with septic shock: protocol for an updated systematic review. Medicine (Baltimore). 2019;98(38):e17004.
52. Yu R. Clinical observation on infantile bacterial pneumonia treated by Shenfu injection, China. Chin Tradit Herb Drug. 2004;35(12):1397–8.
53. Hu Q, Yang WY, Long J. Effect of Shenfu injection on procalcitonin and immunoglobulin in elderly patients with chronic lung infection, China. J Emerg Tradit Chin Med. 2013;22(5):829–30.
54. Li N, Sheng KJ, Peng GX. Effect of Shenfu injection assisted with antibiotics on the subsided time of clinical symptoms, endothelial cell damage factor and pulmonary function in elderly patients with severe pneumonia, China. Prac Geriatr. 2019;33(8):764–7.
55. Li P. Hemodynamic effects of severe pneumonia by Shenfu injection, China. Guide Chin Med. 2012;10(33):52–3.
56. Liu X, Ai F, Li H, Xu Q, Mei LY, Miao JF, et al. Anti-Inflammatory effects of Shenfu injection against acute lung injury through inhibiting HMGB1-NF-kappaB pathway in a rat model of endotoxin shock. Evid Based Complement Altern Med. 2019;3(2019):9857683.
57. Zhang MY, Ji XF, Wang S, Li CS. Shen-fu injection attenuates postresuscitation lung injury in a porcine model of cardiac arrest. Resuscitation. 2012;83(9):1152–8.
58. Haijiang Z, Yongjiang W, Yiyu C. Analysis of 'SHENMAI' injection by HPLC/MS/MS. J Pharm Biomed Anal. 2003;31(1):175–83.
59. Liu WY, Zhang JW, Yao XQ, Jiang C, He JC, Ni P, et al. Shenmai injection enhances the cytotoxicity of chemotherapeutic drugs against colorectal cancers via improving their subcellular distribution. Acta Pharmacol Sin. 2017;38(2):264–76.
60. Li L, Yang DL, Li JH, Niu L, Chen Y, Zhao X, et al. Investigation of cardiovascular protective effect of Shenmai injection by network pharmacology and pharmacological evaluation. BMC Complement Med Ther. 2020;20(1):112.
61. Fan XC, Tu S, Cao FB. Effect of Shenmai injection on inflammatory factors in patients with severe pneumonia, China. Hebei Med. 2018;24(10):1656–9.
62. Wang YF, Zhou Y, Li GF. Correlation between the dose of shenmai injection and the immune function and therapeutic effect of ventilator associated pneumonia, China. Chin J Mod Appl Pharm. 2019;36(24):3085–9.
63. Shen LE, Du QS, Zhao HL. Effect of Shenmai injection on immune function of patients with sepsis, China. Chin J Clin Ration Drug Use. 2014;7(1):67–8.
64. Guo Q, Zhang JQ, Shi R. Therapeutic effect of Shengmai injection combined with conventional Western medicine on systemic inflammatory response syndrome and its effect on vasoactive transmitter, China. Mod J Integr Tradit Chin Western Med. 2018;27(7):743–6.
65. Xu JN, Zhou CH, Huang SZ. Comparative observation on treatment of elderly pulmonary infection with multiple organ failure by adding Shengmai injection(Chinese). J Modern Clin Med. 1996;22(1):31–2.
66. Fei DL, Wang HJ, Su YG, Wang L. Effect of Schisandra sphenanthera polysaccharide on immune function of immunosuppressive mice induced by cyclophosphamide. China Feed Res. 2014;15:89–91.
67. Dong L, Li YQ, Yang SJ, Liu MN, Liu JL. A case study on syndrome differentiation and treatment of new coronavirus pneumonia. China Pharm Clin Chin Mater Med. 2020;36(02):69–71.
68. Ang L, Song E, Lee HW, Lee MS. herbal medicine for the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Med. 2020;9(5):1583.
69. Zhao L, Zhao YF, Yuan ZY, Sun JB. Clinical application of Zhang

Zhongjing's theory of ″Treating Different Diseases with Same Method″. China Tradit Chin Med Res. 2020;33(02):49–52.
70. Xinhuanet. Chinese medicine fights the "epidemic": from participant to main force [Internet]. Yu Y, editor. Shanghai: Xinhua News Agency. [cited 2020 July 28]. https://www.xinhuanet.com/fortune/2020-02/19/c_1125595276.htm.
71. Meng L, Qiu F, Sun S. Providing pharmacy services at cabin hospitals at the coronavirus epicenter in China. Int J Clin Pharm. 2020;42(2):305–8.
72. Liu S, Luo P, Tang M, Hu Q, Polidoro JP, Sun S, et al. Providing pharmacy services during the coronavirus pandemic. Int J Clin Pharm. 2020;42(2):299–304.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

International Journal of Clinical Pharmacy (2021) 43:486–501
https://doi.org/10.1007/s11096-021-01236-z

REVIEW ARTICLE

亚洲人群抗高血压药物不依从性的发生率：一项系统性综述和meta分析

Sajid Mahmood[1] · Zahraa Jalal[2] · Muhammad Abdul Hadi[2] · Tahir Mehmood Khan[4] · M. Sayeed Haque[3] · Kifayat Ullah Shah[1]

Received: 10 September 2020 / Accepted: 13 January 2021 / Published online: 29 January 2021
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG part of Springer Nature 2021

摘要

背景：高血压及其相关并发症是亚洲人群发病率和死亡率的主要原因之一。已有文献报道过亚洲的高血压患者治疗结果不但具有种族差异性，治疗结果也较差。不理想的治疗结果通常与患者对抗高血压药物治疗的不依从性相关。**目的：**本综述的目的是评估居于亚洲的高血压患者对抗高血压药物治疗的不依从性发生率。**方法：**在PubMed、Google Scholar、MEDLINE、Embase、Scopus、CINHAL和Cochrane library等数据库中检索从2000年至2019年间发表的涉及高血压患者的文献。**文献纳入原则：**研究亚洲人群药物不依从性流行病学、经美国国家卫生研究院质量评估工具评为良好或一般、以英语发表的文献。数据由一名作者提取，并被另一名作者用结构化试点测试数据提取表进行检查。使用STATA版本14.3®进行随机效应meta分析。**结果：**来自22个亚洲国家的66项文献包括2,532,582例高血压患者被纳入。参与者的平均年龄（±SD）为58（±6）岁。总的来说，亚洲人群抗高血压药物治疗不依从性的预估发生率为48%（95% CI：41-54，*P*=0.001）。女性的不依从率稍高，为49%（95% CI：41-56，*P*=0.001），男性为47%（95% CI：40-53，*P*=0.001）。根据区域来看，不依从率最高的是南亚48%（95% CI：44-51，*P*=0.877），其次是东亚45%（95% CI：31-59，*P*=0.001）和中东41%（95% CI：30-52，*P*=0.001）。与区域情况相似，低收入和中低收入国家的不依从率较高，为50%（95% CI：47-54，*P*=0.220），而中上收入和高收入国家分别为37%（95% CI：25-49，*P*=0.001）和44%（95% CI：29-59，*P*=0.001）。**结论：**亚洲地区抗高血压药物治疗的不依从性的发生率较高。这可能部分解释了文献中经常报道的亚洲高血压病治疗效果差和死亡率高的原因。有必要实施适当的政策和临床措施来提高对药物的依从性。

关键词：亚洲 • 依从药物治疗 • 高血压 • 系统性的综述

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at (https://doi.org/10.1007/s11096-021-01236-z).

✉ Kifayat Ullah Shah
kushah@qau.edu.pk

1 Department of Pharmacy, Quaid-E-Azam University, Islamabad 45320, Pakistan

2 School of Pharmacy, Institute of Clinical Sciences, University of Birmingham, Edgbaston, Birmingham B15 2TT, UK

3 Institute of Applied Health Research, University of Birmingham, Birmingham B15 2TT, UK

4 Institute of Pharmaceutical Sciences, University of Veterinary and Animal Science (UVAS), Lahore, Pakistan

对实践的影响

• 在常规临床会诊期间应经常讨论关于不依从抗高血压治疗和药物治疗依从性的影响因素。

• 卫生政策制定者应考虑当地社会经济状况、文化因素来设计和实施政策，促进良好的临床做法，以改善对药物的依从性。

• 需要进行更多的研究来确定干预措施的有效性，以改善低收入和中等收入国家的药物依从性。

前言

高血压是一个全球的重大的公共卫生挑战，尤其是在拥有世界三分之二人口的亚洲。血压失控可能导致中风、冠心病、心力衰竭、肾功能不全、失明[1]。在亚洲不同的地区，高血压的患病率从15%到35%不等。此外，亚洲的高血压控制率较低，中国和印度的高血压控制率分别只有8%和6%[2]。

依从性是指患者遵照医疗从业者的处方而服药的程度[3]。一项meta分析发现，依从医嘱进行抗高血压治疗可将不良治疗结果的风险降低26%，依从治疗的患者获得良好治疗结果的可能性是不依从治疗的患者获得良好治疗结果几率的三倍[4]。对于量化不依从性，文献中使用了直接和间接方法来评估对药物的依从性。直接方法（例如直接观察、测定尿液和血液中药物的浓度）被视为金标准，但由于成本高，很少使用。间接方法（如药片计数、问卷调查）更容易且更具成本效益，适用于不依从性的评估[5]。

亚洲在种族、文化、经济和治理体系方面与世界其他地区不同。现有文献报道，亚洲在高血压患病率、治疗及控制情况存在种族差异。亚洲不同的地区的血压控制率在10.6%到41.4%之间变化[6]。对药物治疗的不依从性是导致高血压失控的主要原因[7]。电子病历使用率低、卫生保健知识普及程度低、医疗资源的不可及性和不可负担性、以及药品再调配记录的缺乏是亚洲国家无法获得药物依从性准确数据的主要因素[8]。因此，评估不依从性的“负担”是非常重要的，以便能够设计和实施必要的卫生保健政策和干预措施来支持临床实践，从而提升亚洲高血压患者的用药依从性。先前的系统性回顾评估了世界不同地区高血压和其他心血管疾病患者用药不依从性和造成用药不依从性的相关因素[9,10]。一项系统性回顾估算在全球高血压患者中，总体抗高血压药物不依从性的发生率为45.2%[9]。但是这个系统性回顾仅包括发表于2009年1月至2016年3月期间使用Morisky药物依从性量表（Morisky Medication Adherence Scale, MMAS-8）进行评估的文献，此外，作者没有进行任何区域分析来探讨药物依从性区域的差异。因此，这些数据并没有提供关于世界不同地区，特别是亚洲不依从情况的任何独特的信息。鉴于现有文献的局限性，需要更全面和更新的系统性回顾和meta分析来评估高血压患者不依从性的发生率。由于高血压及其相关疾病是亚洲人群早逝的主要原因之一，我们将本综述的重点放在来自亚洲的研究。此外，据我们所知，目前尚无这类系统性回顾综述。

综述目的

这篇综述的目的是评估亚洲居民中的高血压患者对抗高血压药物用药不依从性的发生率。本系统回顾旨在回答以下研究问题：

问题#01 在亚洲，对抗高血压药物医嘱不依从性的总体的发生率是多少?

问题#02 对抗高血压药物医嘱不依从性的发生率是否与性别、地理位置、收入水平有关?

方法

撰写和报告本系统性综述时，我们遵循了系统综述与meta分析报告标准（Preferred Reporting Item for Systematic Review and Metaanalysis, PRISMA）以及加强流行病学观察研究报告（Strengthening The Reporting of Observational Studies in Epidemiology, STROBE）指南[11,12]。本综述在PROSPERO注册，PROSPERO是一个注册的前瞻性系统综述的国际数据库（ID号：CRD42018117403）。

纳入和排除标准

本综述包括2000年至2019年间对高血压患者进行的所有评估用药不依从性发生率的横断面研究，由于时间较久的研究不能真正代表亚洲目前抗高血压药物治疗不依从性的现状，因而2000年之前发表的研究不在纳入文献之列。此外，以英语发表的研究、居住在亚洲的亚洲人口的研究、经美国健康研究院质量评估工具[13]评为良好或一般的研究也作为纳入本综述的条件。质量评估由一位作者完成，并由另一

位作者进行复核。如两者有意见分歧，则向第三位作者进行咨询。

文献检索

在PubMed、Google Scholar、MEDLINE、Embase、Scopus、CINHAL、Cochrane数据库进行了系统搜索，使用的关键词包括：compliance，adherence，medication non-compliance，medication non-adherence，and antihypertensive therapy，这些关键字是使用布尔运算符酌情组合而成，在线补充文件中提供了详细的搜索策略。此外，还通过检索参考文献列表、作者联系方式、同事电子邮件发送等，获得了一些相关的研究文章。

研究选择和数据提取

使用参考文献管理软件Endnote®（版本X5）对检索到的文献进行汇总。由一名作者对标题和摘要进行筛选并纳入，当不确定时，由另一名作者进行判断。一名作者下载了相关文章的全文，并根据纳入和排除标准对其进行评估，另一名作者进行复核，意见不一致时协商解决，如两名作者之间仍不能达成共识，经第三名作者予以定夺。数据提取表是使用Microsoft Excel©创建的，对结构化数据提取表进行了预测试，并在必要时进行了更改。提取的数据包括：研究者姓名、研究年份、研究国家、所使用的依从性量表、研究人群、性别百分比、受试者平均年龄、对抗高血压药物治疗不依从性的百分比。提取的数据按国家、地理区域和收入水平等变量分组。根据世界银行的定义，亚洲国家被划分成不同的收入水平类别[14]。

数据质量评估

美国国家卫生研究院质量评估工具[13]用于所有纳入文献的质量评估。该工具由14个问题的标准质量检查表所组成，适用于观察性队列研究和横断面研究。对于每个问题，作者可以从三个选项中选择合适的选项“是”、“否”、“不适用”。基于这些问题，两名作者分别将文章质量分为好、一般、差三类。质量评估中的差异通过作者之间的讨论得到解决。如果仍不能得到解决，则由第三名作者进行判断。

统计学分析

本文使用STATA版本14.3®进行Meta分析。只有临床和统计相结合的同质性文献才使用meta分析。临床的同质性由综述作者根据研究对象和用于评估用药依从性的方法进行评估。I^2和95%可信区间检验用于评估文章的统计异质性。小于50%的I^2值用于表示统计同质性[15]。使用随机缺陷模型进行比例分析，以解释统计学上的异质性。此外，进行亚组分析来说明异质性。性别、收入水平、区域地理用作分组变量。为了排除用于测量用药依从性的不同方法对本文总体结果的影响，进行了专项的敏感性分析，在敏感性分析中，使用了相似的方法/工具测量药物依从性，如MMAS-8、MMAS-4；去除异常值和样本量过大（样本量大于5000）或过小（样本量<100）的文章；使用不常见的依从性测量工具/方法的文章，比如少于两个研究的文章。

结果

检索结果

共有1274篇文章从搜索数据库中被确定，另外4篇文章从搜索网站和参考文章列表中检索到。剔除重复数据后，926项研究的标题和摘要被一名作者（SM）筛选出来。其余162篇的全文被一名作者下载、审阅并纳入，并由另一名作者复核。最后66篇文章符合纳入标准。PRISMA 2009流程图（图1）给出了排除全文的原因。

纳入研究的质量评估

纳入本综述的文章中，超过一半的文章44/66篇（66%）在NIH质量评估工具中被评为良好，并显示出较高的内部真实性。其余22/66篇（34%）被评为良好/一般。

评估药物依从性的工具

Morisky药物依从性量表是评估抗高血压药物依从性最常用的工具（34项研究）。在上述34项研究中，21项研究使用

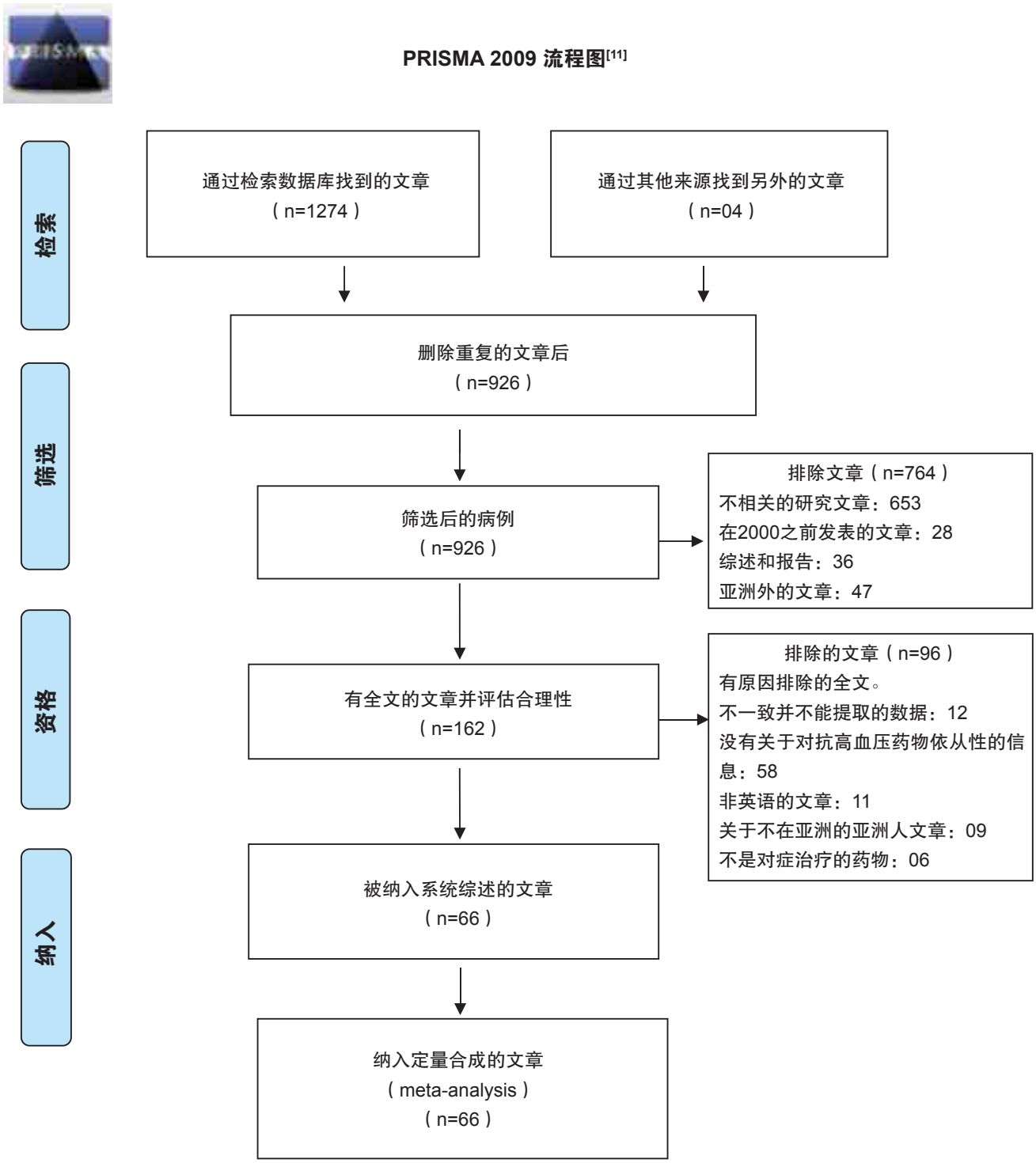

图1. PRISMA 流程图

“8条目Morisky药物依从性量表”（MMAS-8）[16-36]，11项研究使用“4条目Morisky药物依从性量表”（MMAS-4）[37-47]，一项研究使用“Morisky绿色量表”（MGS）[48]测量依从性。24项研究使用“经验证的自我结构问卷”[49-72]。有两项研究中分别使用了药片计数法[73,74]和Hill-Bone依从性量表（Compliance Scale）[75,76]。简单药物问卷（BMQ）[77]、“高血压患者治疗依从性量表”（TASHP）[78]、“累积药物治疗依从性量表”（CMA）[79]、覆盖天数的比例（PDC）（≥80%）[80]以及高

血压治疗方案依从性量表（HARTS）各用于一项研究[81]。

纳入研究的特征

66项研究共包括2,532,582例亚洲受试者。8项研究来自印度[21,34,45,48,52,65,66,77]，8项研究来自沙特阿拉伯[24,31,41,59,68-71]，孟加拉国[53-57,76]和中国[16,17,38,39,63,78]各有6项。伊朗[26,27,35,43]、巴基斯坦[22,37,46,58]、日本[51,64,72,80]各有4项研究，约旦[44,75,82]、印度尼西亚[20,32,33]、香港[18,19,47]各有3项研究。阿联酋[25,42]、韩国[73,79]、尼泊尔[40,67]、泰国[74,81]、伊拉克[36,61]各有2项研究。马来西亚[49]、阿曼[28]、缅甸[23]、土耳其[62]、越南[50]、黎巴嫩[30]、巴勒斯坦[29]各1项。所有纳入的研究文章均为横断面观察研究，样本量包括45至2,455,193个研究对象。63项研究通过自我问卷收集数据，两项研究使用药片计数法，1项研究使用覆盖天数比例（proportion of days covered, PDC）和累积药物依从性（cumulative medication adherence, CMA）法测量药物依从性。在纳入综述的66项研究中，41项研究分别调查了男性和女性的不依从性，而其余25项研究仅提及男性和女性的总体依从性。

纳入的66项研究中2,532,582例受试者的主要特征见表1。大多数受试者为女性（n=1,462,746，占纳入meta分析总受试者的58%）。受试者的平均年龄（±SD）为58（±6）岁。

对抗高血压药物治疗不依从

总体而言，meta分析估计亚洲患者服药依从性不高的发生率为48%（95% CI：41-54，*P*=0.001）（图2）。分析中观察到较高的统计异质性（I^2=99.6%）。女性的不依从性49%（95% CI：41-56，*P*=0.001）略高于男性47%（95% CI：40-53，*P*=0.001）（见补充图1和图2）。根据地域来看，抗高血压药物治疗不依从性发生率最高的是南亚48%（95% CI：44-51，*P*=0.877），其次是东亚45%（95% CI：31-59，*P*=0.001）和中东41%（95% CI：30-52，*P*=0.001）（补充表1）（图3）。然而在分析中观察到高度的统计异质性（I^2=97.3%），同样地，根据国家的收入水平，相比较而言，在低收入和中低收入国家观察到用药不依从率高达50%（95% CI：47-54，*P*=0.22），而中上收入国家为37%（95% CI：25-49，*P*=0.001），以及高收入国家为44%（95% CI：29-59，*P*=0.001）（补充表2）（图4）。同样，在分析中观察到高度的统计异质性（I^2=99.6）。根据所使用的研究工具/方法基础上，对45项研究进行了进一步分层的敏感性分析。在这45项研究中，18项研究使用MMAS-8，8项研究使用MMAS-4，其余19项研究使用有效的结构化问卷。敏感性分析表明，去除异常值后，对使用不同方法/工具测量药物依从性的研究进行单独分析时，从总体汇总百分比来看，观察到不依从性水平无显著差异（补充图3-5）。其中一项研究因为样本量太大（2,455,193）被软件自动从meta分析中删除，并将其作为离群值处理[79]。纳入如此大样本量的研究将会使结果产生偏差，并对总结果中产生影响。

讨论

这篇综述的目的是评估亚洲人群抗高血压药物治疗不依从性的发生率。我们的研究发现，来自亚洲的22个国家的近一半受试者没有坚持服用抗高血压药物。这解释了高血压治疗效果差以及高血压并发症导致的后医疗保健系统经济负担增加的原因[83]。

我们的综述报道亚洲抗高血压药物治疗不依从性的发生率[48%（95% CI：41-54，*P*=0.001）]高于Abegaz等人早期meta分析[43.5%（95 CI：35-53，*P*>0.001）]。然而，这个meta分析只包括了7个亚洲国家，大部分来自东亚[9]。灵敏度分析发现，使用不同方法/工具的研究，不依从性发生率无显著差异。同样，离群值和样本量对整体结果的影响也很小。

我们根据性别将结果分层，发现相对于男性高血压患者，女性高血压患者的不依从性发生率在统计学上无显著性差异，文献中已经报道了与药物治疗依从性相关的性别差异的混合结果。有些来自亚洲的研究发现，女性患者比男性患者对抗高血压治疗治疗的依从性更好[16,84,85]。相反，也有一些亚洲的研究发现男性患者比女性患者更能够遵从医嘱进行高血压治疗[24,31]。

在亚洲开展的一些研究探索了高血压患者服药依从性的因素。已明确的影响因素可分为患者相关因素、社会经济因

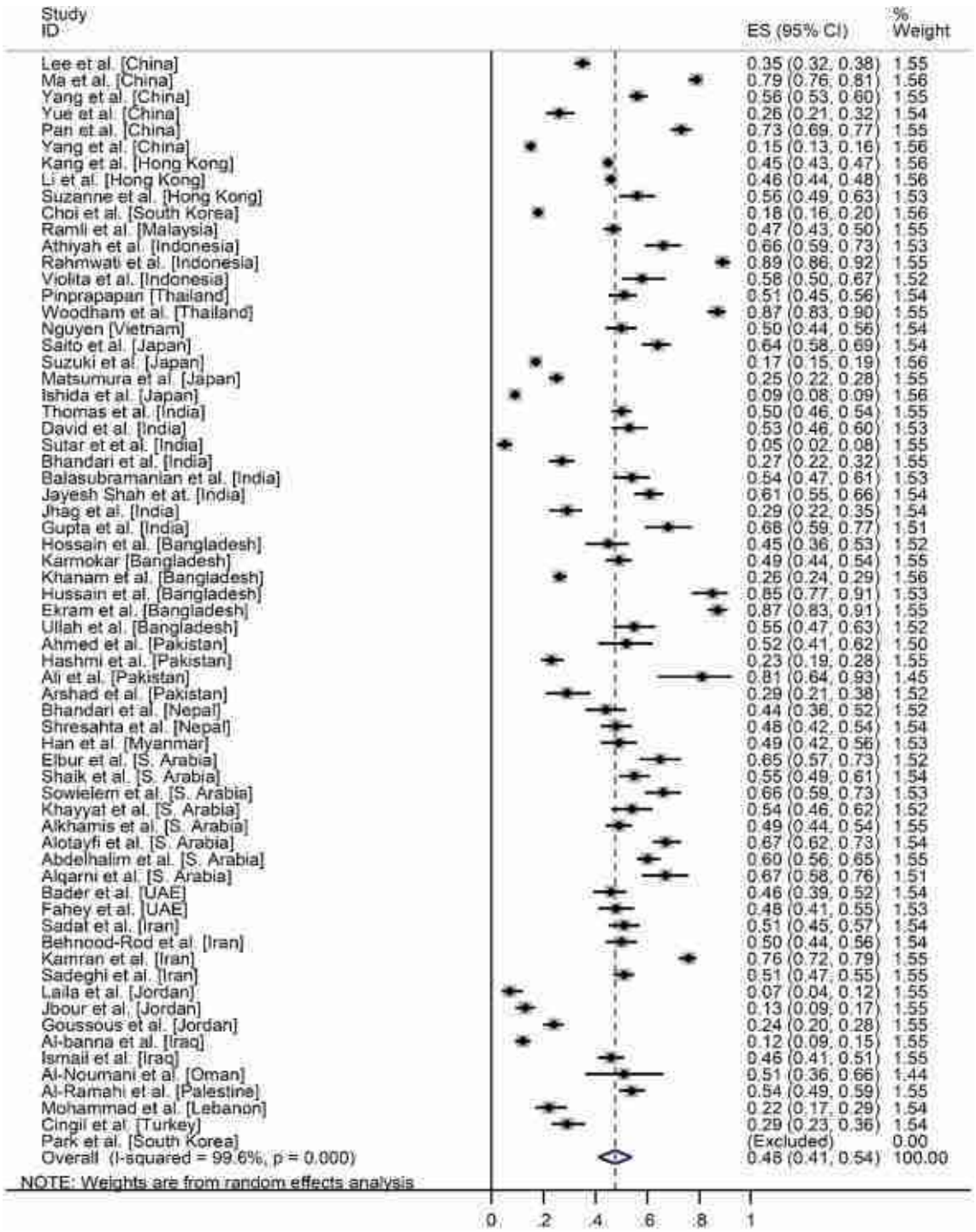

图2. 高血压患者中不依从性的meta分析（66项研究）

素、治疗相关因素和疾病相关因素[86,87]。在不同研究中引用的患者相关因素包括遗忘、语言障碍、患者偏好、知识素养、常规治疗和家庭支持的中断。不同研究确定的社会经济因素包括负担不起、失业、低收入。治疗相关因素包括副作用和用药频率。医疗保健系统相关因素包括没有保险、医院预约等待时间长、医疗保健提供者和患者之间交流匮乏、处方更新自动化程度低下等。同样，在不同的亚洲研究报道中，与疾病相关的因素包括无症状、有疾病相关并发症以及

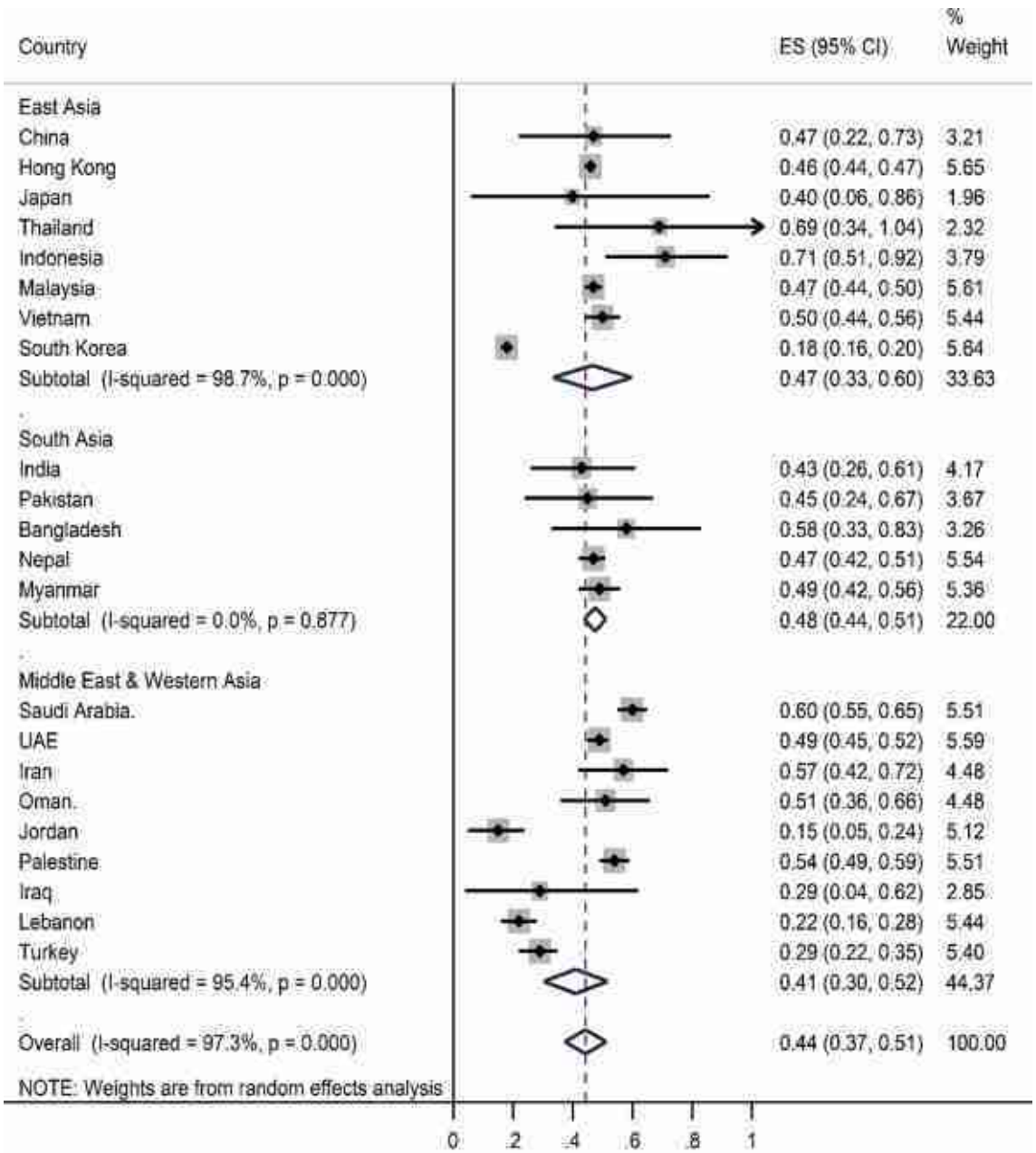

图3. 亚洲不同地区不依从性的meta分析（22个国家）

先前因病的住院治疗史[7,8,38]。然而，在女性中，对医护人员的沟通不满意和抑郁症状是药物治疗不依从的最主要原因[63]。临床医生应该考虑性别差异，并意识到患者之间可能存在的不同的原因[88]。因此，提高依从性的干预措施应根据患者的需要进行调整，以产生积极的效果[89]。

我们发现在低和中低收入国家抗高血压药物用药不依从率是50%（95% CI：47-54，*P*=0.220），要比中高37%（95% CI：25-49，*P*=0.001）或高收入国家的44%（95% CI：29-59，*P*=0.001）更高。这种差异或许是由于相对于低或中低收入国家，高或中高收入国家对疾病认识水准更高并且有更好的医疗保健系统。此外，在中低收入国家中，缺乏适当的医疗资源、获得医疗设施方面的不平等以及缺乏负担能力等都在加剧这个现象[10,90]。因此，与发达国家相比，中低收入国家高血压相关并发症的负担和发生率都更高[61,65]。

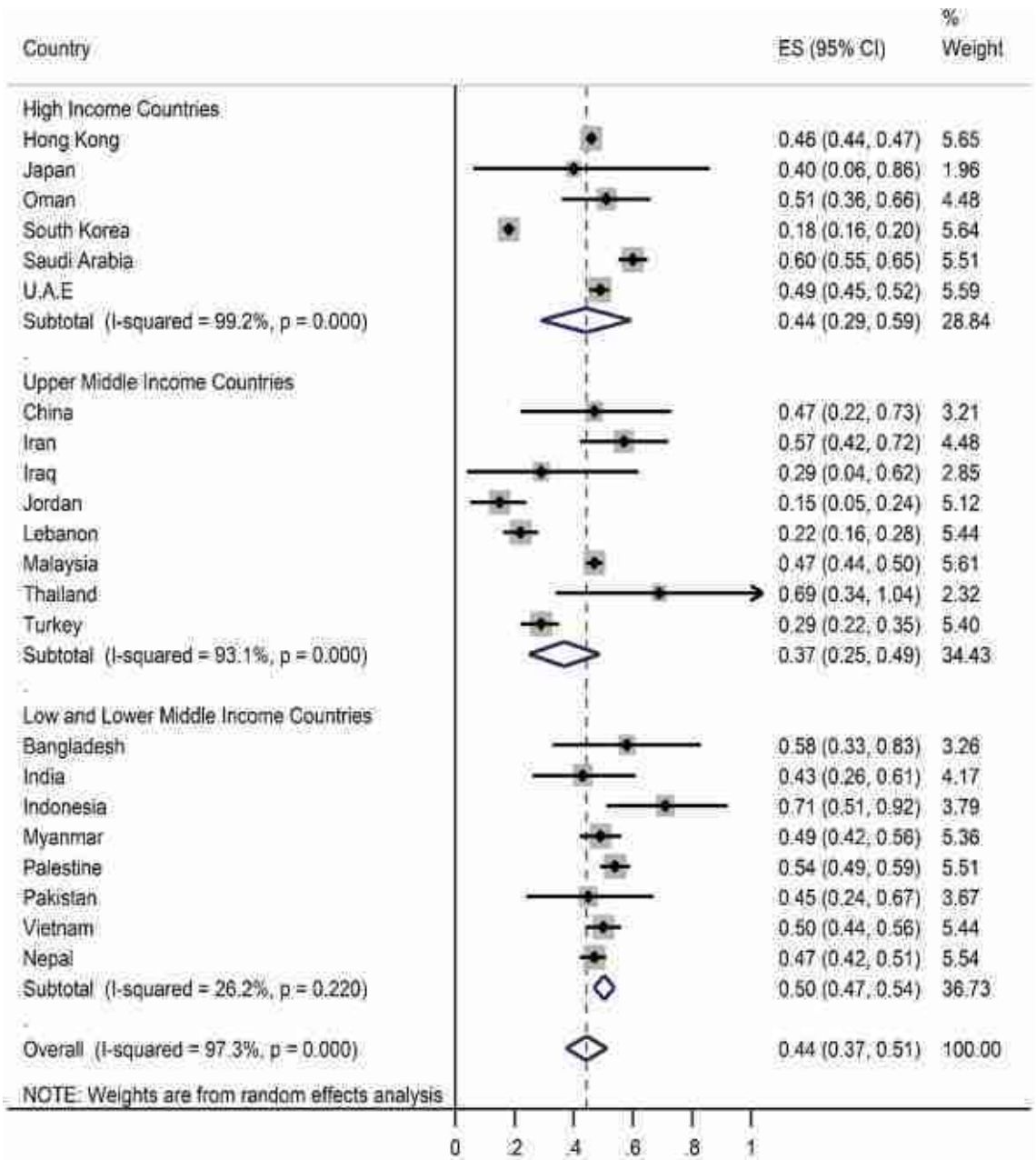

图4. 亚洲不同收入国家不依从性的meta分析（22个国家）

在设计改善高血压患者服药依从性的干预措施时，应考虑诸如种族、文化、经济条件和医疗保健系统等区域性因素。许多亚洲国家医疗保健资源有限，因此有必要制定成本效益高、易于实施的干预措施。任何旨在提高健康意识的干预措施都可能有助于提高用药依从性。医生、药剂师和社区卫生工作者等卫生保健提供者可以针对按时服药的益处对患者进行教育[8,91,92]。患者和医疗保健提供者之间更好的沟通已经在药物依从方面展现出积极作用。亚洲一些地区的手机使用率很高，因此使用手机短信提醒、移动应用和电子药物比对等技术可以很好地帮助改善用药依从性[93-95]。随访在提高用药依从性方面也显示出积极的结果[96]。行为干预如记忆辅助、与日常生活同步的治疗活动（例如在祈祷后或淋浴前服药）在改善药物依从性方面也是有用的[97,98]。抗高血压药物的不可负担性和不可获得性也会导致对药物的依从性降低，

表1. 纳入系统回顾和meta分析的研究特点

Sr#	研究者	年份	研究地点	研究设计	使用的量表	样本量	性别分布		性别比例 男性:女性	平均年龄	男性的 不依从性% （95% CI）	女性的 不依从性% （95% CI）	总体 不依从性 （95% CI）
							男性	女性					
1	Lee et al	2012	China	Cross Sectional	MMAS-8	1114	465	649	41.7:58.3	65.7 ± 11.1	38 (33–43)	32 (27–37)	35 (32–38)
2	Ma et al	2015	China	Cross Sectional	MMAS-4	1159	673	486	58.1:41.9	59.9 ± 10.06	N/A	N/A	79 (76–81)
3	Yang et al	2014	China	Cross Sectional	MMAS-4	745	345	400	46.3:53.7	56.4 ± 10.8	53 (48–58)	60 (55–65)	56 (53–60)
4	Yue et al	2014	China	Cross Sectional	MMAS-8	232	110	122	47.4:52.6	64.1 ± 11	N/A	N/A	26 (21–32)
5	Pan et al	2019	China	Cross Sectional	TASHP	488	242	246	49.59:50.41	N/A	79 (74–84)	66 (60–72)	73 (69–77)
6	Zhang et al	2018	China	Cross Sectional	Structured Questionnaire Form	1916	762	1154	39.8:60.2	72.2 ± 7.7	17 (14–19)	14 (12–16)	15 (13–16)
7	Kang et al	2014	Hong Kong	Cross Sectional	MMAS-8	2445	1371	1074	43.9:56.1	65.5 ± 10.95	19 (17–21)	26 (23–29)	45 (43–47)
8	Li et al	2015	Hong Kong	Cross Sectional	MMAS-8	2445	1120	1325	45.8:54.2	65.3 ± 11	N/A	N/A	46 (44–48)
9	Suzanne et al	2016	Hong Kong	Cross Sectional	MMAS-4	195	40	151	20.5:79.5	76 ± 6.6	55 (40–70)	56 (48–64)	56 (49–63)
10	Chui et al	2017	South Korea	Cross Sectional	Pill Count	1523	907	616	59.6:40.4	N/A	19 (17–22)	17 (14–19)	18 (16–20)
11	Park et al	2007	South Korea	Cross Sectional	CMA (Cumulative Medication Adherence)	2,455,193	1,028,724	1,426,469	42:58	N/A	N/A	N/A	45 (45–45)
12	Ramli et al	2012	Malaysia	Cross Sectional	Structured Questionnaire Form	653	243	410	37.2:62.8	58 ± 9.8	44 (38–50)	51 (46–57)	47 (43–50)
13	Athiyah et al	2015	Indonesia	Cross Sectional	MMAS-8	204	55	149	27:73	N/A	N/A	N/A	66 (59–73)
14	Rahmawati et al	2017	Indonesia	Cross Sectional	MMAS-8	384	96	288	25:75	65.7 ± 10.3	N/A	N/A	89 (86–92)
15	Violita et al	2018	Indonesia	Cross Sectional	MMAS-8	134	41	93	30.6:69.4	57.6 ± N/A	N/A	N/A	58 (50–67)
16	Pinprapapan et al	2013	Thailand	Cross Sectional	Hypertensive Adherence to Therapeutic Regimen Scale (HARTS)	321	110	211	34.27:65.73	49 ± 5.79	N/A	N/A	51 (45–56)

表1.（接上表）

Sr#	研究者	年份	研究地点	研究设计	使用的量表	样本量	性别分布		性别比例 男性:女性	平均年龄	男性的 不依从性% （95% CI）	女性的 不依从性% （95% CI）	总体 不依从性 （95% CI）
							男性	女性					
17	Woodham et al	2018	Thailand	Cross Sectional	Pill Count	408	143	265	35:65	68 ± 5.92	82 (75–88)	89 (85–93)	87 (83–90)
18	Nguyen et al	2016–17	Vietnam	Cross Sectional	Structured Questionnaire Form	315	171	144	54.3:45.7	53.7 ± 6.95	55 (47–63)	44 (36–52)	50 (44–56)
19	Saito et al	2008	Japan	Cross Sectional	Structured Questionnaire Form	292	157	135	53.7:46.3	50.2 ± 6.6	43 (36–50)	N/A	64 (58–69)
20	Suzuki et al	2018	Japan	Cross Sectional	Structured Questionnaire Form	1372	953	419	69:31	67 ± 12	N/A	25 (21–29)	17 (15–19)
21	Matsumura et al	2018	Japan	Cross Sectional	Structured Questionnaire Form	687	342	323	51:49	65 ± 10.2	N/A	N/A	25 (22–28)
22	Ishida et al	2019	Japan	Cross Sectional	PDC-Proportion of days covered (≥ 80%)	47,891	27,293	20,598	57:43	70 ± 11.5	N/A	N/A	8.5 (8–9)
23	Thomas et al	2008–09	India	Cross Sectional	BMQ	608	310	298	51:49	58.40 ± N/A	N/A	N/A	50 (46–54)
24	David et al	2015	India	Cross Sectional	Morisky Green Scale	214	71	143	33:67	N/A	42 (32–51)	60 (51–69)	53 (46–60)
25	Sutar et al	2015–16	India (Goa)	Cross Sectional	MMAS-8	213	96	117	45:55	60.52 ± 5.4	N/A	N/A	5 (2–8)
26	Bhandari et al	2009	India	Cross Sectional	Structured Questionnaire Form	348	111	237	32:68	55.13 ± 12.4	N/A	N/A	27 (22–32)
27	Balasubramanian et al	2018	India	Cross Sectional	MMAS-4	189	93	96	49.2:50.8	65.12 ± 11.7	46 (36–56)	61 (51–71)	54 (47–61)
28	Jayesh Shah et al	2018	India	Cross Sectional	Structured Questionnaire Form	330	141	189	42.7:57.3	55.2 ± 12.6	62 (54–70)	60 (53–67)	61 (55–66)
29	Jhag et al	2018	India	Cross Sectional	MMAS-8	200	90	110	45:55	57.1 ± 12	29 (20–38)	28 (20–36)	29 (22–35)
30	Gupta et al	2019	India	Cross Sectional	Structured Questionnaire Form	100	33	67	33:67	55.6 ± 12.03	61 (44–77)	72 (61–82)	68 (59–77)

表1.（接上表）

Sr#	研究者	年份	研究地点	研究设计	使用的量表	样本量	性别分布		性别比例 男性:女性	平均年龄	男性的 不依从性% （95% CI）	女性的 不依从性% （95% CI）	总体 不依从性 （95% CI）
							男性	女性					
31	Hossain et al	2015	Bangladesh	Cross Sectional	Structured Questionnaire Form	146	103	43	70.5:29.5	N/A	49 (37–62)	35 (23–47)	45 (36–53)
32	Karmokar et al	2014	Bangladesh	Cross Sectional	Structured Questionnaire Form	350	251	99	71.6:28.4	50.49 ± 8.44	N/A	N/A	49 (44–54)
33	Khanam et al	2014	Bangladesh	Cross Sectional	Structured Questionnaire Form	1068	417	651	39:61	44.6 ± 15.8	29 (24–35)	24 (19–30)	26 (24–29)
34	Hussain et al	2006	Bangladesh	Cross Sectional	Structured Questionnaire Form	120	83	37	69.2:30.8	57 ± 11	N/A	N/A	85 (77–91)
35	Ekram et al	2006–07	Bangladesh	Cross Sectional	Structured Questionnaire Form	300	177	123	59:41	52 ± 11	N/A	N/A	87 (83–91)
36	Ullah et al	2019	Bangladesh	Cross Sectional	Hill-Bone Scale	144	66	78	46:54	56.1 ± N/A	58 (46–69)	51 (40–62)	55 (47–63)
37	Ahmed et al	2007	Pakistan	Cross Sectional	Structured Questionnaire Form	89	22	67	25:75	56 .1 ± 12.5	N/A	N/A	52 (41–62)
38	Hashmi et al	2005–06	Pakistan	Cross Sectional	MMAS-4	438	199	239	45.4:54.6	54 ± 10	23 (15–32)	24 (16–33)	23 (19–28)
39	Ali et al	2012	Pakistan	Cross Sectional	MMAS-8	32	18	14	56:44	56 ± N/A	77 (56–91)	86 (75–96)	81 (64–93)
40	Arshad et al	2015	Pakistan	Cross Sectional	MMAS-4	106	53	53	50:50	58.8 ± 12.26	49 (36–63)	51 (37–64)	29 (21–38)
41	Bhandari et al	2009–10	Nepal	Cross Sectional	MMAS-4	154	N/A	N/A	N/A	N/A	31 (21–41)	54 (41–66)	44 (36–52)
42	Shreshta et al	2018	Nepal	Cross Sectional	Structured Questionnaire Form	260	132	128	51:49	N/A	53 (45–62)	43 (34–52)	48 (42–54)
43	Han et al	2015	Myanmar	Cross Sectional	MMAS-8	216	89	127	41.2:58.8	52.8 ± 12.5	46 (36–56)	54 (44–64)	49 (42–56)
44	Elbur et al	2013	Saudi Arabia	Cross Sectional	MMAS-4	144	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	65 (57–63)
45	Al-Sowielem et al	2001	Saudi Arabia	Cross Sectional	Structured Questionnaire Form	190	51	139	27:73	50 ± 11.7	69 (61–77)	65 (57–73)	66 (59–73)

表1.（接上表）

Sr#	研究者	年份	研究地点	研究设计	使用的量表	样本量	性别分布		性别比例 男性:女性	平均年龄	男性的 不依从性% （95% CI）	女性的 不依从性% （95% CI）	总体 不依从性 （95% CI）
							男性	女性					
46	Shaik et al	2013–14	Saudi Arabia	Cross Sectional	MMAS-8	282	111	171	39.4:60.6	52 ± 12.05	56 (48–64)	54 (46–62)	55 (49–61)
47	Khayyat et al	2016	Saudi Arabia	Cross Sectional	MMAS-8	204	58	146	28.4:71.6	59 ± 12.2	40 (27–53)	59 (51–66)	54 (46–62)
48	Alkhamis et al	2019	Saudi Arabia	Cross Sectional	Structured Questionnaire Form	372	231	141	62:38	53 ± 12.4	52 (46–58)	42 (34–50)	49 (44–54)
49	Alotayfi et al	2018	Saudi Arabia	Cross Sectional	Structured Questionnaire Form	267	116	160	42:58	N/A	71 (62–79)	65 (58–72)	67 (62–73)
50	Abdelhalim et al	2019	Saudi Arabia	Cross Sectional	Structured Questionnaire Form	402	198	204	49:51	54.09 ± 10.7	80 (75–86)	41 (34–47)	60 (56–65)
51	Alqarni et al	2018	Saudi Arabia	Cross Sectional	Structured Questionnaire Form	108	30	78	27.8:72.2	N/A	58 (47–69)	90 (79–101)	67 (58–76)
52	Bader et al	2012–13	UAE	Cross Sectional	MMAS-4	250	134	116	53.6:46.4	44 ± 5.6	53 (43–62)	37 (28–46)	46 (39–52)
53	Fahey et al	2005–06	UAE	Cross Sectional	MMAS-8	203	102	101	50:50	52 ± N/A	N/A	N/A	48 (41–55)
54	Sadat et al	2014	Iran	Cross Sectional	MMAS-8	280	118	162	42.1:57.9	60.3 ± 10	N/A	N/A	51 (45–57)
55	Behnood-Rod et al	2014	Iran	Cross Sectional	MMAS-8	280	118	162	42.1:57.9	60 ± 10	50 (42–59)	50 (41–59)	50 (44–56)
56	Kamran et al	2013	Iran	Cross Sectional	MMAS-4	671	169	501	25.18:74.8	N/A	77 (74–81)	75 (71–79)	76 (72–79)
57	Sadeghi et al	2018	Iran	Cross Sectional	MMAS-8	600	181	419	30:70	56.44 ± 12.3	N/A	N/A	51 (47–55)
58	Laila et al	2016	Jordan	Cross Sectional	Hill-Bone	192	65	127	34:66	52.8 ± N/A	N/A	N/A	8 (4–12)
59	Al-Jbour et al	2013	Jordan	Cross Sectional	MMAS-4	273	84	189	30.8:69.2	69 ± 2.3	N/A	N/A	13 (9–17)
60	Goussouset et al	2015	Jordan	Cross Sectional	Structured Questionnaire Form	471	216	255	45.9:54.1	59 ± 11.18	26 (19–35)	23 (15–31)	24 (20–28)
61	Al-banna et al	2008	Iraq	Cross Sectional	Structured Questionnaire Form	418	127	291	30.4:69.6	N/A	14 (8–20)	12 (5–19)	12 (9–15)

表1.（接上表）

Sr#	研究者	年份	研究地点	研究设计	使用的量表	样本量	性别分布		性别比例	平均年龄	男性的不依从性%（95% CI）	女性的不依从性%（95% CI）	总体不依从性（95% CI）
							男性	女性	男性:女性				
62	Ismael et al	2018	Iraq	Cross Sectional	MMAS-8	335	145	190	43.3:56.7	58.69 ± 11.9	39 (31–47)	62 (55–79)	46 (41–51)
63	Al-Noumani et al	2015	Oman	Cross Sectional	MMAS-8	45	16	29	35.6:64.4	52 ± 14.6	N/A	N/A	51 (36–66)
64	Al-Ramahi et al	2011	Palestine	Cross Sectional	MMAS-8	450	197	253	43.8:56.2	59 ± 12.2	54 (48–60)	54 (48–60)	54 (49–59)
65	Mohammad et al	2015	Lebanon	Cross Sectional	Structured Questionnaire Form	210	85	125	40.5:59.5	59.3 ± 12.2	N/A	N/A	22 (17–29)
66	Cingil et al	2005	Turkey	Cross Sectional	Structured Questionnaire Form	194	50	144	26:74	N/A	13 (3–21)	35 (27–42)	29 (23–36)

MMAS-8，8条目Morisky药物依从性量表；MMAS-4，4条目Morisky药物依从性量表；TASHP，高血压患者治疗依从性量表；CMA，累积药物治疗依从性量表；HARTS，高血压治疗方案依从性量表；PDC，覆盖天数的比例（≥80%）；BMQ，简单药物问卷；N/A，不可用。

因此，任何针对这些问题的干预措施都有助于改善药物依从性[7]。

局限性

在meta分析中还观察到高水平的异质性。这种高比例的异质性或许是由于患者特征差异、文化差异、人口统计学差异、研究方法的差异。此外，一份问卷能成功地用于衡量一个国家的不依从性不佳，并不意味着它可以以同样的准确性衡量另一个国家的依从性。这可能是由于世界不同地区的文化和语言差异所导致。我们仅收录了以英语发表的研究，可能会遗漏一些其他语言发表而有价值的文章。此外，我们仅搜索了同行评议的文章，没有将灰色文献和会议摘要包括在内，并对可能导致发表偏倚的研究采用了最低质量阈值。尽管我们尽了最大努力将每一个国家都纳入我们的研究中，但我们无法找到来自阿富汗、马尔代夫、乌兹别克斯坦、塔吉克斯坦和土库曼斯坦的相关研究。但是我们综述中包括的国家占亚洲人口的90%以上。

结论

总体来说，亚洲国家抗高血压药物用药依从性不高。相比较于东亚和中东，南亚的抗高血压治疗依从性略高。同样，中低收入国家抗高血压药用药的不依从率要高于中上收入国家和高收入国家。亚洲国家实施改善依从性的干预措施应该考虑性别差异并且需要制定预防措施以提高人们对于高血压的认知并减轻由它造成的负担。

翻译：陈思怡（武汉大学中南医院）

审译：吴新荣（中国人民解放军南部战区总医院）

Conflicts of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

参考文献

1. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. The Lancet. 2012;380(9859):2224–60.
2. Naseem A, Fatima A, Razzaque G, Haque N, Riaz S, Tahir M. Assessment of the level of disease state knowledge among hypertensive patients in public sector tertiary care hospitals of Quetta. Pakistan. Imp. J. Interdiscip. Res. 2017;3(3):1234–40.
3. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med. 2005;353(5):487–97.
4. DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes a meta-analysis. Med care. 2002;43(3):794–811.
5. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. Clin Ther. 1999;21(6):1074–90.
6. Jin C-N, Yu C-M, Sun J-P, Fang F, Wen Y-N, Liu M, et al. The healthcare burden of hypertension in Asia. Heart Asia. 2013;5(1):238–43.
7. Mahmood S, Jalal Z, Hadi MA, Orooj H, Shah KU. Non-adherence to prescribed Antihypertensives in primary, secondary and tertiary healthcare settings in Islamabad, Pakistan: a cross-sectional study. Patient prefere adherence. 2020;14(73):1–12.
8. Akeroyd JM, Chan WJ, Kamal AK, Palaniappan L, Virani SS. Adherence to cardiovascular medications in the South Asian population: a systematic review of current evidence and future directions. World J Cardiol. 2015;7(12):938–47.
9. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Elnour AA. Nonadherence to antihypertensive drugs: a systematic review and meta-analysis. Medicine. 2017;96(4):1–9.
10. Nielsen JØ, Shrestha AD, Neupane D, Kallestrup P. Non-adherence to anti-hypertensive medication in low-and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis of 92443 subjects. J Hum Hypertens. 2017;31(1):14.
11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med. 2009;151(4):264–9.
12. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med. 2007;147(8):573–7.
13. Health NIo. Quality assessment tool for observational cohort and cross-sectional studies. National Heart, Lung, and Blood Institute Avaliable from: www nhlbi nih gov/health-pro/guidelines/indevelop/cardiovascular-risk-reduction/tools/cohort[Accessed November 5, 2015]. 2014.
14. World-Bank. World Bank Countries Classification by Income Level. 2019. https://datahelpdesk.worldbank.org/knowledgebase/articles/906519-world-bank-country-and-lending-groups#:~:text=For%20the%20current%202021%20fiscal,those%20with%20a%20GNI%20per. Accessed 15/12/2019 2019
15. Higgins J. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1. 0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. www cochrane-handbook org. 2011.
16. Lee GK, Wang HH, Liu KQ, Cheung Y, Morisky DE, Wong MC. Determinants of medication adherence to antihypertensive medications among a Chinese population using Morisky medication adherence scale. PLoS ONE. 2013;8(4):96–104.
17. Yue Z, Li C, Weilin Q, Bin W. Application of the health belief model to improve the understanding of antihypertensive medication adherence among Chinese patients. Patient Educ Couns. 2015;98(5):669–73.
18. Kang CD, Tsang PP, Li WT, Wang HH, Liu KQ, Griffiths SM, et al. Determinants of medication adherence and blood pressure control among hypertensive patients in Hong Kong: a cross-sectional study. Int J Cardiol. 2015;182(23):250–7.
19. Li YT, Wang HH, Liu KQ, Lee GK, Chan WM, Griffiths SM et al. Medication adherence and blood pressure control among hypertensive patients with coexisting long-term conditions in primary care settings: A cross-sectional analysis. Medicine (Baltimore). 2016;95(20).
20. Athiyah U, Machfud AR, Aldila F, Yunita L, Ananda MR, Rizka NE. Measurement of Patient Adherence to the Use of Ntihypertensive Drugs by Mmas-8 nnd Pill Count in 5 Primary Health Centres of Surabaya/Antihipertansif ilaçlara hasta uyuncunun surabaya'nin 5 temel saglik merkezinde mmas-8 ve pill count yöntemleriyle belirlenmesi. FABAD JPharm Sci. 2013;38(2):91–7.
21. Sutar PA, Shah HK. A study of adherence pattern toward antihypertensive therapy (antihypertensive drugs, dietary habits, and physical activity) and certain factors affecting it. Int J Med Sci Public Health. 2017;6(3):463–72.
22. Saleem F, Hassali AA, Shafie AA. Hypertension in Pakistan: time to take some serious action. Br J Gen Pract. 2010;60(575):449–50.
23. Han WP, Hong SA, Tiraphat S. Factors related to medication adherence among essential hypertensive patients in tertiary hospitals in Yangon, Myanmar. Indian J Public Health Res Dev. 2015;13(2):57–70.
24. Shaik SA, Alsuwailem A, Alhargan A, Alswailem A, Alshiha D, AlGhalib H, et al. Medications adherence level and its associated factors among hypertensive patients at a major referral hospital, in Riyadh. KSA Asian J Med Sci. 2016;7(4):24–30.
25. Fahey M, Abdulmajeed A, Sabra K. Measurement of adherence to anti-hypertensive medication as perceived by doctors and patients. Qatar Med J. 2006;15(1):44–8.
26. Saadat Z, Nikdoust F, Aerab-Sheibani H, Bahremand M, Shobeiri E, Saadat H, et al. (2015) Adherence to antihypertensives in patients with comorbid condition. Nephrourol Mon. 2015;7(4):e29863.
27. Behnood-Rod A, Rabbanifar O, Pourzargar P, Rai A, Saadat Z, Saadat H, et al. Adherence to antihypertensive medications in Iranian patients. Int J Hypertens. 2016;2016(1):1–7.
28. Al-Noumani H, Wu J-R, Barksdale D, Knafl G, AlKhasawneh E, Sherwood G. Health Beliefs and Medication Adherence in Omanis With Hypertension. J Cardiovasc Nurs. 2018;33(6):518–26.
29. Al-Ramahi R. Adherence to medications and associated factors: A cross-sectional study among Palestinian hypertensive patients. J Epidemiol Glob Health. 2015;5(2):125–32.
30. Yassine M, Al-Hajje A, Awada S, Rachidi S, Zein S, Bawab W, et al. Evaluation of medication adherence in Lebanese hypertensive patients. Clin Epidemiol Glob Health. 2016;6(3):157–67.
31. Khayyat SM, Khayyat SMS, Alhazmi RSH, Mohamed MM, Hadi MA. Predictors of medication adherence and blood pressure control among Saudi hypertensive patients attending primary care clinics: a cross-sectional study. PLoS ONE. 2017;12(1):255–67.
32. Rahmawati R, Bajorek B. Factors affecting self-reported medication adherence and hypertension knowledge: A cross-sectional study in rural villages, Yogyakarta Province. Indonesia Chronic Illn. 2018;14(3):212–27.
33. Violita F, Thaha ILM, Dwinata I, Susanna D. Factors Associated with Medication Adherence of Patients with Hypertension

in Segeri's HealthCenter. KnE life sci. 2018;4(4):173–80.
34. Jhaj R, Gour PR, Kumari S, Sharma S. Association between medication adherence and blood pressure control in urban hypertensive patients in central India. Int J Non-Commun Dis. 2018;3(1):19–25.
35. Sadeghi N. Study of adherence to treatment & its related factors in hypertensive patients referring to erman health centers in 1396: School of Medicine. Kerman, Iran: Kerman University of Medical Sciences; 2018.
36. Ismael Z. Compliance of Hypertensive Patients to Medication in AL-Imam AL-Hussein medical City-Karbala-2018. J Kerbala Med. 2019;11(2):36–43.
37. Hashmi SK, Afridi MB, Abbas K, Sajwani RA, Saleheen D, Frossard PM, et al. Factors associated with adherence to antihypertensive treatment in Pakistan. PLoS ONE. 2007;2(3):1–8.
38. Ma C. A cross-sectional survey of medication adherence and associated factors for rural patients with hypertension. Appl Nurs Res. 2016;31(6):94–9.
39. Yang S, He C, Zhang X, Sun K, Wu S, Sun X, et al. Determinants of antihypertensive adherence among patients in Beijing: application of the health belief model. Patient Educ Couns. 2016;99(11):1894–900.
40. Bhandari B, Bhattarai M, Bhandari M, Ghimire A, Pokharel P. Morisky D (2015) Adherence to antihypertensive medications: population based follow up in Eastern Nepal. J Nepal Health Res Counc. 2015;13(29):38–42.
41. Elbur AI. Level of adherence to lifestyle changes and medications among male hypertensive patients in two hospitals in Taif; Kingdom of Saudi Arabia. Int J Pharm Pharm Sci. 2015;7(4):168–72.
42. Bader R, Koprulu F, Hassan N, Ali A, Elnour A. Predictors of adherence to antihypertensive medication in northern United Arab Emirates. East Mediterr health j. 2015;21(5):309–18.
43. Kamran A, Ahari SS, Biria M, Malpour A, Heydari H. Determinants of patient's adherence to hypertension medications: application of health belief model among rural patients. Ann Med Health Sci Res. 2014;4(6):922–7.
44. Kamel BA-JAA, Barhoom H. Knowledge about Hypertension and Antihypertensive medication compliance in a Jordanian community sample. J Interprof Educ Pract. 2013;4(24):81–7.
45. Balasubramanian A, Nair SS, Rakesh P, Leelamoni K. Adherence to treatment among hypertensives of rural Kerala. India J Family Med Prim Care. 2018;7(1):64–9.
46. Arshad AR. Frequency of poor adherence to antihypertensive treatment and an analysis of clinico-demographic correlates. J Coll Physicians Surg Pak. 2015;25(12):911–13.
47. Lo SH, Chau JP, Woo J, Thompson DR, Choi KC. Adherence to antihypertensive medication in older adults with hypertension. J Cardiovasc Nurs. 2016;31(4):296–303.
48. David R, Singh S, Isaac R. A study of treatment adherence and control status of diagnosed hypertensive patients in a rural community. Ludhiana. Int J Res Med Sci. 2015;3(2):247–51.
49. Ramli A, Ahmad NS, Paraidathathu T. Medication adherence among hypertensive patients of primary health clinics in Malaysia. Patient prefere adherence. 2012;6(3):613.
50. Schuiling-Veninga CC, Nguyen TBY, Vu T-H, Wright EP, Postma MJ. Adherence to hypertension medication: quantitative and qualitative investigations in a rural Northern Vietnamese community. PLoS ONE. 2017;12(2):1–13.
51. Saito I, Nomura M, Hirose H, Kawabe H. Use of home blood pressure monitoring and exercise, diet and medication compliance in Japan. Clin Exp Hypertens. 2010;32(4):210–3.
52. Bhandari S, Sarma PS, Thankappan KR. Adherence to antihypertensive treatment and its determinants among urban slum dwellers in Kolkata. India Asia-Pac J Public Health. 2015;27(2):NP74–84.
53. Hossain SZ, Islam MR, Biswas S, Biswas PK, Hossain MZ, Islam N, et al. Pattern of compliance to anti-hypertensive medications in hypertensive patients in a tertiary care hospital in Bangladesh. J Dhaka Med Coll. 2015;24(1):62–6.
54. Karmoker KK, Dutta B, Khalil MI, Rashid MB, Alam MA, Islam MJ, et al. Treatment compliance of Hypertensive patients. J Cardiovasc. 2016;8(2):110–4.
55. Khanam MA, Lindeboom W, Koehlmoos TLP, Alam DS, Niessen L, Milton AH. Hypertension: adherence to treatment in rural Bangladesh–findings from a population-based study. Glob Health Action. 2014;7(1):25028.
56. Hussanin S, Boonshuyar C, Ekram A. Non-adherence to antihypertensive treatment in essential hypertensive patients in Rajshahi, Bangladesh. Anwer Khan Mod Med Coll J. 2011;2(1):9–14.
57. Ekram AS, Hussain SM, Boonshuyar C. Preliminary report on non-adherence to antihypertensive treatment in essential hypertensive patients: a community based survey. J Teach Assoc. 2008;21(2):112–7.
58. Ahmed N, Abdul Khaliq M, Shah SH, Anwar W. Compliance to antihypertensive drugs, salt restriction, exercise and control of systemic hypertension in hypertensive patients at Abbottabad. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2008;20(2):66–9.
59. Al Sowielem L, El Zubier A. Compliance and knowledge of hypertensive patients attending PHC centres in Al-Khobar. Saudi Arabia East Mediterr health j. 1998;4(2):301–7.
60. Goussous LS, Halasah NA, Halasa M. Non-Compliance to Antihypertensive treatment among patients attending prince Zaid military hospital. Fam Med. 2015;13(1):15–9.
61. Al-banna HI, Moha SMS. Compliance to Antihypertensive treatment and causes of partial or poor compliance in patients attending Ali-Kamal consultation center in Suliamania. Zanco J Med Sci. 2010;14(1):78–84.
62. Cingil D, Delen S, Aksuoğlu A. Evaluation of compliance and level of knowledge of patients with hypertension living in Karaman city center. Turkey Turk Kardiyol Dern Ars. 2009;37(8):551–6.
63. Zhang Y, Li X, Mao L, Zhang M, Li K, Zheng Y, et al. Factors affecting medication adherence in community-managed patients with hypertension based on the principal component analysis: evidence from Xinjiang. China Patient prefer adherence. 2018;12(1):803–15.
64. Suzuki T, Shiga T, Omori H, Tatsumi F, Nishimura K, Hagiwara N. Self-reported non-adherence to medication in Japanese patients with cardiovascular diseases. J Cardiovasc Pharmacol. 2018;18(4):311–6.
65. Shah AJ, Singh V, Patil SP, Gadkari MR, Ramchandani V, Doshi KJ. Factors affecting compliance to antihypertensive treatment among adults in a tertiary care hospital in Mumbai. Indian J Community Med. 2018;43(1):53–5.
66. Gupta SK. Treatment adherence among people living with hypertension in periurban community of Chandigarh: a cross sectional Study. Paripex Indian J Res. 2019;8(9):88–9.
67. Shrestha B, Ferdoush Z, Rabbi F, Hossain A. Adherence to medications among Nepali hypertensive population: a hospital-based cross-sectional study. Biomed Res Int. 2018;3(1):1–4.
68. Alkhamis AM, Alsalman AJ, Al Khamis M, Alkhamis A, Alotaibi NM. Prevalence of Nonadherence to Antihypertensive Medications among Adults Attending Primary Healthcare Clinics in Al-Hasa Region: A Cross-Sectional Study. Dr Sulaiman Al Habib Medical Journal. 2019;1(2):26–43.
69. Alotayfi MJY, Alsohaimi SA, ALQadiKamilAththi Alhazmi BKSMAJHGAA, et al. Poor compliance to Anti-Hypertensive drugs in Saudi Arabia. Egypt J Hosp Med. 2018;73(5):6696–701.
70. Abdelhalim HN, Zahrani AI, Shuaibi AM. Factors affecting treatment compliance of patients on antihypertensive therapy at National Guard Health Affairs (NGHA) Dammam Primary Health Care Clinics (PHCC). J Family Comm Med. 2019;26(3):168–72.

71. Alqarni AM, Hammad AS, Alhejaili MA, Alatawi AA, Alrashedi MH, Alenezi MF, et al. Assessment of adherence to hypertension medications and awareness of hypertension medications among people with hypertension in Tabuk. Egypt J Hosp Med. 2018;70(8):1365–70.
72. Matsumura S, Watanabe K, Fukuhara S. The association between physician's affiliation and patients' adherence to their antihypertensive medication and pharmaceutical knowledge. J Gen Fam Med. 2019;20(1):19–24.
73. Choi HY, Im Jung OhJAL, Lim J, Kim YS, Jeon T-H, Cheong Y-S, et al. Korean J Fam Med. Korean J family med. 2018;39(6):325–32.
74. Woodham N, Taneepanichskul S, Somrongthong R, Auamkul N. Medication adherence and associated factors among elderly hypertension patients with uncontrolled blood pressure in rural area. Northeast Thailand J Health Res. 2018;32(6):449–58.
75. Al-daken LI, Eshah NF. Self-reported adherence to therapeutic regimens among patients with hypertension. Clin Exp Hypertens. 2017;39(3):264–70.
76. Ullah M, Saha SK, Rahman MT, Karim MA, Ahmed R. Nonadherence to drugs among the hypertensive patients in outpatient department of a secondary hospital of Bangladesh. JCardiovasc. 2019;11(2):105–13.
77. Dennis T, Meera N, Binny K, Sekhar MS, Kishore G, Sasidharan S. Medication adherence and associated barriers in hypertension management in India. CVD Prev Cont. 2011;6(1):9–13.
78. Pan J, Wu L, Wang H, Lei T, Hu B, Xue X, et al. Determinants of hypertension treatment adherence among a Chinese population using the therapeutic adherence scale for hypertensive patients. Medicine (Baltimore). 2019;98(27):1–13.
79. Park J-H, Shin Y, Lee S-Y, Lee SI. Antihypertensive drug medication adherence and its affecting factors in South Korea. Int J Cardiol. 2008;128(3):392–8.
80. Ishida T, Oh A, Hiroi S, Shimasaki Y, Nishigaki N, Tsuchihashi T. Treatment patterns and adherence to antihypertensive combination therapies in Japan using a claims database. Hypertens Res. 2019;42(2):249.
81. Pinprapapan E, Panuthai S, Vannarit T, Srisuphan W. Casual model of adherence to therapeutic regimens among Thais with hypertension. Pac Rim Int J Nurs Res. 2013;17(3):268–81.
82. Goussous LS, Halasah NA, Halasa M. Non-Compliance to Antihypertensive Treatment among Patients Attending Prince Zaid Military Hospital. World Family Medicine J: Incorporat Middle East J Family Med. 2015;99(1645):1–5.
83. Organization WH. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis: World Health Day 2013: World Health Organization2013.
84. Boucquemont J, Pai AL, Dharnidharka VR, Hebert D, Furth SL, Foster BJ. Gender differences in medication adherence among adolescent and young adult kidney transplant recipients. Transplantation. 2019;103(4):798–806.
85. Kumar K, Greenfield S, Raza K, Gill P, Stack R. Understanding adherence-related beliefs about medicine amongst patients of South Asian origin with diabetes and cardiovascular disease patients: a qualitative synthesis. BMC Endocr Disord. 2016;16(1):24–9.
86. Ens TA, Seneviratne CC, Jones C, Green TL, King-Shier KM. South Asians' cardiac medication adherence. Eur J Cardiovasc. 2014;13(4):357–68.
87. Hsu Y-H, Mao C-L, Wey M. Antihypertensive medication adherence among elderly Chinese Americans. J Transcult Nurs. 2010;21(4):297–305.
88. Garavalia L, Garavalia B, Spertus JA, Decker C. J Cardiovasc Nurs. J Cardiovasc Nurs. 2009;24(5):371–9.
89. Sabate E (2016) Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003. Google Scholar.
90. Choudhry NK, Denberg TD, Qaseem A. Improving adherence to therapy and clinical outcomes while containing costs: opportunities from the greater use of generic medications: best practice advice from the clinical guidelines committee of the American college of physicians. Ann Intern Med. 2016;164(1):41–9.
91. Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. Arch Intern Med. 2007;167(6):540–9.
92. Gazmararian JA, Williams MV, Peel J, Baker DW. Health literacy and knowledge of chronic disease. Patient Educ Couns. 2003;51(3):267–75.
93. Gwadry-Sridhar FH, Manias E, Lal L, Salas M, Hughes DA, Ratzki-Leewing A, et al. Impact of interventions on medication adherence and blood pressure control in patients with essential hypertension: a systematic review by the ISPOR medication adherence and persistence special interest group. Value Health. 2013;16(5):863–71.
94. Conn VS, Ruppar TM, Chase J-AD, Enriquez M, Cooper PS. Interventions to improve medication adherence in hypertensive patients: systematic review and meta-analysis. Curr Hypertens Rep. 2015;17(12):94–109.
95. Palacio AM, Uribe C, Hazel-Fernandez L, Li H, Tamariz LJ, Garay SD, et al. Can phone-based motivational interviewing improve medication adherence to antiplatelet medications after a coronary stent among racial minorities? A randomized trial. J Gen Intern Med. 2015;30(4):469–75.
96. Zomahoun HTV, Guenette L, Gregoire J-P, Lauzier S, Lawani AM, Ferdynus C, et al. Effectiveness of motivational interviewing interventions on medication adherence in adults with chronic diseases: a systematic review and meta-analysis. Int J Epidemiol. 2017;46(2):589–602.
97. Fenerty SD, West C, Davis SA, Kaplan SG, Feldman SR. The effect of reminder systems on patients' adherence to treatment. Patient Prefer Adherence. 2012;2012(6):127–35.
98. Jin J, Sklar GE, Oh VMS, Li SC. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. Ther Clin Risk Manag. 2008;4(1):269–86.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

内部资料 仅供参考

Reprinted from articles originally published in English in *International Journal of Clinical Pharmacy* Volume 43 Issue 1-3 © 2021 Springer Nature Limited

This translation is © 2021 by Shanghai Springer Nature Information Consulting Service Co., Ltd. BJ Branch. All Rights Reserved

Translated and distributed by Springer Healthcare. Although great care has been taken in the translation of this publication, Springer Healthcare takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and are not liable for any errors which may occur.

No part of this publication may be reproduced, transmitted or stored in any form or by any means either mechanical or electronic, including photocopying, recording or through an information storage and retrieval system, without the written permission of the copyright holder. Although great care has been taken in compiling the content of this publication, the publisher and its servants are not responsible or in any way liable for the currency of the information, for any errors, omissions or inaccuracies, or for any consequences arising therefrom. Inclusion or exclusion of any product does not imply its use is either advocated or rejected. Use of trade names is for product identification only and does not imply endorsement.
Opinions expressed do not necessarily reflect the views of the Publisher, Editor or Editorial Board. Please consult the latest prescribing information from the manufacturer before issuing prescriptions for any products mentioned in this publication.

Springer Healthcare

RM 408-412, Beijing Ideal Plaza, No. 58 Northwest, 4th Ring Road, Haidian District, 100080, Beijing, China
+86 10 8341 5020
www.springerhealthcare.com

Part of the Springer Nature group

Printed in Mainland China