

肾脏不适当用药评估标准的研究进展

李超¹, 李晨², 单青¹, 陈孟莉^{1*}

1. 解放军总医院 药剂科, 2. 转化医学研究中心, 北京 100853

【摘要】肾脏是药物代谢和清除的重要器官,由于肾功能下降可导致许多药物的药物代谢动力学和药效学特征发生改变,慢性肾脏病(CKD)患者极易发生用药剂量不当或使用禁忌药物等肾脏不适当用药(RIM)问题。随着CKD患病率的逐年升高,确保患者合理用药成为具有挑战性的关键问题。目前,国际上已发表了多种RIM评估标准,但各国的评估标准均以本国上市药品为基准,可推广性不强。基于我国CKD患者流行病学资料,建立适用于我国CKD患者的RIM评估标准,可有效减少诊疗过程中此类问题的发生。本研究旨在综述RIM评估标准的研究现状,分析比较其开发过程、目标人群和内容特点,为未来制定更加全面准确的RIM评估标准提供依据。

【关键词】慢性肾脏病;肾脏不适当用药;评估标准

【中图分类号】 R969.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2022)04-0006-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.04.002

Research progress on the evaluation criteria of renally inappropriate medication

LI Chao¹, LI Chen², SHAN Qing¹, CHEN Meng-li^{1*}

1. Department of Pharmacy, 2. Center of Translational Medicine Research, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

【Abstract】 Kidney is an important organ for drug metabolism and elimination. Because the decline of renal function can have a significant impact on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of many drugs, patients with chronic kidney disease (CKD) are prone to the problem of renally inappropriate medication (RIM) use, such as the use of inappropriate doses or contraindicated drugs. With the increasing prevalence of CKD, ensuring the rational use of drugs for patients has become a challenging key issue. At present, a variety of RIM evaluation criteria have been published internationally, but the evaluation criteria standards of various countries are based on domestic listed drugs, which can not be popularized. Therefore, based on the epidemiological data of CKD patients in China, the establishment of RIM evaluation criteria suitable for Chinese CKD patients can effectively reduce the occurrence of such problems in the process of diagnosis and treatment. The purpose of this study is to summarize the research status of RIM evaluation criteria, analyze and compare their development process, target population and content characteristics, so as to provide a basis for the formulation of more comprehensive and accurate RIM evaluation criteria in the future.

【Key words】 chronic kidney disease; renally inappropriate medication; evaluation criteria

近年来,慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的患病率和病死率显著升高,给人类健康造成了严重威胁。调查显示,1990年至2017年全球CKD患病率增加了29.3%,2017年全球CKD患者人数达

6.975亿,占世界总人口数的9.1%^[1]。对于CKD患者,适当的药物选择和剂量对于避免药物不良事件(adverse drug event, ADE)和确保患者用药安全非常重要^[2]。这是由于大多数药物主要经肾脏清除,肾功

基金项目:国家重点研发计划:主动健康和老龄化科技应对(2020YFC2005005)

*通信作者:陈孟莉,博士研究生,副研究员,研究方向:临床药学、药事管理。E-mail:hellolily301cn@126.com

能下降可对许多药物的药物代谢动力学(药代学)和药效学产生显著影响^[3]。在CKD患者中,未能根据患者肾功能水平调整用药剂量或者使用了禁忌药物等肾脏不适当用药(renally inappropriate medication, RIM)行为普遍存在,严重影响了患者的健康和生活质量^[4]。研究表明,RIM与CKD患者的ADE发生、住院时间延长和死亡风险增加密切相关^[2,5]。为促进CKD患者合理用药,许多国家已制定了RIM评估标准。本研究旨在对RIM评估标准现状的相关研究进行综述,分析比较其开发过程、目标人群和内容特点,为提高CKD患者用药合理性提供参考。

1 肾脏不适当用药的定义和现状

目前国内尚无关于RIM的明确定义,参考国外文献报道,将其描述为在CKD患者中,未根据患者的肾功能水平调整适当用药剂量或使用禁忌药物^[6-7]。RIM主要由以下2类药物引起:①直接肾毒性药物。这部分药物可导致肾功能恶化,加速CKD进展,应避免或慎重考虑在CKD患者中使用。如非甾体抗炎药,万古霉素等。②经肾脏清除药物。这部分药物需要根据患者肾功能水平调整剂量以防止过量用药引起的不良反应,如巴氯芬、格列本脲等。RIM在CKD患者中十分普遍。意大利一项对于住院人群的调查显示,RIM的发生率为46.1%^[8]。法国一项前瞻性研究显示,社区老年CKD人群RIM的发生率为52.5%^[5]。美国退役军人医疗中心的一项全国性调查显示,13%~27%的老年退伍军人至少使用了1种肾脏不适当药物^[6]。CKD患者中RIM的高流行率表明,采用专门的评价工具帮助处方医生识别RIM,是预防用药风险,促进CKD患者合理用药的关键。

2 肾脏不适当用药评估标准的研究进展

为了预防RIM及其导致的ADE的发生,许多国家制定了RIM评价工具。目前,国际上发表的RIM评价工具主要分为两大类:一类是以药物手册、产品特性概要和处方集为代表的药物治疗参考^[9-11];另一类是基于专家共识方法形成的RIM评估标准。药物治疗参考内容涵盖了绝大多数肾脏清除药物和肾毒性药物的用药剂量调整信息,在早期的RIM评价研究中应

用广泛,但也存在明显的局限性:①关于肾损伤的定义和分类缺乏统一标准。②对于所参考的原始资料和方法描述不足,导致使用者很难得到支持这些建议的证据。③内容复杂,不利于实施和推广使用。

为提高CKD患者合理用药水平,一些国家采用专家共识法制定了RIM评估标准。迄今,全球共发表了5种RIM评估标准,即老年人口服肾脏清除药物共识声明^[12]、STOPP/START标准^[13]、Beers标准^[14]、GheOP³S工具附录^[15]和加拿大RIM评估标准^[16]。RIM评估标准的优点是在临床实践中更容易实施。由于仅纳入了有限数量的药物和临床条件,RIM评估标准可用作清单审查和纳入计算机辅助决策系统。相对药物治疗参考而言,RIM评估标准应用更为方便,且更易推广。下面将对5种RIM评估标准进行综述,相关信息见表1。

2.1 老年人口服肾脏清除药物共识声明

2009年美国老年医学会通过改良的德尔菲法制定了适用于老年CKD患者的口服肾脏清除药物共识声明,其内容包括10种应避免使用的药物和8种应减量或延长间隔的药物。该标准的优点在于通过专家共识确定了18种老年人使用的主要肾清除药物的剂量推荐建议,但此标准未涉及肾毒性药物,且未提供药物使用风险因素。

2.2 STOPP/START标准

2014年来自欧洲13个国家的19名专家在2008版STOPP/START标准^[17]的基础上新增了6种肾脏不适当药物。该标准明确了CKD患者使用肾脏不适当药物的风险和推荐建议,并提供了所参考的原始文献。但由于覆盖的RIM品种较少,限制了其在临床研究中的推广使用。

2.3 GheOP³S工具附录

作为根特药社区药房老年人处方筛查(the Ghent Older People's Prescription Community Pharmacy Screening, GheOP³S)工具^[18]的补充,2018年,比利时根特大学经专家小组会议评议形成GheOP³S工具附录。内容涵盖61项条目,包括27种药物和34种药物组合的使用建议。该标准主要用于社区药房老年人群的用药审查。与其他标准不同,该标准不仅提供了需调整剂量或避免使用药物的标准,还提供了替

表1 5种RIM评估标准的基本特征

标准名称(年份)	地区	目标人群	验证方法	内容	提供风险点	提供使用建议	参考依据
老年人口服肾脏清除药物共识声明(2009)	美国	老年CKD	改良的德尔菲法	18种药物,26项建议	否	是	文献回顾
STOPP/START标准(2015)	欧洲	老年CKD	德尔菲法	6种药物,6项建议	是	是	文献回顾
GheOP ³ S工具附录(2018)	比利时	社区老年CKD	专家小组会议	61种药物/药物组合,183项建议	否	是	产品特性摘要、荷兰国家药物指南、肾脏药物手册
Beers标准(2019)	美国	老年CKD	改良的德尔菲法	23种药物,30项建议	是	是	文献回顾
加拿大RIM标准(2020)	加拿大	初级保健机构老年CKD	改良的德尔菲法	24种药物,34项建议	否	是	文献回顾

注:RIM表示肾脏不适当用药;CKD表示慢性肾脏病

代治疗选择,实验室检测随访和将患者转诊至专科护理的建议,为社区药剂师筛查RIM提供了参考依据。但该标准中涉及药物多是针对比利时人群,可推广性不强。

2.4 Beers标准

1991年,美国老年医学专家Beers等首次发表了老年人潜在不适当用药(potentially inappropriate medication,PIM)标准^[19],被称为Beers标准。Beers标准分别于1997、2003、2012、2015和2019年进行了更新。其中,2015版和2019版Beers标准新增了老年CKD患者RIM评估标准。2019版Beers标准中包括老年CKD患者应减量使用的15种药物和应避免使用的13种药物。Beers标准的优势在于该标准的制定是基于循证证据,不仅提供了药物的风险和使用建议,还提供了证据等级和推荐强度,科学性和可操作性较强,在临床研究中应用十分广泛。但Beers标准也存在其局限性,标准中涉及的一些药物在其他国家未上市使用或很少使用,如多菲利特。此外,某些高风险药物如抗感染药物、降糖药在临床使用广泛,但在Beers标准中缺乏关注度。

2.5 加拿大肾脏不适当用药评估标准

2020年,加拿大采用改良的德尔菲法经过3轮函询和一轮专家讨论会就24种应调整剂量或避免使用的药物达成共识。内容包括巴氯芬、二甲双胍、地高辛等常用药物以及达格列净、恩格列净等较新的药

物。该标准的目标人群是加拿大初级保健机构的老年人群,其优点在于为初级保健机构提供了一个最新的易于获取的用药参考来源,但此标准未提供药物使用的风险因素。

以上5种标准,其优点在于可为本国老年CKD患者的用药提供筛查工具,通过用药审查发现RIM,减少用药错误和ADE的发生。但这些标准均未完全覆盖RIM行为,各有侧重,局限性也十分明显。①地域局限性:主要体现在不同标准间内容重合度较低。5种标准所包含的133种药物中,有107种药物仅被1种标准收录。以全球广泛使用的Beers标准为例,其中部分药物在其他国家很少或没有使用,如多菲利特、尼扎替丁等。②标准差异性:各个国家临床指南不同、治疗目标也不尽相同,如不同人种间药物使用剂量的差异,生化指标达标值的差异等^[20]。③肾功能评估方法的差异:不同RIM评估标准所采用的肾功能评估方法并不统一,例如STOPP/START标准、GheOP³S工具附录和加拿大RIM评估标准均使用估计肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR)评估患者的肾功能,而老年人口服肾脏清除药物共识声明和Beers标准则采用肌酐清除率(creatinine clearance,CrCl)。研究显示,不同肾功能评估方法的选择可导致患者的肾功能分期差异,进而造成RIM发生比例的显著差异,可能会影响患者的用药安全^[21]。

3 肾脏不适当用药评估标准的应用

3.1 肾脏不适当用药发生率

早期发表的RIM评价研究主要是基于肾脏药物手册和英国国家处方集等药物治疗参考进行的^[10-11]。基于药物治疗参考评价的RIM发生率在住院环境中为9.4%~81.1%,在门诊中为13%~80.5%,在长期护理机构为16%~37.9%^[22]。其中大多数研究是在美国和澳大利亚进行的,其他国家还包括法国、荷兰、西班牙等。根据2009版老年人口服肾脏清除药物共识声明,在美国退伍军人事务部卫生系统接受护理的老年人中RIM发生率为13%~32%^[6]。根据GheOP³S工具附录,21%~46%的社区老年患者存在RIM^[15]。依据Beers标准,黎巴嫩的RIM发生率为34%^[23],在澳大利亚为55.4%^[24]。由Beers标准、STOPP/START标准以及Micromedex组合的工具发现,美国36%的社区老年患者存在RIM^[4]。RIM的发生率因地理位置、处方人员特征和所参考的RIM评估标准而异。

3.2 肾脏不适当用药相关临床结局

RIM与CKD患者的不良预后密切相关。一项前瞻性队列研究显示,与按照药剂师的建议调整用药剂量的受试者相比,未实施药物剂量调整的受试者发生ADE的风险明显增高(38%与6%)^[25]。Hassan等^[2]通过干预性对照研究发现,RIM会增加患者ADE的发生风险,导致住院时间延长、医疗系统负担加重和费用增加。一项多中心研究显示,在调整混杂因素后,RIM相关的死亡风险增加了40%^[5]。与RIM相关的ADE发生风险较高,但大部分ADE可通过用药审查预防^[26]。因此,对于CKD患者,应注意加强处方审核,仔细监测和避免RIM,以减少可预防的ADE,保障患者用药安全。

综上,目前已发表的RIM评估标准主要由欧美各国制定,其优点在于可为本国CKD患者的用药提供筛查工具,根据标准罗列的条目识别RIM,减少用药错误和ADE的发生。但其局限性也十分明显,包括地域局限性、标准差异性以及肾功能评估方法选择不当。

我国目前尚无可供使用的RIM评估标准,未来在制定适合我国CKD人群使用的RIM评估标准时应注

意:①应结合我国CKD患者的流行病学资料、共病特征和用药特点,形成适用于我国人群的RIM评估标准,在国外RIM评估标准的基础上增加我国CKD患者常用而未涉及的药物,剔除我国未上市使用的药物。②避免因肾功能评估方法不同导致选择的药物剂量不当,在形成药物使用建议时,应采用所参考原始研究的肾功能评估方法。③以循证证据为基础结合多学科专家意见,提高评估标准的科学性和可靠性。未来可通过建立有效的RIM评估标准,并将其纳入计算机化的辅助决策支持系统中,帮助CKD患者有效避免RIM,降低ADE发生率,提高患者用药合理性和改善生活质量。

【参考文献】

- [1] Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990 - 2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *The Lancet*, 2020, 395(10225): 709-733.
- [2] Hassan Y, Al-Ramahi RJ, Aziz NA, et al. Impact of a renal drug dosing service on dose adjustment in hospitalized patients with chronic kidney disease [J]. *Ann Pharmacother*, 2009, 43(10): 1598-1605.
- [3] Whittaker CF, Miklich MA, Patel RS, et al. Medication Safety Principles and Practice in CKD [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(11): 1738-1746.
- [4] Secora A, Alexander GC, Ballew SH, et al. Kidney function, polypharmacy, and potentially inappropriate medication use in a community-based cohort of older adults [J]. *Drugs Aging*, 2018, 35(8): 735-750.
- [5] Breton G, Froissart M, Janus N, et al. Inappropriate drug use and mortality in community-dwelling elderly with impaired kidney function--the three-city population-based study [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(9): 2852-2859.
- [6] Chang F, O'Hare AM, Miao Y, et al. Use of renally inappropriate medications in older veterans: a national study [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2015, 63(11): 2290-2297.
- [7] Doody HK, Peterson GM, Watson D, et al. Retrospective evaluation of potentially inappropriate prescribing in hospitalized patients with renal impairment [J]. *Curr Med Res Opin*, 2015, 31(3): 525-535.
- [8] Drenth-van Maanen AC, van Marum RJ, Jansen PA, et al. Adherence with Dosing Guideline in Patients with Impaired Renal Function at Hospital Discharge [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0128237.
- [9] Aronoff GR, Bennett WM, Berns JS, et al. Drug prescribing in renal failure, 5th ed [M]. Philadelphia: American College of Physicians Press, 2007.
- [10] British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British national formulary, 63rd ed [M]. UK: BMJ Publishing Group, 2012.
- [11] Ashley Caroline, Dunleavy A. The Renal Drug Handbook: The Ultimate Prescribing Guide for Renal Practitioners, 5th ed

- [M]. UK Renal Pharmacy Group, 2019.
- [12] Hanlon JT, Aspinall SL, Semla TP, et al. Consensus Guidelines for Oral Dosing of Primarily Renally Cleared Medications in Older Adults[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2009, 57(2): 335-340.
- [13] O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2 [J]. *Age Ageing*, 2015, 44(2): 213-218.
- [14] By the American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert P. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria (R) for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2019, 67(4): 674-694.
- [15] Wazzan AAA, Tommelein E, Foubert K, et al. Development and application of the GheOP(3)S-Tool addendum on potentially inappropriate prescribing (PIP) of renally excreted active drugs (READs) in older adults with polypharmacy [J]. *Drugs Aging*, 2018, 35(4): 343-364.
- [16] Taji L, Battistella M, Grill AK, et al. Medications used routinely in primary care to be dose-adjusted or avoided in people with chronic kidney disease: results of a modified delphi Study [J]. *Ann Pharmacother*, 2020, 54(7): 625-632.
- [17] 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.
- [18] Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, et al. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents [J]. *Arch Intern Med*, 1991, 151(9): 1825-1832.
- [19] Tommelein E, Petrovic M, Somers A, et al. Older patients' prescriptions screening in the community pharmacy: development of the Ghent Older People's Prescriptions community Pharmacy Screening (GheOP³S) tool [J]. *J Public Health* (Oxf), 2016, 38(2): e158-70.
- [20] Laville SM, Metzger M, Stengel B, et al. Evaluation of the adequacy of drug prescriptions in patients with chronic kidney disease: results from the CKD-REIN cohort [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(12): 2811-2823.
- [21] Tesfaye WH, Castelino RL, Wimmer BC, et al. Inappropriate prescribing in chronic kidney disease: a systematic review of prevalence, associated clinical outcomes and impact of interventions [J]. *Int J Clin Pract*, 2017, 71(7).
- [22] 卢静, 胡巧织, 杨茗, 等. 老年患者潜在不适当用药评估标准研究进展 [J]. *医药导报*, 2016, 35(10): 1096-1100.
- [23] Chahine B. Potentially inappropriate medications prescribing to elderly patients with advanced chronic kidney by using 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria [J]. *Health Sci Rep*, 2020, 3(4): e214.
- [24] Tesfaye WH, Wimmer BC, Peterson GM, et al. The effect of hospitalization on potentially inappropriate medication use in older adults with chronic kidney disease [J]. *Curr Med Res Opin*, 2019, 35(6): 1119-1126.
- [25] Joosten H, Drion I, Boogerd KJ, et al. Optimising drug prescribing and dispensing in subjects at risk for drug errors due to renal impairment: improving drug safety in primary health-care by low eGFR alerts [J]. *BMJ Open*, 2013, 3(1): e002068.
- [26] Hug BL, Witkowski DJ, Sox CM, et al. Occurrence of adverse, often preventable, events in community hospitals involving nephrotoxic drugs or those excreted by the kidney. *Kidney Int*. 2009, 76(11): 1192-1198.

收稿日期: 2021-11-01

本文编辑: 李君擘