

短 報

入院時持参薬データを用いた処方傾向に関する横断研究

早川 裕二^{1,4}, 溝 神 文 博^{2,4}, 伊藤 淳 津 子², 長 谷 川 章^{3,4}, 間 瀬 広 樹⁵, 市 野 貴 信²¹ 独立行政法人国立病院機構 名古屋医療センター 薬剤部,² 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター 薬剤部,³ 藤田医科大学 医学部 薬物治療情報学,⁴ 国立研究開発法人国立長寿医療研究センター 長寿医療研修部,⁵ 独立行政法人国立病院機構 榊原病院 薬剤科

The Historical Patterns of Prescriptions in Japan

Yuji Hayakawa^{1,4}, Fumihiro Mizokami^{2,4}, Atsuko Ito², Sho Hasegawa^{3,4},
Hiroki Mase⁵ and Takanobu Ichino²¹ Department of Pharmacy, National Hospital Organization Nagoya Medical Center,² Department of Pharmacy, National Center for Geriatrics and Gerontology,³ Department of Pharmacotherapeutics and Informatics, Fujita Health University,⁴ Department of Education and Innovation, Training for Pharmacy, National Center for Geriatrics and Gerontology,⁵ Department of Pharmacy, National Hospital Organization Sakakibara Hospital

Received, July 8, 2023; Accepted, October 24, 2023

Abstract

Aim: Polypharmacy has drawn attention as an important medical issue. However, it is unclear how medication prescriptions changed over time. To combat polypharmacy, important information must be provided by confirming changes in prescriptions over time.

Methods: We retrospectively examined the changes in the prescriptions of patients hospitalized in 2011, 2016, and 2021 at single center. For multiple comparisons, we used the Kruskal-Wallis test and Bonferroni correction or Fisher's exact test and multiple comparisons with Bonferroni correction.

Results: The year 2011 group had 2,208 cases; the year 2016 group, 2,640 cases; and the year 2021 group, 2,776 cases. A significant increase was observed in the use of hyperlipidemia drugs over an 11-year period ($P < 0.05$). In contrast, a significant decrease was observed in the use of benzodiazepines and continuous use of multiple antithrombotic drugs ($P < 0.05$).

Conclusions: Our findings will help identify possible drug interventions and countermeasures for polypharmacy in different age groups.

Key words: polypharmacy, ratio of prescription, prescription trends, cross-sectional study

緒 言

ポリファーマシー問題は注目を集め、医療上の重要課題となっている。高齢者においては、6剤以上の処方薬¹⁾、複雑な処方²⁾、服薬アドヒアランスの低下³⁾、および薬剤関連の問題⁴⁾などにより、有害事象の頻度が増加する。ポリファーマシーは薬物有害事象の発生に関連しており、65歳以上の人の3~5%⁵⁾、および80歳以上の人の15.4%⁶⁾に認められる。

過去10年間で新薬の増加、各種ガイドラインの変更、およびポリファーマシー対策としての保険診療点数の開

始などの医療情勢の変化があった。このことから、処方内容には年々変化が認められると考えられる。2009年の入院時持参薬データをもとにした調査では、平均処方薬剤数が約5剤で循環器系薬が最も多く処方されていた⁷⁾ことから、処方傾向の変化が示唆されるがそのような調査をした報告は乏しい。そこで本研究では、2011年から2021年までの入院時持参薬記録を調査し、処方傾向の変化を横断的に検討した。

方 法

1. 対象患者

本研究は、2011年1月1日から12月31日（2011年群）、2016年1月1日から12月31日（2016年群）、2021年1月1日から12月31日（2021年群）の3年間に国立研究開発法人国立長寿医療研究センター（以下当センター）において実施した横断研究である。すべての入院時持参薬が電子カルテデータから正しく得られた患者を対象とした。

2. 調査項目

調査項目は、年齢、性別、持参薬、疾患とした。主要評価項目は3群間の薬剤の薬効分類ごとの処方率、高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015「特に慎重な投与を要する薬物」⁸⁾に記載された潜在的に不適切な薬剤（Potentially Inappropriate Medications：PIMs）の処方率の差、および筆者らが11年間で処方傾向の変化が大きいと予測した薬剤群の処方率の差とした。11年間で処方傾向の変化が大きいと予測した薬剤は、以前の報告^{9,10)}および診療指針¹¹⁾に基づき、アセトアミノフェン、オレキシン受容体拮抗薬・メラトニン受容体作動薬、および血液凝固阻止剤と定義した。副次評価項目としてPIMsと筆者らが11年間で処方傾向の変化が大きいと予測した薬剤群のうち、補正前の有意水準が5%未満の因子について年代を層別化して処方率の差を評価した。

3. 統計方法

年齢、定期内服薬数、屯用薬数、外用薬数の比較はKruskal-Wallis検定、Bonferroni補正による多重比較を行った。性別、薬剤因子についてはFisherの正確確率検定、Bonferroni補正による多重比較を行った。いずれの有意水準も5%（両側）とし、統計ソフトはIBM SPSS Statistics version 22（IBM, Armonk, NY, USA）を用いた。

4. 倫理的配慮

本研究は当センター倫理・利益相反委員会の承認を得て、個人情報保護に配慮し行った（承認番号：1627）。なお、本研究を遂行するにあたり「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守した。

結 果

1. 対象患者の背景

各群の患者背景と使用薬剤数を表1に示す。対象症例は2011年群2,208件（男性1,142件、女性1,066件）、2016年群2,640件（男性1,280件、女性1,360件）、2021年群2,776件（男性1,343件、女性1,433件）であった。各群の平均年齢は、2011年群75.3歳、2016年群77.5歳、2021年群74.1歳であり、2016年群が3群間で最も高齢である傾向が認められた（表1、 $P < 0.05$ ）。平均の定期内服薬数は、2011年群5.1剤、2016年群5.5剤、2021年群5.1剤であり、2016年群が3群間で最も定期内服薬の

表1 患者基本情報

	2011年群	2016年群	2021年群	
症例数 (N)	2,208	2,640	2,776	
性別				
女性 N (%)	1,066 (48.3)	1,360 (51.5)	1,433 (51.6)	
年齢 (歳)				
平均 (SD)	75.3 (11.5)	77.5 (10.7)	74.1 (10.3)	a, b, c
< 65歳 N (%)	310 (14.0)	207 (7.8)	355 (12.8)	d, f
65-74歳 N (%)	612 (27.7)	683 (25.9)	912 (32.9)	e, f
75-84歳 N (%)	876 (39.7)	1,091 (41.3)	1,164 (41.9)	
≥ 85歳 N (%)	410 (18.6)	659 (25.0)	345 (12.4)	d, e, f
定期内服薬数				
平均 (SD)	5.1 (3.3)	5.5 (3.5)	5.1 (3.4)	a, c
0-5剤 N (%)	1,326 (60.1)	1,456 (55.2)	1,635 (58.9)	d, f
6-9剤 N (%)	659 (29.8)	864 (32.7)	851 (30.7)	
10剤 N (%)	223 (10.1)	320 (12.1)	290 (10.4)	
屯用薬数				
平均 (SD)	0.33 (0.74)	0.42 (0.84)	0.36 (0.79)	a, c
外用薬数				
平均 (SD)	0.7 (1.3)	1.1 (1.6)	1.2 (1.6)	a, b, c

a：2011 vs. 2016 Kruskal-Wallis検定, Bonferroni補正, $P < 0.0167$

b：2011 vs. 2021 Kruskal-Wallis検定, Bonferroni補正, $P < 0.0167$

c：2016 vs. 2021 Kruskal-Wallis検定, Bonferroni補正, $P < 0.0167$

d：2011 vs. 2016 Fisherの正確確率検定, Bonferroni補正, $P < 0.0167$

e：2011 vs. 2021 Fisherの正確確率検定, Bonferroni補正, $P < 0.0167$

f：2016 vs. 2021 Fisherの正確確率検定, Bonferroni補正, $P < 0.0167$

SD：標準偏差

使用が多かった (表 1, $P < 0.05$).

2. 薬効分類ごとの処方率

消化性潰瘍剤, 血管拡張剤, その他の血液・体液用薬, 催眠鎮静剤, 抗不安剤, ビタミンB剤 (ビタミンB1剤を除く), 精神神経用剤, および去たん剤は継続的な処方率の減少傾向が認められた (図 1, $P < 0.05$). 一方, 脂質異常症治療薬 (スタチン系およびエゼチミブ), 眼科用剤, 糖尿病用剤, 制酸剤, その他の中枢神経系用薬, 鎮痛・鎮痒・収斂・消炎剤, その他の泌尿生殖器官

及び肛門用薬, およびビタミンA及びD剤は2011年と比べて処方率の増加傾向が認められた (図 1, $P < 0.05$).

3. PIMsおよび筆者らが11年間で処方傾向の変化が大きいと予測した薬剤の処方傾向

ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬, 三環系抗うつ薬, 上部消化管出血患者へのアスピリン使用, 複数の抗血小板薬を使用, H_1 受容体拮抗薬, H_2 受容体拮抗薬, および酸化マグネシウムは継続的な処方率の減少傾向が認められた (図 2, $P < 0.05$). 一方, 認知症患者への非

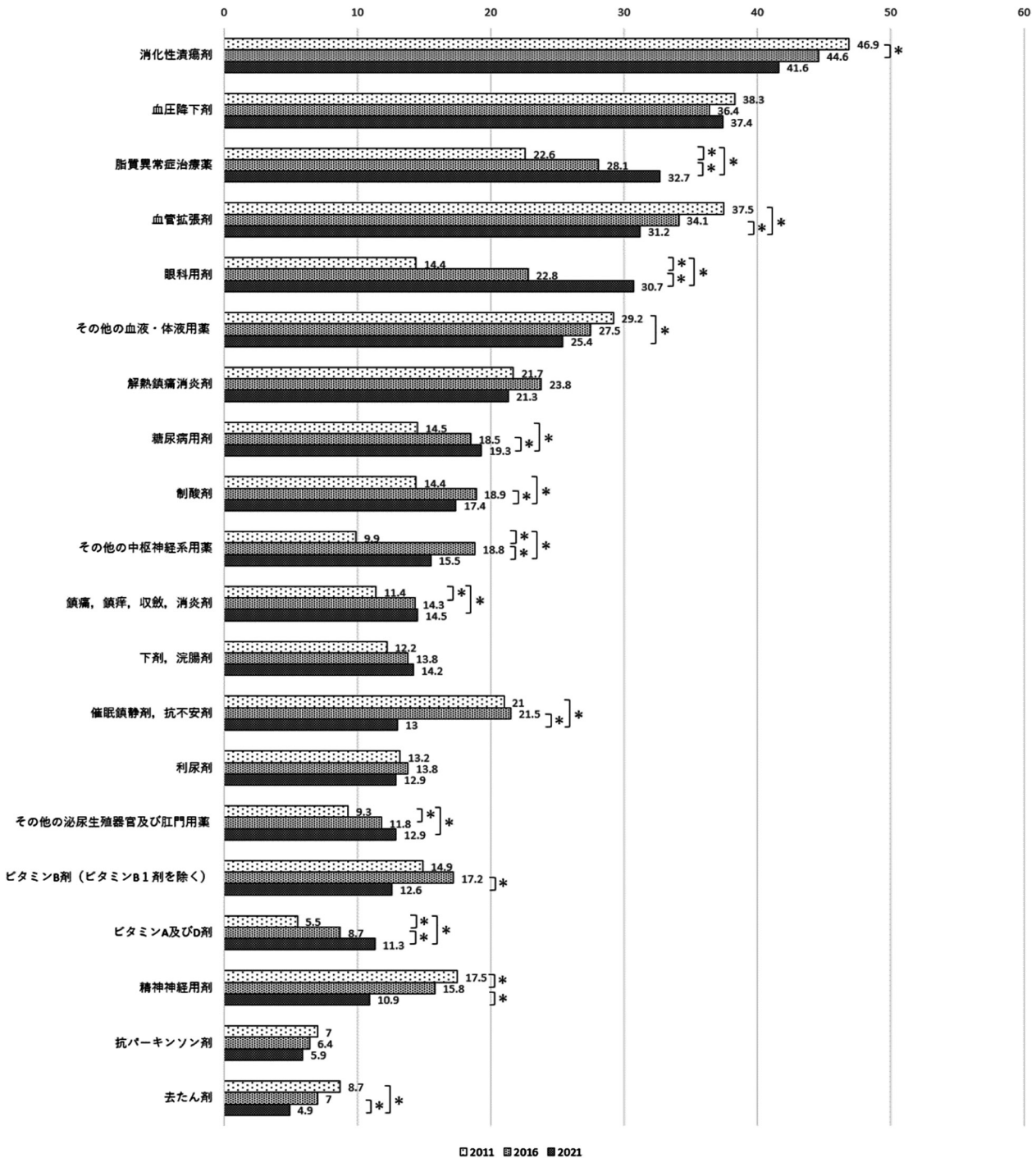


図 1 薬効分類上位 20 種類の処方率

*Fisher's exact test and multiple comparisons with Bonferroni correction ($P < 0.0167$).

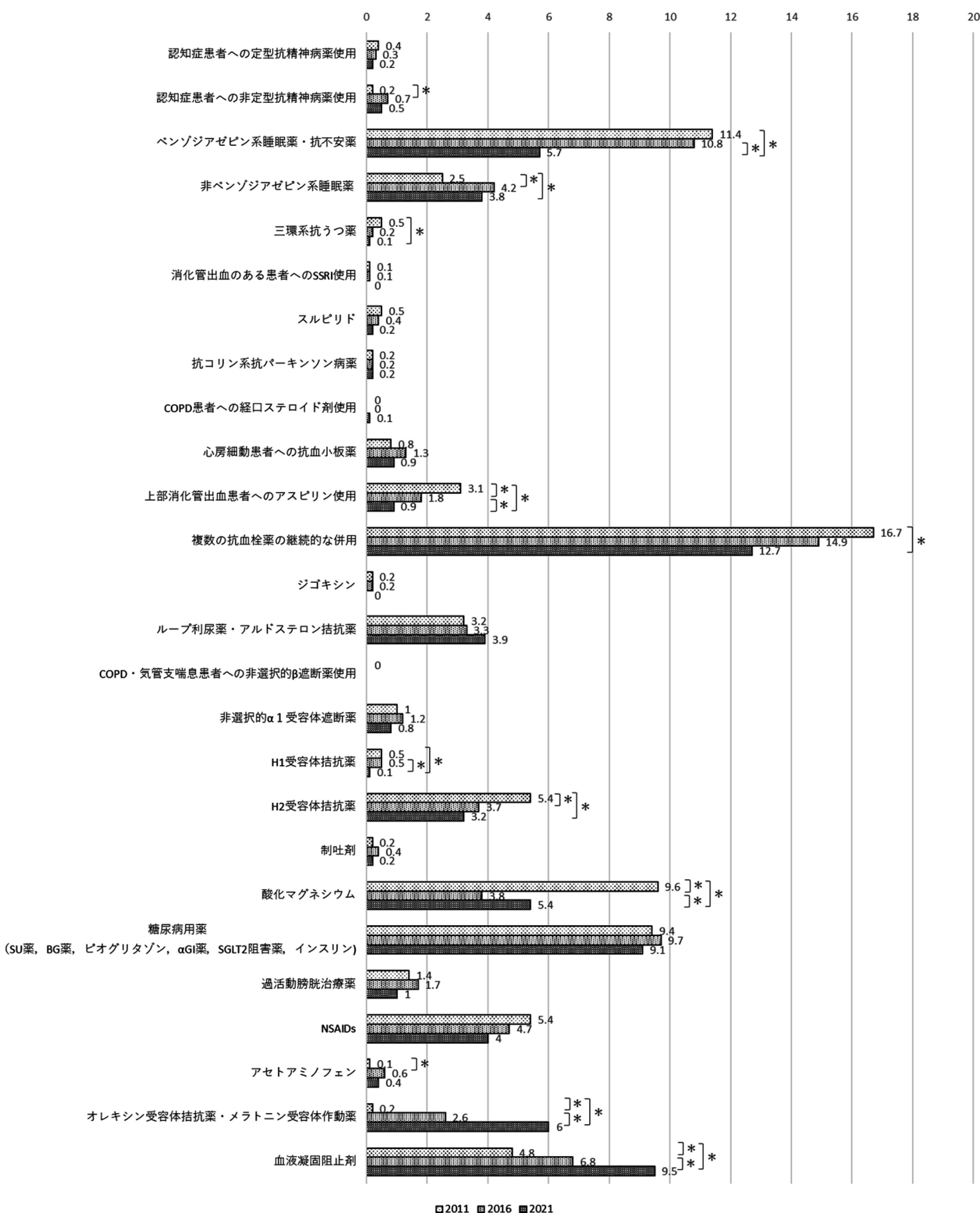


図2 Potentially inappropriate medications (PIMs) および処方傾向の変化が大きいと予測した薬剤群の処方率

*Fisher's exact test and multiple comparisons with Bonferroni correction ($P < 0.0167$). COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease, SU: Sulfonylurea, BG: Biguanide, αGI: α-Glucosidase Inhibitor, SGLT-2: Sodium-Glucose Cotransporter-2, NSAIDs: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs.

定型抗精神病薬使用, 非ベンゾジアゼピン系睡眠薬, アセトアミノフェン, オレキシン受容体拮抗薬・メラトニン受容体作動薬, 血液凝固阻害剤は継続的な処方率の増加傾向が認められた。

4. 年代別のPIMsおよび筆者らが11年間で処方傾向の変化が大きいと予測した薬剤の処方傾向

ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬ではいずれの年代においても継続的な処方率の減少傾向が認められ (図

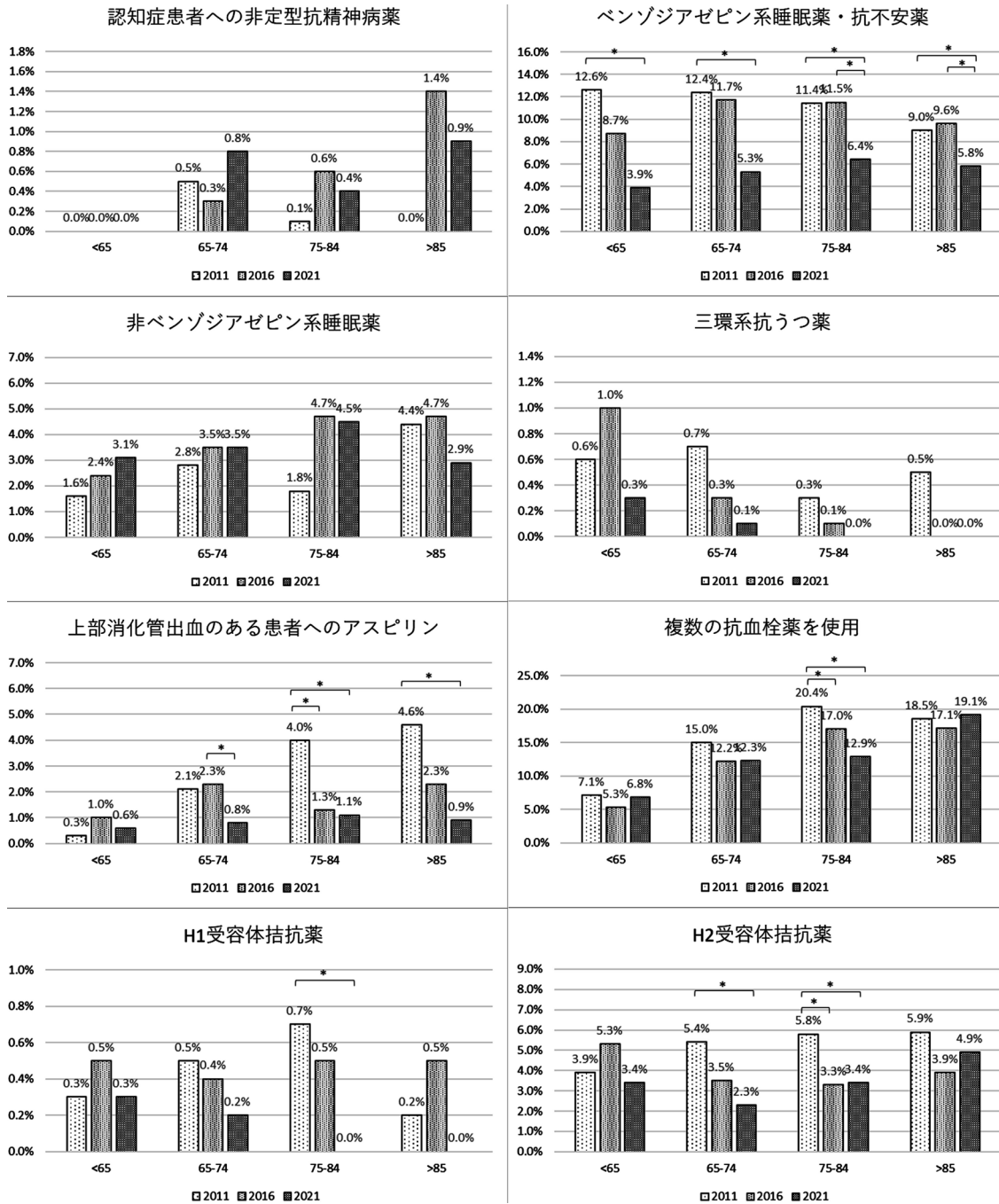


図3 年代別の Potentially inappropriate medications (PIMs) および処方傾向の変化が大きいと予測した薬剤群の処方率
*Fisher's exact test and multiple comparisons with Bonferroni correction ($P < 0.0167$).

3, $P < 0.05$), 相対的にオレキシン受容体拮抗薬・メラトニン受容体作動薬の増加が認められた (図3, $P < 0.05$). さらに, 65歳以上の年代では, 上部消化管出血患者へのアスピリン使用, および酸化マグネシウムの経時的な処方率の減少傾向が認められた (図3, $P < 0.05$). 一方, 65歳から84歳までの年代において, 血液凝固阻止剤の経時的な処方率の増加傾向が認められた (図3, $P < 0.05$).

考 察

多剤併用状態の患者への影響として, 6種類以上にな

ると薬物有害事象が有意に増加する¹⁾. 3,256人の日本人成人居住者の全国横断調査では, 過剰な多剤併用は, 悪性/消化器/泌尿器科および心血管/腎臓/代謝で最も強い関連があると報告されている¹²⁾.

ポリファーマシーは, 多剤併用として捉えられていたが, 厚生労働省の高齢者医薬品適正使用検討会において, ポリファーマシーは明確な数の定義ではなく「薬物有害事象や服薬アドヒアランスの低下, 不要な処方, あるいは必要な薬が処方されないことや過量・重複投与など薬剤のあらゆる不適切な問題」をポリファーマシーと捉えるべきとされた. ポリファーマシーの問題は多くの

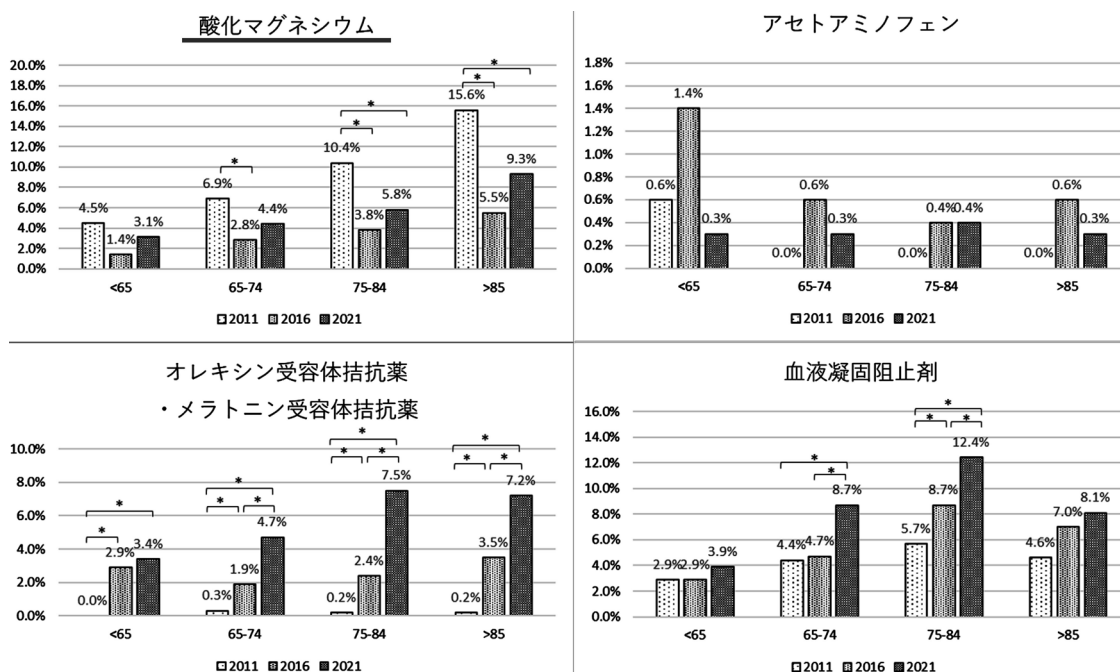


図3 年代別の Potentially inappropriate medications (PIMs) および処方傾向の変化が大きいと予測した薬剤群の処方率 (続き)
*Fisher's exact test and multiple comparisons with Bonferroni correction ($P < 0.0167$).

医療機関において注意され改善に向けた取り組みが多数行われているが^{13,14}、未だ解決していない問題である。米国での全国健康栄養調査を用いた65歳以上の成人13,869人を対象にした処方薬剤数の調査では、多剤併用患者は増加しているが、潜在に不適切な薬物療法は、28.2%から15.1%へ減少していると報告されている¹⁵。一方、今回の調査では定期内服薬数、屯用薬数、外用薬数は統計上2011年から2016年では軽度の増加傾向を示していたが、2016年から2021年では減少傾向を示し、11年前と比較して薬剤数の変化はみられなかった。これは、当センターで2016年9月にポリファーマシー対策チームが発足して以降ポリファーマシーに対する積極的なPIMs介入を行った結果、5年前と比較して処方薬剤数の増加を抑制した可能性がある。しかし、本研究では処方内容には大きな変化が認められ、脂質異常症治療薬や糖尿病用薬といった生活習慣病治療薬の処方率は11年間で増加傾向が認められた。これはカナダの高齢者と multimorbidity を調査した報告においてもスタチン系薬剤や経口糖尿病治療薬の増加が示されており¹⁶ 同様の傾向であった。また、厚生労働省が3年ごとに実施している患者調査によると、2011年の調査¹⁷では脂質異常症で治療を受ける患者は188万6千人であったのに対し2017年の調査¹⁸では220万5千人に増加しており、この結果を裏付けている。

一方、本研究の薬効分類別の傾向では糖尿病用薬の増加傾向が認められたが、PIMsに該当する糖尿病用薬にはそのような傾向は認められなかった。65歳以上の高齢者の糖尿病治療に際しては、認知機能や Activities of Daily Living (ADL) を維持する観点から、低血糖を極

力避けながら高血糖を緩やかに是正することが重要とされている¹⁹。そのため、本研究の結果は高齢者における有用性が複数報告されている^{20,21} dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4 阻害薬) や glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 受容体作動薬) の処方傾向の増加が影響したと考えられる。しかし、いくつかのメタ解析によるとスタチン系の治療は用量依存的に糖尿病発症リスクが増加することが示されている^{22,23}。2023年改訂版冠動脈疾患の一次予防に関する診療ガイドライン²⁴ および動脈硬化疾患予防ガイドライン2022年版²⁵において、LDLコレステロールの低下にスタチン系の推奨がされている。海外のいくつかの報告^{26~28}においても、スタチン系の処方が年々増加傾向にあることは、本研究の脂質異常症治療薬の処方率が上昇していることと一致する。したがって、スタチン系治療による糖尿病に対する治療薬の増加(処方カスケード)の可能性について、さらなる検討が必要である。

本研究ではPIMsに該当する複数の抗血栓薬の継続的な併用の経時的な減少傾向が認められた。複数の抗血小板薬や抗凝固薬の長期的な併用は出血リスクの増加が懸念され継続を慎重に判断するよう示されており²⁹、処方傾向に反映されていると考えられる。一方、11年間で処方傾向の変化が大きいと予測した薬剤種である血液凝固阻止剤の増加傾向が認められた。国内において2011年よりダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩カプセルやエドキサバン錠が発売され2013年までにリバーロキサバン錠、アピキサバン錠が相次いで発売された。発売当初は非弁膜症性心房細動患者における虚血性

脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制のみ適応であったが、2015年までに深部静脈血栓症および肺血栓塞栓症の治療および再発抑制の適応が追加され、さらに使用されるようになった。米国の心房細動に関するコホート研究では、年齢とともに罹患率は増加し全体の約70%が65歳から85歳に集中している³⁰⁾。その患者数は年々増加し1995年には約200万人であったが2020年には300万人を超え、2050年には560万人に達すると予測され³¹⁾、日本においても同様の傾向があると推定されている³²⁾。患者数の増加と使用可能な薬剤の増加が、継続的な血液凝固系薬剤の増加傾向が認められた要因の一つと考えられる。

睡眠薬に関しては高齢者に対するベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬の使用は、認知機能低下やせん妄、転倒・骨折リスクの観点から使用を控えることが推奨されている^{33,34)}。ことから処方率は低下していると予測した。さらに、オレキシン受容体拮抗薬およびメラトニン受容体作動薬は、筋弛緩作用が少なく転倒リスクの低い薬剤と考えられたことから、11年間で処方傾向の変化が大きいと予測した薬剤として検討した。その結果、予測と一致して、ベンゾジアゼピン系睡眠薬・抗不安薬からオレキシン受容体拮抗薬やメラトニン受容体作動薬へ処方置き換わっている傾向が認められた。しかし、スボレキサントにも非ベンゾジアゼピン系睡眠薬と同程度の転倒リスクを有しているとの報告³⁵⁾もあることから、オレキシン受容体拮抗薬の高齢者への安全性について検討が必要である。

本研究の限界として、単施設調査であり眼科患者の増加 (data not shown) に伴う処方増加も認められた。さらに、後ろ向きデータを基にした横断研究であったため処方傾向が変化している因果関係は明らかではない。また単施設データのデータによる調査であるため地域性など処方傾向にバイアスが含まれる可能性は排除できない。本研究結果が全国的な傾向と同一であるかは定かではなく、全国規模の公的データによる調査が必要である。

本研究は処方の経年変化を調査した報告であり、ポリファーマシー対策として、どのような年代の高齢者にどのような薬剤に対し介入や対策が可能であるのか明らかにするための一助となる可能性がある。

結 論

本研究は、継続的な処方傾向の変化に関する調査を報告した。これらの報告結果は、年代別の薬物治療への介入とポリファーマシーに対する対策への一助となる可能性がある。

謝 辞

本研究の英文抄録の作成は、Editage (<https://www.>

[editage.com/](https://www.editage.com/)) の確認を行った。研究上数々の貴重な御意見と御協力を頂いた、薬剤部員に御礼申し上げる。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反状態は存在しない。

引用文献

- 1) Kojima T, Akishita M, Kameyama Y, Yamaguchi K, Yamamoto H, Eto M, et al., High risk of adverse drug reactions in elderly patients taking six or more drugs: analysis of inpatient database, *Geriatr Gerontol Int*, 2012, 12, 761-762.
- 2) Mansur N, Weiss A, Beloesesky Y, Looking beyond polypharmacy: quantification of medication regimen complexity in the elderly, *Am J Geriatr Pharmacother*, 2012, 10, 223-229.
- 3) Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT, Polypharmacy in elderly patients, *Am J Geriatr Pharmacother*, 2007, 5, 345-351.
- 4) Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A, Polypharmacy as commonly defined is an indicator of limited value in the assessment of drug-related problems, *Br J Clin Pharmacol*, 2007, 63, 187-195.
- 5) 鳥羽研二, 秋下雅弘, 水野有三, 江頭正人, 金承範, 阿古潤哉ほか, 薬剤起因性疾患, *日老医誌*, 1999, 36, 181-185.
- 6) Kojima T, Matsui T, Suzuki Y, Takeya Y, Tomita N, Kozaki K, et al., Risk factors for adverse drug reactions in older inpatients of geriatric wards at admission: multicenter study, *Geriatr Gerontol Int*, 2020, 20, 144-149.
- 7) Mizokami F, Koide Y, Noro T, Furuta K, Polypharmacy with common diseases in hospitalized elderly patients, *Am J Geriatr Pharmacother*, 2012, 10, 123-128.
- 8) Kojima T, Mizukami K, Tomita N, Arai H, Ohru T, Eto M, et al., Screening Tool for Older Persons' Appropriate Prescriptions for Japanese: report of the Japan Geriatrics Society Working Group on "Guidelines for medical treatment and its safety in the elderly", *Geriatr Gerontol Int*, 2016, 16, 983-1001.
- 9) Okuda S, Qureshi ZP, Yanagida Y, Ito C, Homma Y, Tokita S, Hypnotic prescription trends and patterns for the treatment of insomnia in Japan: analysis of a nationwide Japanese claims database, *BMC Psychiatry*, 2023, 23, 278.
- 10) Tsuji N, Takahashi Y, Sakai M, Ohtera S, Kaneyama J, Cho K, et al., Trend of anticoagulant therapy in elderly patients with atrial fibrillation considering risks of cerebral infarction and bleeding, *Sci Rep*, 2023, 13, 192.
- 11) 厚生労働省, 「高齢者の医薬品適正使用の指針 (総論編) について」(平成30年5月29日医政安発0529第1号/薬生安発0529第1号), (<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhinkyoku-Soumuka/0000209384.pdf>), cited 6 June, 2023.
- 12) Aoki T, Yamamoto Y, Ikenoue T, Onishi Y, Fukuhara S, Multimorbidity patterns in relation to polypharmacy and dosage frequency: a nationwide, cross-sectional study in a Japanese population, *Sci Rep*, 2018, 8, 3806.
- 13) Ogura F, Kimura T, Uda A, Toda A, Akazawa Y, Yamamoto K, et al., Pharmaceutical intervention to manage polypharmacy in elderly patients based on STOPP criteria, *Iryo Yakugaku (Jpn J Pharm Health Care Sci)*, 2016, 42, 78-86.
- 14) Ooi K, Evaluation of a pharmacist-led intervention on

- polypharmacy, *Nippon Ronen Igakkai Zasshi (Jpn J Geriatr)*, 2019, 56, 498-503.
- 15) Charlesworth CJ, Smit E, Lee DS, Alramadhan F, Odden MC, Polypharmacy among adults aged 65 years and older in the United States: 1988-2010, *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2015, 70, 989-995.
 - 16) Maxwell CJ, Mondor L, Pefoyo Kone AJ, Hogan DB, Wodchis WP, Sex differences in multimorbidity and polypharmacy trends: a repeated cross-sectional study of older adults in Ontario, Canada, *PLoS One*, 2021, 16, e0250567.
 - 17) 厚生労働省, 平成 23 年 (2011) 患者調査の概要調査, <<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/11/dl/kanja.pdf>>, cited 8 August, 2022.
 - 18) 厚生労働省, 平成 29 年 (2017) 患者調査の概要調査, <<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/dl/kanja.pdf>>, cited 8 August, 2022.
 - 19) 日本糖尿病学会・日本老年医学会: 高齢者糖尿病治療ガイド 2021, 第 1 版, 株式会社文光堂, 東京, 2021, p54-72.
 - 20) Umezawa S, Kubota A, Maeda H, Kanamori A, Matoba K, Jin Y, et al., Two-year assessment of the efficacy and safety of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes: post hoc analysis of the ASSET-K study, *BMC Endocr Disord*, 2015, 15, 34.
 - 21) Yabe D, Yamada Y, Kaku K, Nishida T, Sato T, Seino Y, Efficacy and safety of once-weekly semaglutide in Japanese individuals with type 2 diabetes by baseline age and body mass index, *J Diabetes Investig*, 2022, 13, 1161-1174.
 - 22) Bhatia L, Byrne CD, There is a slight increase in incident diabetes risk with the use of statins, but benefits likely outweigh any adverse effects in those with moderate-to-high cardiovascular risk, *Evid Based Med*, 2010, 15, 84-85.
 - 23) Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, Breazna A, Arsenaault BJ, Wun CC, et al., Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials, *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57, 1535-1545.
 - 24) 日本循環器学会, 日本栄養・食糧学会, 日本小児循環器学会, 日本女性医学学会, 日本腎臓学会, 日本心臓病学会ほか, 2023 年改訂版冠動脈疾患の一次予防に関する診療ガイドライン, <https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2023/03/JCS2023_fujiyoshi.pdf>, cited 18 October, 2023.
 - 25) 日本動脈硬化学会, 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版, <https://www.j-athero.org/jp/wp-content/uploads/publications/pdf/GL2022_s/jas_gl2022_220713.pdf>, cited 18 October, 2023.
 - 26) Liu Y, Lv X, Xie N, Fang Z, Ren W, Gong Y, et al., Time trends analysis of statin prescription prevalence, therapy initiation, dose intensity, and utilization from the hospital information system of Jinshan Hospital, Shanghai (2012-2018), *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20, 201.
 - 27) Blais JE, Chan EW, Law SWY, Mok MT, Huang D, Wong ICK, et al., Trends in statin prescription prevalence, initiation, and dosing: Hong Kong, 2004-2015, *Atherosclerosis*, 2019, 280, 174-182.
 - 28) O'Keeffe AG, Nazareth I, Petersen I, Time trends in the prescription of statins for the primary prevention of cardiovascular disease in the United Kingdom: a cohort study using The Health Improvement Network primary care data, *Clin Epidemiol*, 2016, 8, 123-132.
 - 29) Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al., Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet*, 2004, 364, 331-337.
 - 30) Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG, Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications, *Arch Intern Med*, 1995, 155, 469-473.
 - 31) Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al., Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study, *JAMA*, 2001, 285, 2370-2375.
 - 32) Inoue H, Fujiki A, Origasa H, Ogawa S, Okumura K, Kubota I, et al., Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination, *Int J Cardiol*, 2009, 137, 102-107.
 - 33) Schroeck JL, Ford J, Conway EL, Kurtzhalts KE, Gee ME, Vollmer KA, et al., Review of safety and efficacy of sleep medicines in older adults, *Clin Ther*, 2016, 38, 2340-2372.
 - 34) Donnelly K, Bracchi R, Hewitt J, Routledge PA, Carter B, Benzodiazepines, Z-drugs and the risk of hip fracture: a systematic review and meta-analysis, *PLoS One*, 2017, 12, e0174730.
 - 35) Ishibashi Y, Nishitani R, Shimura A, Takeuchi A, Touko M, Kato T, et al., Non-GABA sleep medications, suvorexant as risk factors for falls: case-control and case-crossover study, *PLoS One*, 2020, 15, e0238723.