德美日FORTA系统用于老年患者多重用药分级管理的比较Δ

张　倩*，李少强，张　镭，李朋梅#（中日友好医院药学部，北京　100029）

中图分类号　R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）06-0641-07
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.06.01

摘　要　目的　为我国老年患者多重用药的分级管理提供借鉴与参考。**方法**　介绍老年患者用药分级系统FORTA（fit for the aged）的制定与发展过程，以老年患者常见的心脑血管系统疾病、神经精神类疾病治疗药物为例，比较德美日3版FORTA清单中疾病类型、药物种类及药物分级情况。**结果与结论**　FORTA系统是首个将正面和负面标签相结合的分类系统，通过两轮德尔菲法形成，涵盖多种疾病和药物条目。FORTA清单涉及的心脑血管系统疾病主要包括急性冠脉综合征、心肌梗死后的长期治疗、心力衰竭、房颤、高血压、中风等。对于急性冠脉综合征、心肌梗死后的长期治疗和中风，相关药物的分级多为A级，3版清单的差异较小；其他疾病治疗药物分级有所差异。FORTA清单涉及的神经精神类疾病包括痴呆、癫痫、帕金森病、失眠/睡眠障碍、抑郁和双相情感障碍等，相关药物的分级多为负面标签，以C级和D级居多，仅有治疗帕金森病的左旋多巴为A级；3版清单中抗癫痫药物和治疗双相情感障碍的药物（除锂剂）分级较为统一，其余药物分级有所差异。相较于美国和日本的FORTA系统，德国FORTA系统更新了药物种类和临床证据，优化了疾病和药物分类，在一些药物分级上可能更为严格。3版FORTA清单中分级统一的药物可能具有较广的应用范围，我国可结合以上内容与临床实际，制定老年患者用药分级管理系统，以优化老年患者的用药选择，改善其临床治疗结局。

关键词　FORTA系统；老年患者；多重用药；分级管理；德国；美国；日本

Comparison of German, American and Japanese FORTA systems for hierarchical management of polypharmacy in elderly patients

ZHANG Qian, LI Shaoqiang, ZHANG Lei, LI Pengmei (Dept. of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To provide reference for the hierarchical management of polypharmacy in elderly patients in China. **METHODS** The formulation and development process of drug hierarchical management system FORTA (fit for the aged) for elderly patients was introduced. The treatment drugs for common cardiovascular system diseases and neuropsychiatric diseases in elderly patients were taken as examples, the disease types, drug types and drug hierarchy in Germany-FORTA, the U.S.-FORTA and Japan-FORTA were compared. **RESULTS & CONCLUSIONS** FORTA system was the first drug hierarchical system that combined positive and negative labels, formed through two rounds of Delphi method and covered a variety of diseases and drug items. The cardiovascular system diseases covered by the FORTA list mainly included acute coronary syndrome, chronic therapy following myocardial infarction, heart failure, atrial fibrillation, hypertension, stroke, etc. For acute coronary syndrome, chronic therapy following myocardial infarction and stroke, the related drugs were mostly class A, and the differences between those FORTA lists were minimal. The hierarchy of drugs used to treat other diseases was various. The neuropsychiatric diseases covered by the FORTA list included dementia, epilepsy, Parkinson's disease, insomnia/sleep disorder, depression and bipolar disorder, etc., and the drug's hierarchy was mostly labelled with negative, mostly class C and class D, and only levodopa to treat Parkinson's disease was class A. The hierarchy of antiepileptic drugs and drugs for the treatment of bipolar disorder (except lithium) was relatively uniform in three FORTA lists, while the hierarchy of other drugs was different. Compared with the FORTA system in the U.S. and Japan, the Germany-FORTA system updated the drug types and clinical evidence, optimized the hierarchy of diseases and drugs, and may be stricter in some drug hierarchies. The drugs with uniform hierarchy in those FORTA lists may have a wide application range, and our country can combine the above content with clinical practice to formulate a drug hierarchical management system for elderly patients to optimize the drug selection of elderly patients and improve their clinical outcomes.

KEYWORDS　FORTA system; elderly patients; polypharmacy; hierarchical management; Germany; the U.S.; Japan

Δ**基金项目**　国家重点研发计划主动健康和老龄化科技应对重点专项（No.2020YFC2005504）

＊**第一作者**　药师，硕士。研究方向：临床药学。电话：010-84205563。E-mail：13390910263@163.com

＃**通信作者**　副主任药师，硕士。研究方向：临床药学。电话：010-84205563。E-mail：lipengmei@yeah.net

近年来，全球老年人口数量大幅增加，预计未来30年全球老年人口数量将增加1倍以上，到2050年将超过15亿人[1]。第七次全国人口普查结果显示，我国65岁及以上人口占13.50%，与2010年相比上升4.63%[2]。随着人口老龄化程度的不断加剧，老年患者多病共存和多重用药问题将更加突出。有研究显示，多重用药率从社区老年人的4%到住院患者的96.5%不等[3]，且多重用药与许多临床不良结局相关，亦可增加药物不良反应、药物间相互作用发生和用药依从性不佳、药物使用不当的风险[4]。为避免多重用药、优化老年患者的用药选择，临床诊疗团队需要对老年患者进行多方面评估。然而，大多数临床试验并未招募老年受试者，导致许多药物在老年患者临床治疗中的有效性与安全性无法得到验证[5－7]。因此，临床诊疗团队需要采用额外的手段和策略为老年患者的用药选择提供参考，其中就现有证据和专家意见进行协商并达成共识（如德尔菲法）、制定用药评价工具和标准是可供选择的手段和策略之一[8]。

目前临床尚无老年患者多重用药分级管理系统及评价标准，现有相关工具主要由负面标签组成，用于判断潜在不适当用药（potentially inappropriate medication，PIM）[9]。PIM是指老年患者使用了风险大于临床获益的药物，尤其是在有更安全的药物可供选择的情况下[10]。美国的Beers标准和欧洲的老年人不适当处方筛查工具（screening tool of older person's prescriptions，STOPP）/老年人处方遗漏筛查工具（screening tool to alert to right treatment，START）是目前使用最多的工具[11]。其中，Beers标准于1991年发布，现行标准为2019年版，该标准提出了30种避免使用的药物和40种在某些疾病或综合征下需避免使用或慎用的药物，主要针对65岁以上的老年患者[12－13]。STOPP/START标准中，STOPP标准是对PIM进行筛选的工具，START则是提醒处方者是否有遗漏正确用药的筛选工具。STOPP/START标准按生理系统进行分类，通过两轮德尔菲法于2008年形成首版标准，现行标准为2015年v2版，包含STOPP标准80条和START标准34条[14－16]。在借鉴各国经验的基础上，中国老年保健医学研究会合理用药分会等机构于2018年共同发布了《中国老年人潜在不适当用药的判断标准（2017年版）》，由老年人PIM判断标准和老年人疾病状态下的PIM判断标准两部分组成[17]。

然而，以上标准均是用药“负面清单”，主要用于建议老年患者停止使用某些不适当的药物，且尚无用药的推荐级别，不能充分满足临床相关用药决策的需要。近年来，德国曼海姆医学院的研究人员提出了FORTA（fit for the aged）药物分类系统，以清单形式呈现，提供正面和负面的用药条目，旨在帮助决策者判断不适当使用和遗漏的药物，从而识别治疗过度和治疗不足，监测和优化老年患者的药物治疗和护理管理。FORTA的制定为现有PIM负面清单提供了新的维度，也为评估老年患者多重用药提供了新的策略[18－19]。此后，欧盟、美国及日本等国家和地区也陆续制定了FORTA系统。本文围绕FORTA系统的制定方法和各版FORTA清单中老年患者常见疾病治疗药物的分级情况，分析FORTA系统的有效性与局限性，以期为解决老年患者多重用药问题提供借鉴与思考。

1　FORTA系统的制定及发展历程

FORTA系统最初由德国学者发起，由来自德国、奥地利、瑞士的多位专家共同参与，针对各国目前老年患者的用药现状，经过两轮德尔菲法，最终形成专家共识。首版FORTA于2012年制定，包含了24个适应证共225个条目。随后，该系统于2015年首次更新，遵循与首版相同的两轮德尔菲法讨论过程，形成了包含29个适应证共273个条目的最终清单。2018年，FORTA完成了第2次更新，形成了包含30个适应证共296个条目的最终清单。现行版于2021年制定更新（以下称“GER-FORTA”；下文若无特别说明，GER-FORTA均指2021年版），其最终清单包含了与老年病学相关的30个适应证共299个条目[20－21]。

此外，其他国家或地区的研究人员也发起了FORTA制定，包括基于欧洲7个国家和地区的FORTA系统（以下称“EURO-FORTA”）、基于美国的FORTA系统（以下称“US-FORTA”）和基于日本的FORTA系统（以下称“JAP-FORTA”）[21－24]。EURO-FORTA于2018年发表，其大部分内容与首版FORTA相同；US-FORTA和JAP-FORTA以EURO-FORTA为基础，由参与专家从提案中删除或添加部分药物和新的适应证，经过两轮德尔菲法讨论产生[24]。考虑到EURO-FORTA中的用药信息较为陈旧，后文并未在汇总分析各版FORTA清单时将该清单纳入。

2　FORTA系统的药物分级

FORTA系统是首个在单个药物或药物组（如合并用药方案等）水平上将正面和负面标签相结合的分类系统[25]。清单的药物分级是综合评价的结果，针对不同疾病，以证据（尽管纳入老年患者人群的随机对照试验较少）为基础，并适当考虑依从性、年龄耐受性和相对禁忌证等因素，将老年患者长期使用的药物分为4级，即A（absolutely，不可或缺）、B（beneficial，有益）、C（careful，可疑）、D（don't，避免）。A级药物是在给定适应证的老年患者中已证明疗效或安全性方面有明确益处的药物；B级药物是已证实明显对老年患者有效的药物，但疗效有限和/或存在安全性问题；C级药物是对老年患者的疗效/安全性有疑问的药物，在用药过多、无益处或出现副作用的情况下应慎用并探索替代方案；D级药物是老年

患者应尽可能避免使用的药物，应首先排除并寻找替代方案[18]。

以上分级中，A级和B级是正面标签，C级和D级为负面标签，临床应用时应根据不同的适应证，尽量选择A级和B级药物，而避免使用C级和D级药物。同一药物在不同适应证中可能被划分为不同的FORTA分级，如β受体阻滞剂在高血压中的分级为C级，而在急性冠脉综合征（acute coronary syndrome，ACS）中的分级为A级[20]。

3 FORTA系统覆盖的疾病和药物

US-FORTA、JAP-FORTA和GER-FORTA均涵盖了老年患者常见疾病。US-FORTA和JAP-FORTA现行版本均为2018年版，分别涵盖24类和21类疾病；GER-FORTA现行版本涵盖了27类疾病，共计30个适应证。US-FORTA、JAP-FORTA和GER-FORTA均涵盖了老年患者常见的心脑血管系统、神经精神系统以及其他常见病，如慢性阻塞性肺疾病、骨质疏松和慢性疼痛等，详见图1。在疾病分布上的差异主要体现在US-FORTA和GER-FORTA均涵盖了实体瘤和血液肿瘤相关化疗药物和化疗方案的分级，JAP-FORTA则无相关内容；此外，GER-FORTA还纳入了恶心和呕吐、顽固便秘、甲状腺功能减退症等疾病的治疗药物。

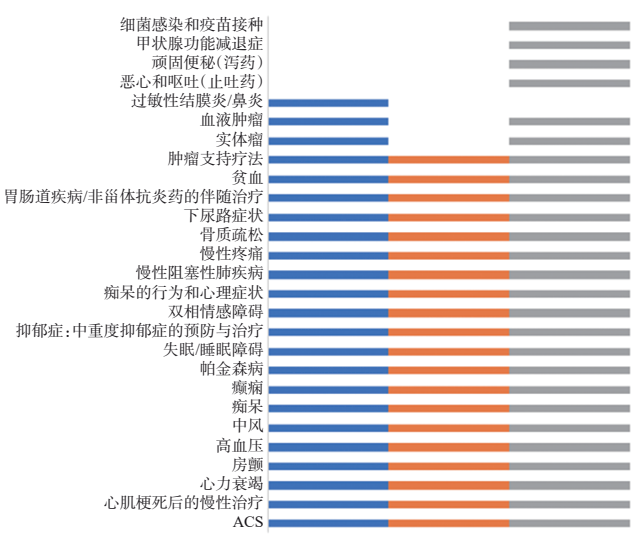


图1 US-FORTA、JAP-FORTA和GER-FORTA清单涉及的老年常见疾病

心脑血管系统疾病和神经精神类疾病是老年患者的常见疾病，下文以心脑血管系统疾病和神经精神类疾病（因“痴呆的行为和心理症状”这一大类疾病下的疾病分层较为复杂，本研究暂不讨论）为例，对US-FORTA、JAP-FORTA和GER-FORTA覆盖的适应证、药物及分级的异同进行分析。为使论述过程更为集中，本研究仅对至少在2份清单上有共识分类的药物进行分析。

3.1 心脑血管系统疾病及用药分级

FORTA清单涉及的心脑血管系统疾病主要包括ACS、心肌梗死后的长期治疗、心力衰竭和房颤。对于ACS和心肌梗死后的长期治疗，相关药物的分级多为A级，3版清单的差异较小。其中，当氯吡格雷和普拉格雷用于治疗ACS时，GER-FORTA不再限定用于支架术后，且认定两药均为A级药物；而US-FORTA和JAP-FORTA则规定该药在支架术后使用才属于A级。在心肌梗死后的长期治疗中，GER-FORTA将依折麦布定为B级，为正面标签；而US-FORTA和JAP-FORTA则将其分为C级，为负面标签。对于心力衰竭治疗药物的分级，各国差异较大：GER-FORTA将沙库巴曲缬沙坦分为A级，US-FORTA则为C级；GER-FORTA将螺内酯类药物分为C级，而US-FORTA和JAP-FORTA则将其分为B级。对于房颤的治疗药物，各清单均将β受体阻滞剂和阿哌沙班分为A级，将新型口服抗凝药（novel oral anticoagulants，NOACs）和华法林分为B级；主要差异在于US-FORTA和JAP-FORTA将地高辛和苯丙香豆素分为B级，将地尔硫卓和维拉帕米分为C级，而GER-FORTA则将以上药物分别划为C级和D级。结果见表1。

FORTA清单还对高血压和中风的治疗药物进行了分级。降压药分级的主要差异集中在β受体阻滞剂和利尿剂上，β受体阻滞剂在US-FORTA和JAP-FORTA中的分级为B级，而GER-FORTA将其分为C级（阿替洛尔为D级）；利尿剂在US-FORTA中为A级，在JAP-FORTA和GER-FORTA（吲达帕胺为A级）中则为B级。对于中风，各清单分级较为统一，除双嘧达莫联合阿司匹林在US-FORTA中的分级为B级而在其他两版清单中的分级为C级外，其余药物的分级均为A级。结果见表1。

3.2 神经精神类疾病及用药分级

FORTA清单涉及的神经系统疾病包括痴呆、癫痫和帕金森病，药物分级多为负面标签，以C级和D级居多，仅有治疗帕金森病的左旋多巴为A级，详见表2。针对痴呆，乙酰胆碱酯酶抑制剂（如多奈哌齐、加兰他敏及卡巴拉汀）的分级均为B级，但需明确诊断为痴呆；美金刚在JAP-FORTA和GER-FORTA中为B级，而在US-FORTA中为C级。抗癫痫药物的分级较为统一，一些药物根据其使用时间的长短，分级有所不同，如劳拉西泮在紧急使用时为B级，在长期使用时则是应尽量避免使用的D级。此外，拉考沙胺在用于癫痫治疗时，GER-FORTA将其分为B级，而US-FORTA和JAP-FORTA将其分为C级。针对帕金森病，恩他卡朋和罗匹尼罗在3个版本的清单中均为B级，较为统一；普拉克索在US-FORTA和JAP-FORTA中为B级，在GER-FORTA中为C级；吡贝地尔在US-FORTA中为B级，在GER-FORTA中为C级，而JAP-FORTA则并未涵盖。

表1　老年人常见心脑血管系统疾病治疗药物在3版FORTA中的分级异同

适应证	异同点	A级	B级	C级	D级
ACS	共同点	ACEI、阿司匹林、普通/低分子肝素、β受体阻滞剂、阿托伐他汀、硝酸甘油喷雾剂、氯吡格雷[a]、普拉格雷[a]	重组组织型纤溶酶原激活剂	长期用硝酸盐类	/
	不同点	US-FORTA、GER-FORTA：瑞舒伐他汀	US-FORTA、JAP-FORTA：氯吡格雷、普拉格雷	US-FORTA、GER-FORTA：糖蛋白Ⅱb/Ⅲa拮抗剂、伊伐布雷定	/
心肌梗死后的长期治疗	共同点	ACEI、阿司匹林、β受体阻滞剂[b]、硝酸甘油喷雾剂、流感疫苗[c]、氯吡格雷[d]、他汀类药物	他汀类药物[e]	β受体阻滞剂[b]、长期用硝酸酯类、贝特类、胺碘酮	其他Ⅰ/Ⅲ类抗心律失常药、二氢吡啶拮抗剂[f]、烟酸类
	不同点	/	GER-FORTA：依折麦布	US-FORTA、JAP-FORTA：依折麦布	/
心力衰竭	共同点	ACEI、ARB	利尿剂	洋地黄制剂	/
	不同点	JAP-FORTA、GER-FORTA：β受体阻滞剂[g]；GER-FORTA：沙库巴曲缬沙坦	US-FORTA：β受体阻滞剂；US-FORTA、JAP-FORTA：螺内酯类	US-FORTA：沙库巴曲缬沙坦；US-FORTA、GER-FORTA：伊伐布雷定；GER-FORTA：螺内酯类	/
房颤	共同点	β受体阻滞剂、阿哌沙班	NOACs、华法林	口服维生素K拮抗剂替代：低分子肝素、胺碘酮	所有其他Ⅰ/Ⅲ类抗心律失常药、决奈达隆
	不同点	/	US-FORTA、JAP-FORTA：地高辛、苯丙香豆素	US-FORTA、JAP-FORTA：地尔硫卓、维拉帕米；JAP-FORTA、GER-FORTA：洋地黄毒苷；US-FORTA：阿司匹林；GER-FORTA：地高辛、苯丙香豆素	JAP-FORTA、GER-FORTA：阿司匹林；GER-FORTA：地尔硫卓、维拉帕米
高血压	共同点	ACEI、ARB、二氢吡啶类	/	阿利吉仑、α受体阻滞剂、螺内酯类	可乐定、维拉帕米
	不同点	US-FORTA：利尿剂；GER-FORTA：吲达帕胺	US-FORTA、JAP-FORTA：β受体阻滞剂；JAP-FORTA、GER-FORTA：利尿剂	JAP-FORTA、GER-FORTA：乌拉地尔；GER-FORTA：β受体阻滞剂（除阿替洛尔）	US-FORTA、GER-FORTA：米诺地尔；GER-FORTA：阿替洛尔
中风	共同点	阿司匹林、阿托伐他汀、重组组织型纤溶酶原激活剂、辛伐他汀、氯吡格雷	/	/	/
	不同点	US-FORTA、JAP-FORTA：抗凝剂包括NOACs[h]	US-FORTA：双嘧达莫+阿司匹林	JAP-FORTA、GER-FORTA：双嘧达莫+阿司匹林	/

/：无此项内容；a：US-FORTA和JAP-FORTA要求支架术后使用，GER-FORTA不要求；b：针对心肌梗死后的长期治疗，β受体阻滞剂使用≤3年为A级，＞3年为C级；c：灭活亚单位疫苗；d：当ACS持续12个月且患者对阿司匹林不耐受时，氯吡格雷为A级；e：＞85岁患者使用他汀类药物为B级；f：在没有高血压的情况下；g：JAP-FORTA不包括比索洛尔；h：US-FORTA提示仅当房颤时考虑为A级，JAP-FORTA提示需考虑中风类型；ACEI：血管紧张素转换酶抑制剂（angiotensin converting enzyme inhibitor）；ARB：血管紧张素Ⅱ受体抑制剂（angiotensin Ⅱ receptor blocker）

表2　老年人常见神经系统疾病治疗药物在3版FORTA中的分级异同

适应证	异同点	A级	B级	C级	D级
痴呆	共同点	/	乙酰胆碱酯酶抑制剂（明确诊断时）	/	他汀类药物、抗氧化药物[a]、植物治疗剂[b]、激素制剂[c]
	不同点	/	JAP-FORTA、GER-FORTA：美金刚	US-FORTA：美金刚；GER-FORTA：银杏叶提取物	US-FORTA、JAP-FORTA：司来吉兰、银杏叶提取物、吲哚美辛、去铁胺；JAP-FORTA、GER-FORTA：吡拉西坦
癫痫	共同点	/	左乙拉西坦、拉莫三嗪、加巴喷丁、托吡酯、劳拉西泮（紧急使用）	唑尼沙胺、丙戊酸、普瑞巴林、卡马西平、咪达唑仑（紧急使用）、地西泮（紧急使用）	劳拉西泮（长期使用）、咪达唑仑（长期使用）、地西泮（长期使用）、苯妥英、乙琥胺
	不同点	/	GER-FORTA：拉考沙胺	US-FORTA、GER-FORTA：艾司利卡西平、奥卡西平；US-FORTA、JAP-FORTA：拉考沙胺	JAP-FORTA、GER-FORTA：苯巴比妥
帕金森病	共同点	左旋多巴	恩他卡朋、罗匹尼罗	雷沙吉兰	溴隐亭、卡麦角林、金刚烷胺
	不同点	/	US-FORTA：吡贝地尔；US-FORTA、JAP-FORTA：普拉克索；JAP-FORTA、GER-FORTA：罗替高汀	US-FORTA：罗替高汀；US-FORTA、JAP-FORTA：司来吉兰；GER-FORTA：普拉克索、吡贝地尔	JAP-FORTA、GER-FORTA：比哌立登；GER-FORTA：司来吉兰

/：无此项内容；a：如维生素E、硒、维生素C；b：如人参；c：如脱氢表雄酮、睾酮

FORTA系统对老年患者常见的失眠/睡眠障碍治疗药物、中重度抑郁症预防与治疗药物和双相情感障碍治疗药物进行了分级，但均无A级药物，B级药物也较少，以负面标签居多，详见表3。其中，用于治疗双相情感障碍的药物分级最为统一，除锂剂外（GER-FORTA为B级，US-FORTA和JAP-FORTA为C级），其余药物的分级均一致。针对失眠/睡眠障碍，各版清单的药物分级有较大差异，涵盖的药物种类也因地区不同而不同：有的药物仅在GER-FORTA中进行了评价（限于篇幅未在表3中列出）；缓释褪黑素（2～4 mg）在欧美使用较多，在US-FORTA和GER-FORTA中的分级为B级，但该药未被JAP-FORTA收录；JAP-FORTA和US-FORTA将褪黑素受体激动剂雷美替胺分为B级，而GER-FORTA未收录。对于中重度抑郁症预防与治疗药物，仅舍曲林和艾司西酞普兰为B级，其余药物以C级和D级居多。

4　讨论

4.1　德美日FORTA比较

相较于只针对PIM制定的负面清单，FORTA系统是首个在单个药物或药物组水平上同时提出正面和负面标签的药物分类系统[25]。目前，全球已有多个国家或地区制定了FORTA系统清单，但各清单在收录的疾病类型、药物种类和药物分级上存在差异。相较于US-FORTA与JAP-FORTA，GER-FORTA更新了药物种类和临床证据，优化了疾病和药物分类，如US-FORTA和JAP-FORTA将接种肺炎链球菌疫苗（分级为A级）列在心肌梗死后的长期治疗这一条目下，而GER-FORTA则将所有抗菌药物和疫苗统一列在“细菌感染和疫苗接种”的条目下[20]。从以上疾病的用药分级对比结果可以看出，GER-FORTA清单的分级可能较另外两版清单更为严格，如用于高血压治疗的β受体阻滞剂，用于心力

表3　老年人常见精神类疾病治疗药物在3版FORTA中的分级异同

适应证	异同点	A级	B级	C级	D级
失眠/睡眠障碍	共同点	/	/	米氮平	苯海拉明
	不同点	/	US-FORTA、GER-FORTA：缓释褪黑素（2～4 mg）；US-FORTA、JAP-FORTA：雷美替胺；JAP-FORTA：苏沃雷生	JAP-FORTA、GER-FORTA：唑吡坦、佐匹克隆；US-FORTA：苏沃雷生；JAP-FORTA：三唑仑（短效）；GER-FORTA：扎来普隆	US-FORTA：唑吡坦、扎莱普隆；US-FORTA、GER-FORTA：奥沙西泮（中效）、三唑仑（短效）、多塞平
中重度抑郁症预防与治疗	共同点	/	舍曲林、艾司西酞普兰	米氮平、文拉法辛、度洛西汀、唑硫平	中长效苯二氮䓬类、圣约翰草制剂
	不同点	/	US-FORTA、GER-FORTA：西酞普兰	US-FORTA、JAP-FORTA：曲唑酮、奥氮平、阿立哌唑；JAP-FORTA、GER-FORTA：短效苯二氮䓬类；JAP-FORTA：去甲阿米替林；US-FORTA、GER-FORTA：安非他酮	US-FORTA：去甲阿米替林、短效苯二氮䓬类；GER-FORTA：曲唑酮
双相情感障碍	共同点	/	唑硫平	拉莫三嗪、丙戊酸	卡马西平
	不同点	/	GER-FORTA：锂剂	US-FORTA、JAP-FORTA：锂剂	/

/：无此项内容

衰竭治疗的螺内酯类药物，用于房颤治疗的地高辛、苯丙香豆素等药物的分级均以负面标签居多[20]。另外，一些更新证据的药物在GER-FORTA中也有所体现。例如：心力衰竭条目下，沙库巴曲缬沙坦在GER-FORTA中的分级为A级，而在US-FORTA中的分级为C级，这可能与US-FORTA制定时该药上市时间较短、证据相对较少有关[23]。

本文归纳汇总了德美日FORTA清单对老年患者常见心脑血管系统疾病和神经精神类疾病药物的分级情况，并对其进行了比较。在3版清单中分级统一的药物可能具有较广的应用范围，我国可结合以上内容与临床实际，制定老年患者用药分级管理系统，以优化老年患者的用药选择，改善其临床治疗结局。对于3版清单存在的差异，笔者分析主要原因可能包括以下几点：（1）US-FORTA和JAP-FORTA为2018版，GER-FORTA为2021版，后者更新了最近几年的相关证据，使得一些药物的分级有所不同。（2）不同国家或地区药物获批上市的情况不同，本研究主要汇总了至少在2版清单中有分级评价的药物，如比索洛尔在日本尚未获批心力衰竭适应证，吡贝地尔尚未在日本上市，因此JAP-FORTA并未涵盖这两种药物[22]；而以上药物均已在美国和德国获批，故US-FORTA和GER-FORTA对其进行了分级[20,23]。对于这类情况，本研究也暂将其归为分级差异。（3）FORTA清单的制定采用两轮德尔菲法，部分药物最终分级并未完全统一，如US-FORTA对阿司匹林用于房颤患者的药物分级为C（D）级，括号中保留了不同专家的意见，并进行了补充说明，而本研究在汇总时仅保留了主要意见，即C级（分级为C级的主要原因是该药可为无法服用抗凝剂的患者提供选择）[23]，故而与JAP-FORTA和GER-FORTA给出的D级有所差异。（4）各清单制定的参与人员为本区域专家，基于现有证据、个人专业知识和经验以及本国指南，通过德尔菲法形成最终清单，这可能也是造成分级差异的原因之一。

4.2　FORTA与其他标准比较

4.2.1　与Beers标准比较　FORTA清单中以上疾病部分药物的分级与Beers标准存在相同之处。例如：Ⅲ类抗心律失常药物决奈达隆用于房颤患者的预后差，FORTA分级为D级；Beers标准也指出，应避免在永久性房颤等患者中使用该药。Beers标准对一些心血管疾病治疗药物的评级可能较FORTA更为严格，具体表现为Beers标准建议避免使用的药物在FORTA清单中的分级多为B级或C级，而非避免使用的D级。例如：双嘧达莫联合阿司匹林治疗中风在FORTA中的分级为B级或C级，而Beers标准则指出应避免使用；α受体阻滞剂治疗高血压容易引发中枢系统不良反应，有致患者跌倒的风险，在FORTA中的分级为C级，而Beers标准则指出应避免将其作为降压药使用；地高辛的不良反应较多，用于房颤治疗时，FORTA的分级为B级或C级，而Beers标准则表示应避免将其作为房颤的一线治疗药物；胺碘酮用于房颤治疗时的FORTA分级为C级，而Beers标准则表示应避免将其用于房颤的一线治疗。以上情况的出现可能与FORTA清单仅给出药物分级而未像Beers标准一样提供具体的治疗建议有关。在精神类疾病的治疗上，抗抑郁药、抗精神病药、苯巴比妥类药物及苯二氮䓬类药物在治疗中重度抑郁症和失眠/睡眠障碍时，其FORTA分级均为C级或D级负面标签，与Beers标准将其划为应避免使用的药物相一致。对于神经系统疾病，如帕金森病的治疗药物苯海索仅在US-FORTA中获得评价（D级），而JAP-FORTA和GER-FORTA清单均未纳入此药，Beers标准也指出在有更有效的帕金森病治疗药物时，应避免使用该药[12,20,22-23,26]。

4.2.2　与STOPP/START标准比较　STOPP/START标准是较常用的PIM评价工具，其优越性主要体现在START标准的可及性[27]。最新版的START标准共34条，为处方者提供了老年患者用药的正面清单，为用药决策提供了选择参考[15]。在这一点上，FORTA标准与其有较大的相似性。两者的差异主要包括：（1）START标准采用生理系统的分类方法，提供的用药参考较少；而FORTA标准是正面和负面标签相结合的分类系统，包含的药物种类较多，其涵盖了START标准的绝大部分内容，仅个别条目未被涵盖，如原发性开角型青光眼的治疗药物、改善病情的抗风湿药和抗痛风药[15]。（2）两种标准采用了完全不同的表述，且设计目的也有所差异——START标准描述较多，主要用于识别潜在处方遗漏，同

时个别条目并未指明具体的药物种类，如血压≥160/90 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa）时应采用降压治疗、使用阿片类药物的患者应定期使用导泻药物等[15]；FORTA标准则根据不同的疾病类型给出了具体的药物分级，旨在提示处方者优先使用更安全有效的药物，突出显示可能有害的药物，如果需要，处方者可寻找合适的替代品[20]。目前，已有随机对照试验证实两种标准作为干预方式均可减少患者不良反应的发生[28]；但也有研究提示，对于初级保健环境下的老年患者，FORTA清单检测PIM的灵敏度和一致性尚不及STOPP标准[29]。

4.3 FORTA的有效性验证

关于FORTA清单的有效性已在2项随机对照试验中得到了验证：Michalek等[30]设计了一项纳入114例患者的前瞻性随机对照试验，结果显示，与对照组患者（56例，中位年龄83岁）比较，干预组患者（58例，中位年龄84岁）在出院时A级药物的处方比例更高（$P<0.05$），处方过度数量、处方不足数量、跌倒率均显著低于对照组（$P<0.05$），初步显示出FORTA清单应用于老年患者多重用药管理的可行性。为了进一步验证FORTA清单，Wehling等[31]设计了一项双中心的随机对照试验，共纳入409例患者（平均年龄81.5岁），结果显示，在主要终点指标（综合衡量治疗过度、治疗不足和有适应证而未选择最佳用药）FORTA评分方面，出院时干预组患者的FORTA评分显著低于对照组（$P<0.000\ 1$），且在治疗过度和治疗不足的评分和A级（增加）、D级（减少）药物的使用方面均有显著改善（$P<0.01$）；该研究还发现，FORTA清单可显著减少药物不良反应的发生，并有助于改善患者的日常活动及肾功能。此外，还有2项研究分别对口服抗凝药和下尿路症状治疗药物进行了文献综述，并组织专家进行了讨论，得到的药物分级与FORTA清单基本一致[32—33]。

4.4 FORTA的局限性

FORTA系统根据不同的适应证将药物分为4级并依次列出，以提醒处方者可优先使用较为安全有效的药物（A、B级），慎用和尽量避免使用有潜在危害的药物（C、D级）。清单直接给出了德尔菲法讨论结果，虽便于临床应用，但没有给出详细的药物应用场景信息及明确的证据来源[28]。此外，FORTA清单并未涉及药物间的相互作用[20]，而这是老年患者多病共存中十分常见且需要重点关注的问题。FORTA清单涉及多种老年患者常见疾病，并对药物进行了详细分级，部分药物在不同疾病状态下的分级可能有所不同，甚至存在正负标签跨级，因此在多病共存的老年患者中，临床需要综合考虑共患疾病和药物分级，合理制定用药策略。

5 结语

FORTA系统为老年患者多重用药分级管理提供了新的思路，其可行性和有效性已初步得到验证。多个国家和地区根据自身情况制定了相应的FORTA清单，各清单涵盖的疾病类型、药物种类及药物分级存在一定差异，需结合具体情况进行应用；而各版FORTA中统一分级的药物则提示其可能具有较广的应用范围，我国可结合以上内容与临床实际，制定老年患者用药分级管理系统，以优化老年患者的用药选择，改善其临床治疗结局。

近年来，网页版FORTA清单和FORTA应用程序的出现进一步提高了其作为一种临床实用工具的便捷性，能切实可行地协助临床进行老年患者相关用药决策。目前，关于应用FORTA清单改善老年患者临床结局的相关研究仍较少，未来还需更多的研究去进一步探索FORTA清单在老年患者多重用药分级管理中的可行性和有效性。

参考文献

[1] United Nations. World population ageing 2019 highlights [EB/OL]. (2019-12-30)[2022-11-16]. https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf#.

[2] 国家统计局. 第七次全国人口普查公报：第五号[EB/OL]. (2021-05-11)[2022-11-16]. http://www.stats.gov.cn/tjsj/tjgb/rkpcgb/qgrkpcgb/202106/t20210628_1818824.html.

[3] PAZAN F, WEHLING M. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences[J]. Eur Geriatr Med, 2021, 12(3): 443-452.

[4] TANG J, WANG K, YANG K, et al. A combination of Beers and STOPP criteria better detects potentially inappropriate medications use among older hospitalized patients with chronic diseases and polypharmacy: a multicenter cross-sectional study[J]. BMC Geriatr, 2023, 23(1): 44.

[5] SKOLNICK A H, ALEXANDER K P. Older adults in clinical research and drug development: closing the geriatric gap[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2015, 8(6): 631-633.

[6] CLEGG A, RELTON C, YOUNG J, et al. Improving recruitment of older people to clinical trials: use of the cohort multiple randomised controlled trial design[J]. Age Ageing, 2015, 44(4): 547-550.

[7] WATTS G. Why the exclusion of older people from clinical research must stop[J]. BMJ, 2012, 344: e3445.

[8] MOTTER F R, FRITZEN J S, HILMER S N, et al. Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2018, 74(6): 679-700.

[9] 李莹，钱玉英，李耘，等. 老年人多重用药及评价工具的研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志，2021，20(3)：229-232.

[10] RUDOLF H, THIEM U, AUST K, et al. Reduction of potentially inappropriate medication in the elderly[J]. Dtsch Arztebl Int, 2021, 118(51/52): 875-882.

[11] 廖雅慧，郎驿天，林燕，等. 常用老年人潜在不适当用药

判断标准比较[J]. 中国药房，2022，33(9)：1131-1135.
[12] American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults[J]. J Am Geriatr Soc，2019，67(4)：674-694.
[13] BEERS M H. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly：an update[J]. Arch Intern Med，1997，157(14)：1531-1536.
[14] O'MAHONY D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people：origin and progress[J]. Expert Rev Clin Pharmacol，2020，13(1)：15-22.
[15] O'MAHONY D，O'SULLIVAN D，BYRNE S，et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people：version 2[J]. Age Ageing，2015，44(2)：213-218.
[16] GALLAGHER P，RYAN C，BYRNE S，et al. STOPP（screening tool of older person's prescriptions）and START（screening tool to alert doctors to right treatment）：consensus validation[J]. Int J Clin Pharmacol Ther，2008，46(2)：72-83.
[17] 王赛，刘琛，张兰，等. 中国老年人潜在不适当用药判断标准：2017年版[J]. 药物不良反应杂志，2018，20(1)：2-8.
[18] KUHN-THIEL A M，WEIß C，WEHLING M，et al. Consensus validation of the FORTA（fit for the aged）list：a clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly[J]. Drugs Aging，2014，31(2)：131-140.
[19] WEHLING M. Drug therapy in the elderly：too much or too little，what to do? A new assessment system：fit for the aged（FORTA）[J]. Dtsch Med Wochenschr，2008，133(44)：2289-2291.
[20] PAZAN F，WEISS C，WEHLING M，et al. The FORTA（fit for the aged）list 2021：fourth version of a validated clinical aid for improved pharmacotherapy in older adults[J]. Drugs Aging，2022，39(3)：245-247.
[21] Medizinische Fakultät Mannheim. FORTA：fit for the aged[EB/OL]. [2022-11-16]. https://www.umm.uni-heidelberg.de/experimentelle-pharmakologie/research/group-wehling/.
[22] PAZAN F，GERCKE Y，WEISS C，et al. The Japan-FORTA（fit for the aged）list：consensus validation of a clinical tool to improve drug therapy in older adults[J]. Arch Gerontol Geriatr，2020，91：104217.
[23] PAZAN F，GERCKE Y，WEISS C，et al. The U. S. -FORTA（fit for the aged）list：consensus validation of a clinical tool to improve drug therapy in older adults[J]. J Am Med Dir Assoc，2020，21(3)：439.e9-439.e13.
[24] PAZAN F，WEISS C，WEHLING M，et al. The EURO-FORTA（fit for the aged）list：international consensus validation of a clinical tool for improved drug treatment in older people[J]. Drugs Aging，2018，35(1)：61-71.
[25] PAZAN F，WEHLING M. The fit for the aged（FORTA）project and its clinical implications[J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol，2020，16(4)：275-277.
[26] 肖坚，黄娅敏，刘可可，等. 美国老年医学会2019版潜在不适当用药的Beers标准解读[J]. 药物流行病学杂志，2019，28(5)：341-350.
[27] ALSHAMMARI H，AL-SAEED E，AHMED Z，et al. Reviewing potentially inappropriate medication in hospitalized patients over 65 using explicit criteria：a systematic literature review[J]. Drug Healthc Patient Saf，2021，13：183-210.
[28] CURTIN D，GALLAGHER P F，O'MAHONY D. Explicit criteria as clinical tools to minimize inappropriate medication use and its consequences[J]. Ther Adv Drug Saf，2019，10：2042098619829431.
[29] AWAD A，HANNA O. Potentially inappropriate medication use among geriatric patients in primary care setting：a cross-sectional study using the Beers，STOPP，FORTA and MAI criteria[J]. PLoS One，2019，14(6)：e0218174.
[30] MICHALEK C，WEHLING M，SCHLITZER J，et al. Effects of "fit for the aged"（FORTA）on pharmacotherapy and clinical endpoints：a pilot randomized controlled study[J]. Eur J Clin Pharmacol，2014，70(10)：1261-1267.
[31] WEHLING M，BURKHARDT H，KUHN-THIEL A，et al. VALFORTA：a randomised trial to validate the FORTA（fit for the aged）classification[J]. Age Ageing，2016，45(2)：262-267.
[32] WEHLING M，COLLINS R，GIL V M，et al. Appropriateness of oral anticoagulants for the long-term treatment of atrial fibrillation in older people：results of an evidence-based review and international consensus validation process（OAC-FORTA 2016）[J]. Drugs Aging，2017，34(7)：499-507.
[33] OELKE M，BECHER K，CASTRO-DIAZ D，et al. Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons：results of a systematic literature review and international consensus validation process（LUTS-FORTA 2014）[J]. Age Ageing，2015，44(5)：745-755.

（收稿日期：2022-11-24　修回日期：2023-02-16）
（编辑：孙　冰）