

- Kidney Int, 2012, 82(8):840-856.
- [9] JHA V, GANGULI A, SAHA T K, et al. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(6): 1899-1904.
- [10] VAN DEN BRAND J A, VAN DIJK P R, HOFSTRA J M, et al. Cancer risk after cyclophosphamide treatment in idiopathic membranous nephropathy [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2014, 9(6): 1066-1073.
- [11] CATTRAN D C, APPEL G B, HEBERT L A, et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial [J]. Kidney Int, 2001, 59(4): 1484-1490.
- [12] ALEXOPOULOS E, PAPAGIANNI A, TSAMELASHVILI M, et al. Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome[J]. Nephrol Dial Transplant, 2006, 21(11): 3127-3132.
- [13] GOUMENOS D S, KATOPODIS K P, PASSADAKIS P, et al. Corticosteroids and ciclosporin A in idiopathic membranous nephropathy: higher remission rates of nephrotic syndrome and less adverse reactions than after traditional treatment with cytotoxic drugs [J]. Am J Nephrol, 2007, 27(3): 226-231.
- [14] CHEN M, LI H, LI X Y, et al. Tacrolimus combined with corticosteroids in treatment of nephrotic idiopathic membranous nephropathy: a multicenter randomized controlled trial [J]. Am J Med Sci, 2010, 339(3): 233-238.
- [15] 徐平, 何雨荻, 于泽铭, 等. 环孢素 A 和他克莫司治疗特发性膜性肾病的有效性及安全性比较: 网状 Meta 分析 [J]. 中国医学科学院学报, 2018, 40(1): 41-50.
- [16] DAHAN K, DEBIEC H, PLAISIER E, et al. Rituximab for severe membranous nephropathy: a 6-month trial with extended follow-up [J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(1): 348-358.
- [17] WALDMAN M, BECK L H JR, BRAUN M, et al. Membranous nephropathy: Pilot study of a novel regimen combining cyclosporine and Rituximab [J]. Kidney Int Rep, 2016, 1(2): 73-84.
- [18] FERVENZA F, APPEL G B, BARBOUR S, et al. Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy [J]. N Engl J Med, 2019, 381(1): 36-46.
- [19] ZENT R, NAGAI R, CATTRAN D C, et al. Idiopathic membranous nephropathy in the elderly: a comparative study [J]. Am J Kidney Dis, 1997, 29(2): 200-206.

(收稿日期: 2019-12-21)

专题 · 老年肾脏疾病



专家简介:程庆砾, 主任医师, 教授, 博士研究生导师; 中国人民解放军总医院第二医学中心肾脏病科主任, 中央保健委员会会诊专家; 兼任中华医学会老年医学分会肾病学组顾问, 中国中药协会肾病中药发展研究专业委员会常委, 全军药品不良反应监测专家委员会委员, 北京市中西医结合学会肾病分会常委等多个学术职务; 主编 4 部、副主编 3 部、参编十余部专著或教材; 获得过“中央保健工作先进个人”“全军干部保健工作先进个人”等荣誉; 主持承担了 3 项国家自然科学基金和多项军队和地方的科研基金课题, 以第一作者或通讯作者发表论文 160 余篇; 曾获得过国家科技进步二等奖, 军队科技进步一、二、三等奖及中国中西医结合学会科学进步一等奖等奖项; 2 次荣立个人三等功。Email: qlcheng64@163.com

老年患者多重用药与肾功能不全

程庆砾

(中国人民解放军总医院第二医学中心肾脏病科 国家老年疾病临床医学研究中心, 北京 100853)

[摘要] 临床上老年共病患者的多重用药常会引发药物不良反应,容易导致肾损伤。其主要原因有多器官老化对药物代谢的影响、增龄改变导致肾储备功能降低、老年肾功能评估不够准确、对老年共病治疗缺乏统一管理以及临床医师对多重用药的危害认识不足。预防多重用药对老年患者的肾损伤应注意在用药前精确评估肾功能,用药过程中要注意用药个体化和密切监测药物的不良反应,必要时应与临床药师讨论精简患者的处方,尽最大可能保护老年患者的肾功能。

[关键词] 慢性病共病;肾功能不全;处方不当;老年人

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2020.01.006

Polypharmacy and renal insufficiency in the elderly patients Cheng Qingli (Department of Geriatric Nephrology, National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

[Abstract] Polypharmacy in the elderly patients with comorbidity often causes adverse drug reactions and leads to kidney injury easily. The main reasons are the effects of multiple organ aging on drug metabolism, the decrease of renal reserve function in the aged, the inaccurate evaluation of renal function in the elderly, the lack of unified management of the treatment of comorbidity and the insufficient understanding of the harm of polypharmacy by clinicians. To prevent kidney damage caused by polypharmacy, it is necessary to accurately assess the renal function of the elderly patients before medication, individualization of medications and monitor closely the adverse drug reactions during the treatments. If necessary, it should be discussed with clinical pharmacists to target deprescribing to protect the renal function of the elderly patients as much as possible.

[Keywords] Multiple chronic conditions; Renal Insufficiency; Inappropriate prescribing; Aged

多重用药是指患者同时使用5种以上的药物。在西方国家,65岁以上老年共病患者多重用药率达30%~40%^[1]。共病是指多种慢性疾病同时存在,如高血压、糖尿病、冠心病以及衰弱、营养不良等。在我国,老年住院患者共病的比例高达91.36%,大约43.88%老年住院患者使用了5种以上的药物^[2]。

在共病状况下,多重用药可能会使患者从中获益,但是随年龄增长带来的老年人肾脏和肝脏等排毒器官的生理衰老的变化及其对药动学和药效学的影响,尤其是衰弱老年人肾脏储备功能的降低和老年慢性肾脏病(CKD)患病率的明显增高,多重用药的药物间相互作用在临床上常常会明显增加药物不良反应的风险,如果同时存在用药不适当的情况,则更是雪上加霜,极有可能导致老年患者的急性肾损伤(AKI)或显著恶化老年CKD患者的肾功能^[3,4]。

1 多重用药导致老年患者肾脏损伤的原因和危险因素

1.1 增龄改变导致机体各器官的老化 如肝脏的老化使肝内对药物进行分解代谢的酶活性明显降低,老年人血浆蛋白水平降低或血浆蛋白结合药物的能力下降致血液中游离药物浓度相应增加,老年人体内脂肪所占比例相对增加可导致亲脂性药物容易在脂肪内蓄积等,这些增龄改变对药物的效应、代谢、剂量和毒副作用均具有明显的影响。

1.2 肾脏储备功能的增龄改变 肾脏储备功能是

指肾小球滤过率(GFR)由基础值或静息状态值在负荷后增加到最高限度的能力,其通常可代表肾脏对各种病理或生理应激的承受能力。研究发现,随着年龄的增大,肾脏储备功能明显下降,肾脏应对各种病理性打击的能力降低,对肾毒性药物的易感性明显增高,从而可影响老年患者药物使用的安全性。精确评估患者的肾脏储备功能可以为预防多重用药带来的损害提供预测手段。然而,目前在临床上对老年患者肾脏储备功能的认识和研究均极为缺乏。

1.3 老年患者肾功能的评估不够准确 肾功能受损时肾脏对药物的清除能力减退,药物的蓄积可导致肾功能进一步恶化。大多数药物清除率的降低与肾功能的减退基本相当,故经肾排泄药物都需要根据患者的肾功能状况调整剂量。目前在临床上多以血清肌酐水平或以血清肌酐为基础的GFR公式估算值来评估患者的肾功能。然而,老年患者衰弱的发生率较高,我科的研究发现65岁以上老年患者衰弱早期及衰弱期的发生率分别为35.2%和29.6%,且衰弱的发生与年龄呈正相关,与体质指数和GFR的估算值呈负相关。衰弱的老年人通常有以骨骼肌质量减少及功能减退为特征的肌少症发生,肌肉容量的减少必定会影响血清肌酐的产出,进而可能会错误估算老年人的GFR,影响临床用药剂量估计的准确性,给老年患者多重用药致肾损伤埋下隐患。因此,《老年CKD诊治的中国专家共识(2018)》中

推荐使用基于血清肌酐和胱抑素 C 的 CKD-EPI 联合公式估算老年人的 GFR, 不推荐单独使用血清肌酐值来评价老年人的肾功能^[5]。

1.4 临床上缺乏对老年共病治疗统一管理的认识

目前老年医学分科越来越细, 老年共病患者常辗转于多个专科就诊, 而专科医生治疗所依据的各种临床实践指南通常是以治疗单一疾病为目的, 老年共病诊治的专家共识和临床实践指南较少, 临床医师、药师和患者对此方面的认识均不足, 因此容易导致重复用药或用药种类过多、用药剂量过大的情况, 明显增加了药物对肝脏代谢和肾脏排泄的负担。共病情况下可能会使肾脏更容易受到肾毒性药物的影响, 如有研究发现, 在使用 4 种以上具有潜在肾毒性药物的多重用药情况下, 接受含碘对比剂进行 CT 增强扫描患者发生 AKI 的概率显著增加^[6]。

1.5 临床医师对多重用药可能导致的危害认识不足

老年共病患者多重用药造成的药物不良反应容易被忽略, 因为临床医师有可能错误地判断多重用药的不良反应是由于增龄改变本身或影响患者基础疾病进程的其他原因所致, 这类错误的判断常导致医师应用另外的药物来治疗这些“药物不良反应”, 如此循环往复则可能引起所谓“处方瀑布 (prescription cascade)”事件的发生, 导致多重用药情况的进一步加重, 严重时可能造成 AKI 或 CKD 患者肾功能的恶化。国内一项对多中心住院患者的研究发现 40% 的 AKI 与药物的不恰当使用相关^[7], 我科的研究^[8]也发现 13.6% 的老年 AKI 确定由药物引起, 与药物可能相关的比例则高达 64%。例如老年心血管疾病患者临床上常同时使用 RAS 阻断剂 (ACEI/ARB)、利尿剂、他汀类药物、阿司匹林等药物, 这种多重用药的情况与 AKI 的发生关系密切, 而且联合使用的药物种类越多, 发生 AKI 的可能性和 AKI 的严重程度越大^[9]。

2 预防多重用药对老年患者的肾损伤

老年共病患者的多重用药在临床上无法避免, 但研究发现, 在临床实践过程中, 如果能认识和重视老年患者多重用药可能带来的危害, 根据患者的具体情况和肾功能的改变积极调整药物的剂量, 停止使用可能的肾毒性药物, 则对老年患者肾功能的改善和保护具有十分明确的意义。一项对 61 例平均年龄为 81 岁老年患者的研究发现, 在 11.4% 患者单独停用非甾体类抗炎药、18% 患者减降低降压药剂量、32.7% 患者停用降压药、37.7% 患者对多重用药

进行精简后的第 29 天和第 99 天, 患者的收缩压从基线的 (114.4 ± 14.0) mm Hg 分别上升至 (127.8 ± 14.3) mm Hg 和 (132.9 ± 16.6) mm Hg; GFR 从基线 (32 ± 15.5) mL · min⁻¹ · 1.73m⁻² 分别上升到 (39.5 ± 17) mL · min⁻¹ · 1.73m⁻² 和 (44.5 ± 18.7) mL · min⁻¹ · 1.73m⁻², 肾功能得到显著的改善^[10]。

2.1 老年患者的用药需要个体化

使用药物之前应积极评估每种药物可能带来的获益和风险, 严格遵守“有利”和“不伤害”的医学伦理原则, 用药后应特别注意用药监测。用药监测应贯穿于老年患者的整个用药过程之中, 用药监测的主要指标是患者用药的安全性、有效性及依从性, 以及时发现、评估及预防药物不良反应或其他与药物相关问题。例如在使用含碘对比剂进行造影前, 临时停用 ACEI/ARB 可降低 AKI 的发生率^[11], 但停药时间过长则可能会导致患者血压的波动或心功能的恶化。

2.2 应经常检查老年共病患者的处方情况

对于多重用药或不恰当的用药应及时调整和纠正。例如, 一项对 240 名血液透析患者的研究发现, 171 例 (71%) 使用了奎宁、利尿剂、β 受体阻滞剂、质子泵抑制剂和他汀类等 5 类药物中至少一种, 在对疗效和安全性不佳的目标药物进行筛查后, 符合处方精简原则的 40 例患者中有 35 例 (88%) 的药物被精简, 40 种目标药物中有 31 种 (78%) 完全停用。6 个月后, 31 种停用药物中只有 5 种 (16%) 被重新使用, 在该研究结束时, 57% 患者的用药数量低于研究基线时的水平, 在处方精简过程中没有不良事件的发生^[12]。

2.3 重视老年共病患者出现相关不良反应

当患者出现不良反应, 首先考虑是否为患者正在服用的药物所引起, 是否与用药不恰当或服药剂量不合理相关; 其次要注意鉴别某些不良反应是老年综合征或基础疾病所致还是药物不恰当的应用所致。与剂量相关的问题可以通过合理调整药物剂量或服药频率来解决, 与所用药物剂量无关的不良反应可以通过更换药品来解决; 如果是老年综合征问题, 需要积极采取措施纠正老年衰弱等问题, 如果是药物或药物间相互作用所致, 则需要考虑停药或精简处方。

2.4 处方精简

处方精简是管理老年多重用药的一项积极措施, 也是防止多重用药对肾功能损伤的主要手段。处方精简是指根据患者的治疗目标、身体状况以及个人意愿, 在主治医师或医疗团队的指导下, 重新评估使用某些药物的初始原因、有效性及安全性, 逐渐减撤或停止可能导致患者机体损伤或

患者不再受益的药物,目的是优化患者的药物治疗方案,提高患者对药物治疗的满意度和生活质量。处方精简需要临床医师对患者的基本病史和完整的用药史有充分的了解,在患者知情同意的情况下寻找证据确定患者使用的某些药物对患者无益或有潜在危害,综合评估药物精简的可行性,决定撤减药物的优先顺序,制定停药后可能出现不良反应的监测和治疗预案^[13]。最近有作者提出处方精简的“彩虹框架”,彩虹的每一层代表着精简处方时必须考虑的不同决定因素,即临床、心理、社会、财政和身体状况,强调在老年人精简处方的决策过程中要注重解决患者以上多层次的相关问题,才能达到处方精简的目的^[14]。

老年共病患者用药比较复杂,不少药物均是长期使用,因此在精简处方时要注意是否会出现戒断综合征与反跳现象,即患者在停用某些药物后有无精神症状、躯体症状或社会功能受损以及疾病是否复发或恶化等不良反应。预防这类不良反应的出现,在精简处方时最好是每次停用一种药物,仔细观察停药可能带来的戒断或反跳现象,必要时可以通过缓慢降低剂量来解决此问题。

3 小结

老年共病患者难以避免多重用药,但临床医师应警惕多重用药可能带来不良反应,尤其是对肾功能的影响。对于多重用药的老年患者要特别注意精确评估其肾功能的改变,根据肾功能情况调整药物的剂量和用药频率,同时,在临床药师的协助下,学会处方精简的管理方法,尽量使老年共病患者的用药合理化,尽最大可能保护老年患者的肾功能。

参考文献

[1] KANTOR E D, REHM C D, HAAS J S, et al. Trends in prescription drug use among adults in the United States from 1999 - 2012 [J]. *JAMA*, 2015, 314 (17): 1818-1831.

[2] 曹丰,王亚斌,薛万国,等. 中国老年疾病临床多中心报告[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2018, 17(11): 801-808.

[3] BALLEW S H, CHEN Y, DAYA N R, et al. Frailty, kidney function, and polypharmacy: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study [J]. *Am J Kidney Dis*,

2017, 69(2): 228-236.

[4] FORMICA M, POLITANO P, MARAZZI F, et al. Acute kidney injury and chronic kidney disease in the elderly and polypharmacy [J]. *Blood Purif*, 2018, 46(4): 332-336.

[5] 中华医学会老年医学分会肾病学组, 国家老年疾病临床医学研究中心. 老年慢性肾脏病诊治的中国专家共识(2018) [J]. *中华老年医学杂志*, 2018, 37(7): 725-731.

[6] HO Y F, HSIEH K L, KUNGF L, et al. Nephrotoxic polypharmacy and risk of contrast medium-induced nephropathy in hospitalized patients undergoing contrast-enhanced CT [J]. *AJR*, 2015, 205(4): 703-708.

[7] XU X, NIE S, LIU Z, et al. Epidemiology and clinical correlates of AKI in Chinese hospitalized adults [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10(9): 1510-1518.

[8] WEN J, CHENG Q L, ZHAO J H, et al. Hospital-acquired acute kidney injury in Chinese very elderly persons [J]. *J Nephrol*, 2013, 26(3): 572-579.

[9] CHAO C T, TSAI H B, WU C Y, et al. Cumulative cardiovascular polypharmacy is associated with the risk of acute kidney injury in elderly patients [J]. *Medicine*, 2015, 94(31): e1251. DOI:10.1097/MD.0000000000001251.

[10] PALACIOS C F, HAUGEN E N, RASMUSSEN R W, et al. Avoidance of polypharmacy and excessive blood pressure control is associated with improved renal function in older patients [J]. *Renal Fail*, 2015, 37(6): 961-965.

[11] WHITING P, MORDEN A, TOMLINSON L A, et al. What are the risks and benefits of temporarily discontinuing medication to prevent acute kidney injury? A systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2017, 7(4): e012674. DOI:10.1136/bmjopen-2016-012674.

[12] MCINTYRE C, MCQUILLAN R, BELL C, et al. Targeted deprescribing in an outpatient hemodialysis unit: a quality improvement study to decrease polypharmacy [J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 70(5): 611-618.

[13] 曾英彤, 杨敏, 伍俊妍, 等. 药学服务新模式-处方精简 (Deprescribing) [J]. *今日药学*, 2017, 27(6): 390-393.

[14] TODD A, JANSEN J, COLVIN J, et al. The deprescribing rainbow: a conceptual framework highlighting the importance of patient context when stopping medication in older people [J]. *BMC Geriatrics*, 2018, 18(1): 295.

(收稿日期:2019-12-16)