



淺談處方優化： Deprescribing

李珮甄¹ 周月卿² 陳曾基³

前言

美國國立醫學研究院 (Institute of Medicine, IOM) 於1999年根據兩篇研究估計在美國每年約有44,000-98,000人因醫療疏失 (medical error) 而死亡^[1,2]，相當於每3天有2架400人的飛機失事，另外Phillips及Lazarou等學者推估每年有7,000人因用藥疏失 (medication error) 而死亡^[3]、106,000人因藥物不良反應 (adverse drug reaction, ADR) 而死亡^[4]，用藥疏失及藥物不良反應皆屬藥物相關問題 (drug-related problem, DRP)，DRP可能發生在藥品使用的各個環節，包括醫師開立處方、醫囑轉錄、藥師端調劑、護理端給藥、病人端 (用藥、療效與副作用監測) 等，每一個用藥環節都可能產生傷害，但許多可預防的錯誤極易在開立處方階段發生，因此提高用藥安全的首要策略應為提昇處方品質以減少DRP及不適當用藥 (potentially inappropriate medication, PIM) 的發生。

現代醫療與藥物治療的目的在於解除疾病、延長壽命並提昇病患的生活品質，然而藥品帶來的益處常會因為人口結構高齡化、共病症、衰老、不活化(去制約化或失用)及有限的餘命而減少^[5]。諸如多重用藥、重複用藥可能衍生的負面影響，包括病患服藥順從性不佳、藥物不良反應^[6]、功能性或認知能力降低與跌倒等事件的發生^[7]。為維護用藥安全，避免DRP及PIM，醫療人員應先釐清病患目前所有用藥，考慮是否可以非藥物療法治療，於用藥前先建立治療目標，並瞭解藥品之藥理特性與可能副作用，簡化藥品療程並鼓勵病患參與治療。其中簡化藥品療程所指的就是停用不適合、不具有使用適應症或不符合現有治療目標的藥品，醫療人員可以經由執行處方優化 (deprescribing) 此策略減少多重用藥或重複用藥的問題，進而提昇用藥安全，並減少不必要的醫藥費用^[7]。

1 臺北榮民總醫院藥學部臨床藥師

2 臺北榮民總醫院藥學部主任

3 臺北榮民總醫院家庭醫學部主任

關鍵詞：Ageing, deprescribing, inappropriate medication use, medication withdrawal, polypharmacy

通訊作者：李珮甄

處方優化的定義

「處方優化」此一名詞最早由Woodward於2003年提出，乃透過「完整回顧病人用藥史、確認是否正使用不適當



用藥並決定是否停用、換藥或降低使用劑量、與病人一同制定『處方優化』計畫、定期審視治療計畫並持續監測」等步驟以停用藥品，並減輕可能引起的負面影響，執行流程如圖一所示。Iyer等人於2008年將此名詞解釋為「針對老人用藥之停用處置」，2011年更有臨床學家指此為停用長期之藥品治療，但截至目前為止，臺灣醫療界仍未有相關文章對此名詞多有描述^[7-10]。

在此名詞提出的十多年後，仍未有大型研究具體描述處方優化對於病患疾病或醫療品質的利弊，主要的原因是處方優化此一步驟尚未標準化，且當病患有多重用藥的問題時，其疾病多半較為複雜且預後差，醫療人員很難客觀的對每一項藥品進行評估，再者，並不是每一種藥品皆有明確的治療指引告知醫療人員病患處於各疾病階段時，藥品應續用或停用的時機點，因此如何將「處方優化」策略實際運用在臨床醫療上乃一大挑戰。

辨識不適當用藥之評估工具

在執行處方優化步驟中，不適當用藥的辨識及處置為很關鍵的一環，目前歐美各國已發展出各種老人潛在性不適當用藥評估工具，如 Beers Criteria, Medication Appropriateness Index (MAI), Improved prescribing in the elderly tool (IPET) criteria, Screening Tool of

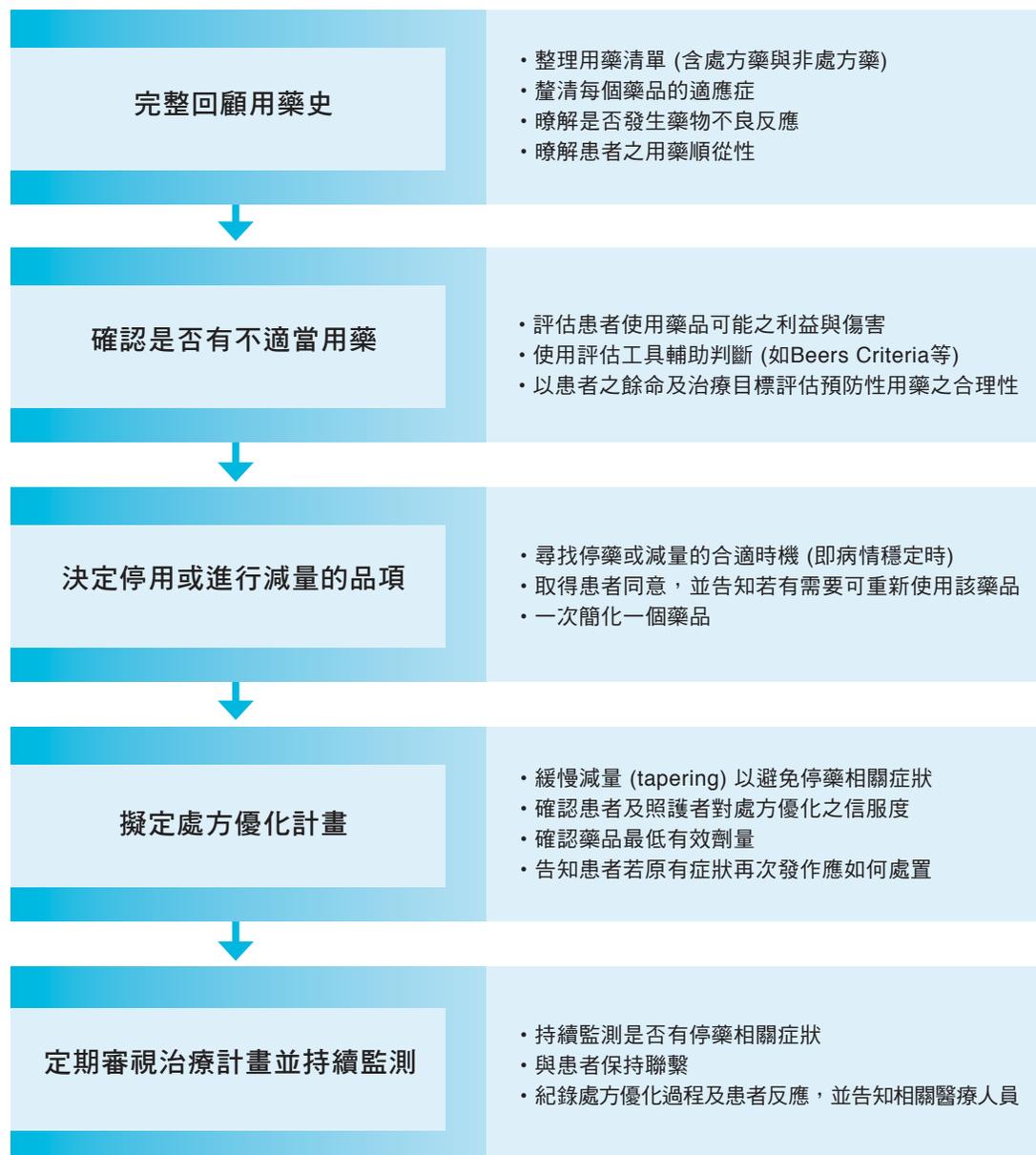
Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions (STOPP), Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment (START) 等約五十項評估工具^[11-14]，其內容及證據等級不一，臨床應用時仍需衡量實際情況選擇較合適的評估工具，如2015 American Geriatrics Society Beers Criteria 以Delphi method將潛在性不適當用藥分為避免用在老人、避免用在已有特定疾病或症狀之老人、需謹慎使用於老人、臨床上有重要交互作用及應依腎功能調整等五類，並依照其證據品質及建議強度羅列，雖其為較廣泛使用的工具，但內容並未涵蓋所有國家之常用品項，且其架構應用於臨床處方系統判讀及大型資料庫分析上仍有所限制。

處方優化的優點

雖然目前尚無實證直接支持執行「處方優化」對於病人的益處，但仍可從部份研究結果歸納出此策略可以減少不必要用藥、減少藥品交互作用、降低藥品花費、降低死亡率、提高治療合理性、增進患者自我監測能力或改善患者服藥順服性及滿意度等^[15]。醫療人員亦可透過停用某些不適當用藥緩解藥物不良反應以提昇患者的治療效果，如停用benzodiazepines可提昇認知及精神運動能力^[9]，停用可能導致跌倒高風險藥品可以防跌等。以下舉兩篇使用Good Palliative-Geriatrics Practice



圖一 處方優化執行流程



資料來源：參考資料7

(GP-GP) algorithm進行處方優化的研究為例，2007年Garfinkel等人於安養機構針對119位高齡病人進行試驗(共停用332個藥品，平均每位病人減少2.8個藥品)，追

蹤一年後處方優化失敗者僅佔試驗人數之18%，佔停用品項之10%，其中以nitrates及potassium supplements成功率最高(100%)，抗憂鬱劑與抗精神病藥品之成



表1 常見需緩慢減量之藥品及可能發生之停藥相關症狀

藥品	停藥症狀類型	臨床表徵
α-blockers	W, R	躁動、頭痛、高血壓、心悸
ACE-inhibitors	D	心衰竭、高血壓
Antianginal agents	D	急性心絞痛
Anticonvulsants	W, D	焦慮、憂鬱、癲癇
Antidepressants	W, D	靜坐不能、焦慮、顫抖、頭痛、失眠、憂鬱、肌痛
Antiparkinson agents	W, D, R	低血壓、精神紊亂、肺栓塞、僵硬、顫抖
Antipsychotics	W	運動困難、失眠、噁心
Anticholinergics	W	焦慮、噁心、嘔吐、頭痛、頭昏
Baclofen	W, R	躁動、焦慮、憂鬱、幻覺、肌肉強直、失眠、癲癇
Benzodiazepines	W	躁動、焦慮、譫妄、失眠、癲癇
β-blockers	W, D	急性心絞痛、焦慮、高血壓、心搏過速、心悸
Corticosteroids	W, D, R	厭食症、低血壓、噁心、虛弱、抑制hypothalamic-pituitary-adrenal axis、發炎狀態
Digoxin	D	心衰竭、心悸
Diuretics	D	心衰竭、高血壓
Narcotic analgesia	W	腹部絞痛、焦慮、顫抖、失眠、靜坐不能、發汗、腹瀉
Non-steroidal anti-inflammatory drugs	D	痛風或關節炎急性發作

D: 疾病復發 (disease recrudescence) ; R: 反彈症狀 (rebound) ; W: 戒斷症狀 (withdrawal)

資料來源：參考資料19

功率較低(74%, 69%)，與71位年齡、性別及共病症可比之對照組病人相較，實驗組之死亡率較低 (21% vs 45%， $p < 0.001$)、轉入急性機構率亦較低 (11.8% vs 30%， $p < 0.002$)^[16]。2010年Garfinkel等人再針對居住在社區的老人進行試驗，70位受試者中(平均年齡82.8歲)有61%有三種以上的共病症，26%有五種以上的共病症，平均使用7.7個藥品，其中64位患者在停用311個藥品並追蹤19個月後，發現僅2%的藥品需要再重新開立，處方優化成功率高

達81%，沒有患者因為停用處方而死亡，且88%的患者健康狀況有改善^[17]。然而類似的結果並未出現在2015年Potter等人所發表的一篇研究中，在95位大於65歲居住在安養機構的老人(平均年齡 84.3 ± 6.9 歲)，進行處方優化的實驗組($n=47$)在追蹤一年後其用藥品項減少 1.9 ± 4.1 項，對照組($n=48$)則增加 0.4 ± 3.5 項，處方優化對於存活率、認知、生活自理能力及生活品質評估無顯著改善，研究設計非雙盲且研究族群過少可能為其限制因素^[18]。



處方優化的缺點

相反地，處方優化也可能帶來負面的影響，停用藥品可能會引起停藥相關症狀(discontinuation syndromes)、改變其餘藥品之藥物動力學與藥物效力學(pharmacokinetic and pharmacodynamic changes)，更甚者會造成原本應治療的疾病再次惡化^[15]，因此多數醫療人員多不願意嘗試進行處方優化。

停藥相關症狀包括疾病復發(disease recrudescence)、反彈症狀(rebound)、戒斷症狀(withdrawal)或戒斷相關副作用(withdrawal-related adverse events)，此為處方優化過程中極可能遭遇的問題，其中以停用心血管藥品及中樞神經作用藥品時需特別慎重，如停用alpha blockers可能會引起反彈性的高血壓或躁動，停用beta-blockers可能導致反彈性心搏過速、心悸或緊急型心絞痛，停用長期使用之高劑量benzodiazepines可能會引起譫妄、失眠或癲癇等問題，停用抗精神病藥品則會有運動障礙、噁心嘔吐或躁動等問題。一旦決定進行減量，醫療人員宜仔細觀察是否有停藥相關症狀或新的臨床問題產生，常見需緩慢減量之藥品及可能發生之停藥相關症狀整理如表1^[19]。

另外停用CYP enzyme inducer(如CYP1A2, 2C19, 2C8, 2C9, 3A4強誘導劑：carbamazepine, CYP1A2, 2A6, 2C19, 2C8, 2C9, 3A4強誘導劑：rifampicin等)

或CYP enzyme inhibitor(如CYP2D6強抑制劑：fluoxetine, CYP3A4強抑制劑：ketoconazole等)相關藥品則可能會影響其餘藥品的藥物動力學與藥物效力學，臨床上需特別留意藥品間的交互作用，以免造成其他藥品代謝情況之改變而影響血中濃度^[15]。

處方優化之實例

每種藥品的臨床適應症不同，藥理特性互異，因此應訂定個別的處方優化策略，以達到較佳成效。以下試以廣用的氫離子幫浦阻斷劑(proton pump inhibitors, PPIs)為例說明，在澳洲約有40%以上的老人使用PPIs，此藥使用率高且常因缺乏持續審視用藥合適性，為第三大不適當用藥。高劑量或長期使用PPIs可能與骨質疏鬆症、肺炎、腸道感染相關，但若突然停用又會造成反彈性胃酸分泌。Reeve等人於2012年間進行的一項研究依照PPIs使用適應症區別其合適性：(1)用在Barrett's esophagus、且胃潰瘍高風險者之次級預防(secondary prevention of peptic ulcer disease in high risk)、服用NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs)患者之胃潰瘍初級預防(primary prevention of peptic ulcer disease in NSAID user)、近期胃食道逆流症狀控制不佳者(GERD currently uncontrolled symptoms)屬「明確合適



(clearly appropriate)」，(2)由腸胃專科醫師處方、腸胃道具高出血風險者、服用aspirin或類固醇且具胃潰瘍高風險患者之初級預防(primary prevention of peptic ulcer disease in high risk aspirin or corticosteroid user)屬「可能合適(likely appropriate)」，(3)用於輕微糜爛型或非糜爛型GERD、未經胃鏡檢查之GERD或消化不良(uninvestigated GERD, dyspepsia)、引起胃潰瘍之藥品已停用或服用aspirin且具胃潰瘍低風險患者之初級預防(primary prevention of peptic ulcer disease in low risk aspirin user)則屬「不適當用藥(potentially inappropriate)」。

本研究收入57位受試者，平均年齡為 70 ± 14 歲，使用 14 ± 6 個藥品，完成用藥評估的42位受試者中有19位(佔44%)屬不適當使用，適合停用或減量的8位受試者中有6位同意進行研究，半年後有4位受試者達成優化目標，研究過程中研究人員密切監測是否有停藥相關症狀，以確認處方優化之可行性。由此結果可瞭解執行「處方優化」須先針對欲優化的藥品設計完整的評估方式，並克服可能存在的障礙(如執行耗時，病人接受度不高等)，雖然此研究受試者人數極少，但已為處方优化的執行建立一個清楚的模式，可供臨床醫療人員借鏡與學習^[20]。

處方優化於臺灣醫療界的重要性及可能的困難

我國全民健保納保率高達99%以上，醫療資源之取得十分便利，重複就醫、重複用藥導致醫療浪費的案例卻不斷發生，因此「處方優化」為醫療人員應著手進行的一個重要步驟。雖然衛生福利部自2012年起開始，為監管我國各級醫療院所之門診病人是否有多重或重複用藥的情況，於「全民健康保險醫療品質資訊公開辦法」中將「每張處方箋品項數大於十項之比率」列為定期追蹤之醫療品質指標，但臨床實務上仍有多種因素會影響處方优化的進行，諸如國內醫療人員(包含醫師及藥師)養成過程中對於臨床藥理及整合醫學之訓練仍嫌不足、醫療團隊是否能就患者治療目標先達成一致性、開方系統尚無法及時迅速整合所有用藥並輔助判斷目前用藥之合適性、患者及家屬可能缺乏正確的用藥觀念等問題，尚待有關主管機關進行資源整合，並對臨床醫療人員進行持續教育訓練。

結論

處方優化可減少藥品所帶來的各種負面影響，但目前仍未有標準化流程，建議臨床上應優先針對多重用藥族群進行用藥評估，挑選合適的病患進行用藥簡化，過程中亦應嚴密監測是否有停藥相關症狀發生，當然醫者須賦有專業臨床藥理之素養，以助於優化處方之決斷力，才能有效提昇醫療品質。



參考資料

1. Thomas EJ, Studdert DM, Newhouse JP, et al: Costs of medical injuries in Utah and Colorado. *Inquiry*. 1999;36:255-64.
2. Leape LL, Brennan TA, Laird N, et al: The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med*. 1991;324:377-84.
3. Phillips DP, Christenfeld N, Glynn LM: Increase in US medication-error deaths between 1983 and 1993. *Lancet*. 1998;351:643-4.
4. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN: Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279:1200-5.
5. Garfinkel D, Ilhan B, Bahat G: Routine deprescribing of chronic medications to combat polypharmacy. *Ther Adv Drug Saf*. 2015;6:212-33.
6. Hamilton HJ, Gallagher PF, O'Mahony D: Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people. *BMC Geriatr*. 2009;9:5.
7. Frank C, Weir E: Deprescribing for older patients. *CMAJ*. 2014;186:1369-76.
8. Woodward MC: Deprescribing: achieving better health outcomes for older people through reducing medications. *J Pharm Prac Res*. 2003;33:323-8.
9. Iyer S, Naganathan V, McLachlan AJ, et al: Medication withdrawal trials in people aged 65 years and older: a systematic review. *Drugs Aging*. 2008;25:1021-31.
10. Le Couteur D, Banks E, Gnjjidic D, et al: Deprescribing. *Aust Prescr*. 2011;34:182-5.
11. The American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63:2227-46.
12. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, et al: A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol*. 1992;45:1045-51.
13. Naugler CT, Brymer C, Stolee P, et al: Development and validation of an improving prescribing in the elderly tool. *Can J Clin Pharmacol*. 2000;7:103-7.
14. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al: STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing*. 2015;44:213-8.
15. Reeve E, Shakib S, Hendrix I, et al: The benefits and harms of deprescribing. *Med J Aust*. 2014;201:386-9.
16. Garfinkel D, Zur-Gil S, Ben-Israel J: The war against polypharmacy: a new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people. *Isr Med Assoc J*. 2007;9:430-4.
17. Garfinkel D, Mangin D: Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. *Arch Intern Med*. 2010;170:1648-54.
18. Potter K, Flicker L, Page A, et al: Deprescribing in Frail Older People: A Randomised Controlled Trial. *PLoS One*. 2016;11:e0149984.
19. Scott IA, Gray L, Martin J, et al: Deciding when to stop: towards evidence-based deprescribing of drugs in older populations. *Evid Based Med*. 2013;18:121-4.
20. Reeve E, Andrews JM, Wiese MD, et al: Feasibility of a patient-centered deprescribing process to reduce inappropriate use of proton pump inhibitors. *Ann Pharmacother*. 2015;49:29-38.