

2022年12月 · 第2卷 · 第1期 (总第2期)



International Journal of Clinical Pharmacy

《国际临床药理学杂志》中文版

主编：刘东



Affiliated with the European Society of Clinical Pharmacy



International Journal of Clinical Pharmacy

Editor-in-Chief

Derek Stewart, Qatar University, Qatar

Associate Editors

Filipa Alves da Costa, ISCSEM, Portugal

Yolande Hanssens, Hamad Medical Corporation, Qatar

Vibhu Paudyal, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom

Shusen Sun, Western New England University, USA

Editorial Board

Lise Aagaard, National Committee on Health Research Ethics, Denmark

Anna Birna Almarsdottir, University of Copenhagen, Denmark

Wiwat Arkaravichien, Khon Kaen University, Thailand

Isabelle Arnet, Pharmazentrum, Switzerland

Parisa Aslani, University of Sydney, Australia

Paolo Baldo, National Cancer Institute, Italy

Douglas Ball, Glasgow, UK

Hendrikus Boersma, University Medical Center Groningen, The Netherlands

Jennifer Bolt, University of British Columbia, Canada

Ian Boyd, Milton, Australia

Carolyn Coulter, Dunedin Hospital, New Zealand

Haibin Dai, Zhejiang University School of Medicine, China

Hans De Loof, Universiteit Antwerpen, Belgium

Peter Dieleman, University of Antwerp, Belgium

Parastou Donyai, University of Reading, UK

Greg Duncan, Monash University, Australia

Asim Elnour, Al Ain University, United Arab Emirates

Ahmed Fathelrahman, Taif University, Saudi Arabia

Roel Fijn, Alrijne Healthcare Group, The Netherlands

Lindisley Gomides, Faculdade Dinamica do Vale do Piranga, Brazil

Andy Gray, University of KwaZulu-Natal, South Africa

Anas Hamad, Hamad Medical Corporation, Qatar

Abdullah Al Hamid, University of Hertfordshire, UK

Georg Hempel, Universitat Münster, Germany

Martin Henman, Trinity College Dublin, Ireland

Nejc Horvat, University of Ljubljana, Slovenia

Carmel Hughes, Queen's University Belfast, Northern Ireland

Chris Jay, Wellington, New Zealand

Frieder Keller, Universitätsklinikum Ulm, Germany

Thomas Kempen, Uppsala University, Sweden

Michelle King, Griffith University, Australia

Hannelore Kreckel, Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH, Germany

Linda Lim, Ministry of Health, Darussalam, Brunei

Dong Liu, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, China

Shao Liu, Xiangya Hospital of Central South University, China

Angela Lupattelli, University of Oslo, Norway

Louise Mallet, Université de Montréal, Canada

Wandikayi Matowe, American University of the Caribbean School of Medicine, Sint Maarten

Giancarlo Nadin, Catholic University of the Sacred Heart, Italy

Zachariah Nazar, Qatar University, Qatar

Eric Nemec, Sacred Heart University, USA

Adriano Max Reis, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil

Betul Okuyan, Marmara University, Turkey

Fátima Roque, Polytechnic of Guarda, Portugal

Judith Strawbridge, Royal College of Surgeons in Ireland, Ireland

Matej Stuhec, Ormoz Psychiatric Hospital, University of Maribor, Slovenia

Miia Tiisonen, University of Eastern Finland, Finland

Antonella Tonna, Robert Gordon University, UK

Anita Weidmann, University of Innsbruck, Austria

Win Winit-Watjana, International Medical University, Malaysia

Joke Wuyts, Federal Public Service Healthcare, Belgium

Editorial Address

Journals Editorial Office, International Journal of Clinical Pharmacy, P.O. Box 990, 3300 AZ Dordrecht, The Netherlands.

Aims and Scope

The aim of the International Journal of Clinical Pharmacy is to provide a medium for the publication of articles in the broad field of clinical pharmacy and related subjects. The editors therefore welcome original contributions on the above-mentioned fields and especially on the following:

- Development, implementation and evaluation of clinical pharmacy services
- Efficacy, effectiveness, efficiency and safety of medicines and related medical devices
- Adherence
- Applied pharmacogenomics, pharmacogenetics and personalized medicine
- Clinical pharmacy and medicines related policy and guideline developments
- Clinical pharmacy related education, training and professional development
- Informatics and automation
- Information on medicines and related medical devices
- Medication management
- Pharmaceutical care
- Pharmaceutical public health
- Pharmacoeconomics
- Pharmacoepidemiology
- Pharmacotherapy
- Pharmacovigilance
- Related research methodologies and methods

Copyright Information

For Authors

As soon as an article is accepted for publication, authors will be requested to assign copyright of the article (or to grant exclusive publication and dissemination rights) to the publisher (respective the owner if other than Springer Nature). This will ensure the widest possible protection and dissemination of information under copyright laws.

More information about copyright regulations for this journal is available at www.springer.com/11096

For Readers

While the advice and information in this journal is believed to be true and accurate at the date of its publication, neither the authors, the editors, nor the publisher can accept any legal responsibility for any errors or omissions that may have been made. The publisher makes no warranty, express or implied, with respect to the material contained herein.

All articles published in this journal are protected by copyright, which covers the exclusive rights to reproduce and distribute the article (e.g., as offprints), as well as all translation rights. No material published in this journal may be reproduced photographically or stored on microfilm, in electronic data bases, on video disks, etc., without first obtaining written permission from the publisher (respective the copyright owner if other than Springer Nature). The use of general descriptive names, trade names, trademarks, etc., in this publication, even if not specifically identified, does not imply that these names are not protected by the relevant laws and regulations.

Springer Nature has partnered with Copyright Clearance Center's RightsLink service to offer a variety of options for reusing Springer Nature content. For permission to reuse our content please locate the material that you wish to use on link.springer.com or on springerimages.com and click on the permissions link or go to copyright.com and enter the title of the publication that you wish to use. For assistance in placing a permission request, Copyright Clearance Center can be

contacted directly via phone: +1-855-239-3415, fax: +1-978-646-8600 or e-mail: info@copyright.com.

© Springer Nature Switzerland AG 2022

Journal Website

www.springer.com/11096

For the actual version of record please always check the online version of the publication.

Subscription Information

International Journal of Clinical Pharmacy is published bimonthly (Volume 44, 6 issues, 2022).

For members of the ESCP, the subscription is included in the membership fee.

For information on subscription rates please contact Springer Nature Customer Service Center: customerservice@springernature.com

The Americas (North, South, Central America and the Caribbean)
Springer Nature Journal Fulfillment,
Harborside Plaza II, 200 Hudson Street,
Jersey City, NJ 07302, USA
Tel.: 800-SPRINGER (777-4643);
212-460-1500 (outside North America)

Outside the Americas
Springer Nature Customer Service Center
GmbH, Tiergartenstr. 15,
69121 Heidelberg, Germany
Tel.: +49-6221-345-4303

ISSN: 2210-7703 print

ISSN: 2210-7711 electronic

Advertisements

E-mail contact: advertising@springer.com
or anzeigen@springer.com

Disclaimer

Springer Nature publishes advertisements in this journal in reliance upon the responsibility of the advertiser to comply with all legal requirements relating to the marketing and sale of products or services advertised. Springer Nature and the editors are not responsible for claims made in the advertisements published in the journal. The appearance of advertisements in Springer Nature publications does not constitute endorsement, implied or intended, of the product advertised or the claims made for it by the advertiser.

Office of Publication

Springer Nature Switzerland AG
Gewerbstrasse 11, CH-6330 Cham (ZG)
Switzerland

International Journal of Clinical Pharmacy

International Journal of Clinical Pharmacy is affiliated with the European Society of Clinical Pharmacy (ESCP).

Editorial Team Members of Chinese Edition



主编

刘 东

顾问（按姓氏笔划排序）

汤 韧 杜 光 吴方健 张 玉 陈东生

编委（按姓氏笔划排序）

丁玉峰	王文清	王 卓	王海峰	王婧雯	毛精华	卞晓岚	文爱东	方建国	邓艾平
左笑丛	师少军	吕永宁	朱建国	伍俊妍	刘小玲	刘丽宏	刘茂柏	刘焕龙	刘 辉
刘 韶	孙树森	孙洲亮	孙福生	李国辉	李德秀	肖洪涛	吴东方	吴金虎	吴胜林
吴新荣	何 文	宋红萍	张 健	张毕奎	张 伟	张伶俐	张明伟	张 波	张 弨
张带荣	张晓坚	陈万生	陈征宇	武新安	林 阳	罗 灿	周本宏	郑志华	郑 恒
封卫毅	封宇飞	赵青威	赵荣生	侯锐钢	姜 玲	徐 珽	郭玉金	黄品芳	梁淑红
葛卫红	董 梅	童荣生	游一中	赖伟华	蔡本志	肇丽梅	缪丽燕	颜 苗	戴 助
戴海斌	魏 理								

青年编委（按姓氏笔划排序）

卜书红	马培志	王启斌	王晓义	王 涛	王景浩	叶晓芬	史 琛	付 伟	边 原
朱 蕾	任秀华	刘焕龙	刘 维	刘 韬	汤 莹	阮君山	孙旭群	孙明辉	贡雪芹
苏 娜	李朵璐	李志宏	李志玲	李 丽	李 明	李朋梅	李 草	李 娟	李 琴
李 景	杨 丽	杨建华	杨 勇	杨 珺	杨盛力	杨颖达	吴东媛	吴 玥	吴 晖
吴 峰	何 艳	余恒毅	邹 海	汪 震	宋燕青	张文周	张文婷	张 扬	张 丽
张程亮	陈 力	陈文倩	陈永刚	陈成群	陈思怡	陈 莹	陈晓宇	陈 倩	陈 婧
范 捷	林玮玮	罗 平	周伯庭	周 颖	赵振营	赵 彬	赵 燕	郑鉴凌	荆凡波
胡 松	饶跃峰	宫 建	秦 侃	桂 玲	贾素洁	钱 妍	徐 萍	奚 炜	郭洁茹
郭 珩	黄 欣	曹 力	韩 勇	程 岩	程 虹	游如旭	雷永芳	黎小妍	

学术秘书

汤 莹

目录 | TABLE OF CONTENTS

COMMENTARY

高级药师实践：英国在哪些方面追寻这个“美丽新世界”？

Advanced pharmacist practice: where is the United Kingdom in pursuit of this ‘Brave New World’?

Paul Forsyth, Gordon F. Rushworth

International Journal of Clinical Pharmacy (2021) 43:1426-1430 **01**

RESEARCH ARTICLE

日本版药物治疗方案复杂性指数开发及在老年患者中的应用

Development of medication regimen complexity index: Japanese version and application in elderly patients

Shoichi Masumoto, Mikiya Sato, Kenji Momo, Aya Matsushita, Kosuke Suzuki, Hiroshi Shimamura, Tadanori Sasaki, Jun Hamano

International Journal of Clinical Pharmacy (2021) 43:858-863 **06**

老年病房因药物不良事件入院的相关调查：捷克的一项横断面研究

Hospital admissions to geriatric ward related to adverse drug events: a cross-sectional study from the Czech Republic

Martina Maříková, Zuzana Očovská, Vladimír Nerad, Aleš Antonín Kuběna, Vladimír Blaha, Jiří Vlček

International Journal of Clinical Pharmacy (2021) 43:1218-1226 **12**

慢性肾脏病患者调整抗高血压药物频率的相关因素分析：一项2年多中心回顾性研究

Factors associated with the frequency of antihypertensive drug adjustments in chronic kidney disease patients: a multicentre, 2-year retrospective study

Fei Yee Lee, Farida Islahudin, Mohd Makmor-Bakry, Hin-Seng Wong, Sunita Bavanandan

International Journal of Clinical Pharmacy (2021) 43:1311-1321 **21**

缺血性脑卒中患者的药学服务计划：一项随机对照试验

Pharmaceutical care program for ischemic stroke patients: a randomized controlled trial

Jianxin Wang, Jing Wang, Shuocheng Qiu, Chunhua Zhou, Hongnan Zhang, Qianchen Li, Shusen Sun

International Journal of Clinical Pharmacy (2021) 43:1412-1419 **32**

长期使用抗生素相关的非呼吸机相关HAP的重复感染

Superinfection associated with prolonged antibiotic use in non-ventilator associated hospital-acquired pneumonia

Ying Xian Tan, Gah Wai Wong, Ying Huan Tan

International Journal of Clinical Pharmacy (2021) 43:1555-1562 **40**

达格列净转换恩格列净治疗糖尿病患者疗效和肾脏安全性的比较研究

Study comparing the efficacy and renal safety for patients with diabetes switching from dapagliflozin to empagliflozin

Ai-Yu Yang, Hung-Chun Chen

International Journal of Clinical Pharmacy (2021) 43:1015-1023 **48**

ESCP BEST PRACTICE

药物-疾病相互作用的管理：荷兰的最佳实践建议

Management of drug-disease interactions: a best practice from the Netherlands

Maike M. E. Diesveld, Suzanne de Klerk, Pieter Cornu, Dorothea Strobach, Katja Taxis, Sander D. Borgsteede

International Journal of Clinical Pharmacy (2021) 43:1437-1450 **57**



高级药师实践：英国在哪些方面追寻这个“美丽新世界”？

Paul Forsyth¹ · Gordon F. Rushworth²

Received: 11 March 2021 / Accepted: 28 April 2021 / Published online: 15 May 2021
© Crown 2021

摘要

通过药学监护的视角，药学在全球范围内衍生出了许多面向患者的新角色。然而，在宏观层面实施这些药学监护干预措施充满了困难。在个人层面，药师的心理障碍及其提供自主复杂的临床监护能力是关键考量因素。为支持药师高级技能发展，英国即将推出新的高级药师实践课程和认证流程，鉴于此，本评论探讨了迄今为止该领域取得的进展，以及还需要哪些其他发展、环境和文化方面的改进来支持这一改革。本评论还挑战了一些药学的历史教条，讨论了超越简单药物危害概念的教学要求，思考了临床技能标准化的必要性，并讨论了正规的高级实践方案课程和导师制模式的必要性。最后，本文提出了“高级药师从业者”的概念，将其作为自主执业的终极愿景，以及政府政策扶持创建方面的必要性。

关键词：高级实践 · 能力 · 意见 · 药师 · 劳动力发展

正文

可是我不想要舒适……我想要诗歌，我想要真正的危险，
我想要自由，我想要善。

——野蛮人John，《美丽新世界》Aldous Huxley著

高级药师实践是在全球医疗保健体系中日益增长的专业现象。国际药学联合会（International Pharmaceutical Federa-

tion, FIP）的一项调查结果显示，在纳入调研的48个国家中，有28个国家（58%）已存在或正在建立高级药师实践体系^[1]。然而，实现这一愿景的速度在世界各地存在差异^[2]。

英国皇家药学会（Royal Pharmaceutical Society, RPS）于2013年出版的《高级实践体系》对英国药师来说具有开创性意义^[3]。该文件虽然不是强制性的，但它定义了高级药师实践需要涉及的多个领域（包括熟练的专业实践操作、沟通/协作、领导力、管理、教育、培训、发展和研究），并对高级实践进阶的先决条件，即不同层面的技能差异提供了非常必要的说明。人们也第一次认识到，药师的专业提升并非简单地通过知识的宽泛程度来判断，而是在一定程度上基于药师在不确定情况下自主应用其专业知识并做出决策的能力来衡量。2021年，RPS计划开发并启动英国“入门级”高级实践课程和认证流程^[4]。这有可能彻底改变高级实践技能发展的

✉ Paul Forsyth
paul.forsyth@ggc.scot.nhs.uk

¹ Clinical Cardiology, Pharmacy, NHS Greater Glasgow and Clyde, Clarkston Court, 56 Busby Road, Glasgow G76 7AT, Scotland

² Highland Pharmacy Education and Research Centre, NHS Highland, Inverness, Scotland

标准。然而, 在开始追求这个新的目标之前, 我们需要评估迄今为止本领域取得的进展, 以及还需要哪些其他发展、环境和文化方面的改进来支持这一变革。

传统药师的角色建立在调配药物和技术职责准确性的基础上, 包括根据处方正确供应或配制药物的能力。该过程通常还包括面向患者的用药交代和用药教育环节。药师的基础知识也一直是最基本的, 通常涉及处方方法、适应证和禁忌症、循证医学、许可营销授权以及将产品纳入当地指南和处方集的二元概念等。在全球范围内, 这些角色和责任的需求对于确保患者安全仍然至关重要。然而, 一个平行且同样重要的直接参与照护患者的药师角色正在浮现。

在过去的30年里, 药师在全球范围内已形成新的非技术性的面向患者的角色^[5,6]。药物优化一直是这项工作的主要重点, 通常通过药学监护进行, 这个广为人知的概念由Hepler和Strand于上世纪90年代提出^[7]。Meta分析和系统评价为药师主导的药物优化评价和非医疗处方开具提供了坚实的循证医学证据^[5,6,8,9]。这些高影响力的方法通过设计对随机试验的数据进行整合, 通常由在其实践领域拥有高级技能的经验丰富的药师完成。然而, 在人群和专业层面实际实施此类干预措施充满了困难, 原因之一是参与原始试验的药师的技能与经验很少得到充分定义和/或难以快速地全盘复制。英国最近的证据强调, 需要对教育和支持结构进行全系统的改革, 以实现在人群层面提供高级药师实践^[10]。为了安全地加快这些改革, 有必要在药师整个职业生涯中持续开展教育和培训, 即从本科阶段到从业早期, 再到高级实践阶段。政府强调了劳动力发展转型改革的必要性, 并发出警示, 当前迫切需要我们培训出的人员具有安全照护所需的合适技能和信心^[11,12]。

但是, 药师自身是实现高级实践这一崇高目标的主要障碍吗^[13]? 实现专业范围内高级角色的一个关键障碍是从业人员明显的不愿承担风险的天性^[14-17]。心理因素, 如缺乏信心、害怕风险和害怕承担责任等, 经常被认为是药师进行处方开具等高级实践的障碍^[15-18]。这种现象并非英国药学实践过程中独有, 像在欧洲^[19]、北美^[20]、非洲^[21]和澳大拉西亚^[15]都存在类似现象。医学界也认识到这些共性的人格特征, 他们质

疑药师在面对不确定或具有临床风险的情况时做出自主决策的能力^[18]。从某种程度上讲, 这种困境在理论上相对简单; 因为到目前为止, 药师实际上还没有接受过自主管理风险和不确定性的培训。毫无疑问的是药师们能够识别风险和不确定性问题, 但自主管理已经超出了他们传统实践的范围。对规范指导的依赖性加剧了这一问题, 并埋下了焦虑和恐惧的隐患。

药师在识别和减少与药物有关的危害方面具有关键优势。这一角色的历史需要是明确的; 传统处方调配职责的一个重要组成部分就是识别不安全处方和/或重大药物相互作用。但这种出于防止负面结果出现的关注是否在药师职业生涯的早期导致了风险的片面态度^[15,22]? 风险并不是像药理学中通常描述的那样是单一或单向的概念; 药物的利和弊是由其作用和无作用引起的。像“高风险药物”这样的术语体现了人们看待总风险过于简化的单变量和单向的观点。围绕减少危害的“一刀切”规则导致了相同的非个体化监护的产生, 如开始用药的通用规则。根据人群效应定义衡量的治疗所需数量和危害所需数量本身也不适合用于确定个体患者水平的获益或危害。尽管对于建立基本能力是必要的, 但是长期依赖这些简化工具和指南文件^[23], 是有助于还是阻碍了我们去培养具有高级技能并了解他们自身在新的高级角色中需要完成的复杂全面工作的药师? 药师也许仅仅是这种关注, 而没有更广泛地理解多因素全因风险, 滋生了人为的“舒适”, 而不是真正的理解或技能。在这种结构和指导的“舒适”之外, 药师经常陷入自我怀疑、不安和麻痹的低谷。为解决其中的一些问题, 苏格兰正在对本科学位进行重整, 尤其在职业生涯的形成阶段提供更多的体验式学习机会^[24]。

英国药学政策仍在推广以药学监护为基础的专业模式^[12,25]; 然而, 该模式是否能使药师为高级实践的需求做好准备? 药学监护是临床治疗的一个固有且棘手的方面; 但高级药师的自主临床实践的实施不应仅限于其自身。同样, 任何医疗从业员通过药物来控制患者病情时, 都应能提供称职的药学监护: 这并不仅是药师和药学专业人员的专利^[26], 而是高质量的整体临床治疗的组成部分。多项meta分析发现, 上述观点的应用使患者有重要获益, 因此, 它应该保留。然而, 任

何希望达到一名高级临床医生实践水平的药师，现在都需要超越药学监护的限制，去演绎复杂的临床治疗“诗歌”。我们需要具备综合技能的临床药师，可以熟练地提供临床监护，并利用其广泛的生理学、临床药理学和治疗学知识，安全地运用高水平的临床评估、推理和判断技能来解决不确定的临床问题。这类药师拥有任何现代医疗体系所渴求的技能，尤其是在资源有限、由纳税人出资的英国国家医疗服务体系中。现在到了必须作出改变的时候，以确保药师具备技能、经验和机会，使他们能够以更有意义的方式应用这些知识。监管机构、雇主和教育提供者都有责任确保我们的药师发挥最大的临床效用，为我们的人民造福。

药师也需要挑战他们自封的“药物专家”的标签。它有些被武断地吹捧为我们专业的“独特卖点”。但这实际上意味着什么？虽然其他医疗保健专业团体并不具有药师在临床治疗方面所接触的背景和本科培训，但这里我们需要一定程度的现实主义。我们需要坦诚地面对为什么这是一个问题。这一标签的存在表明，整个专业的技能和能力水平相当，所有从业人员都没有改进空间。它的存在为初级从业人员在职业生涯的早期阶段设定了不切实际的期望。药师在能够评估已开具的或将要开具的药物是否适合患者之前，都还未真正成为“药物专家”。在大多数情况下，药师要自主做到这一点，需要描绘出准确的复杂临床病史和对患者进行检查，并对风险进行复杂的评估：使用药物与否带来的危害比；所有这些都是在解决患者对其病情及其管理的想法、担忧和期望的背景下进行的。目前，药师缺乏标准化的临床实践技能，包括沟通技能、病史采集、检查和程序技能以及诊断能力等，这限制了对所有这些数据点的整体同化，从而无法形成对整体临床情况的现实理解：这是高级实践发展的常见障碍^[15,22]。高级执业药师可以通过适当的培训方案来解决这些问题。

对于正在接受培训的高级药师来说，真实世界的自主高级的患者评估、治疗提供和处方开具往往带有孤立和“野蛮”的对比经历；当患者达到预期的结局时是“善”，而当患者因药物作用或无作用而受到危害时是“真正的危险”。在人群层面实施高级药师执业者目前缺乏专业支持和指导；

很少有药师能在这样的条件下茁壮成长。这种情况需要改变。最终，高级实践的“野蛮”经历不会就此停止，但临床医生可以从资深同行那里学习如何以总风险的形式将其合理化和最小化。这样的资深同行可来自药学和/或多学科团队。

众所周知，缺乏能力与无法获得适当的反馈有关^[27]。大多数领域的专家也通常指出，在他们职业生涯的早期，通过观察有能力的资深同行，他们可以准确地估计自己的能力，发现自身的不足之处^[27]。在教育和培训方面，需要改变专业内的文化；学生和受训者（在各个实践阶段，直到并包括高级水平的受训者）应该在工作场所中无处不在。在各个层面体验和跨专业的学习（包括临床情境和模拟），是药师达到临床医生实践水平的关键，所以对高级实践至关重要。所有注册的药师必须有义务培训其他人，包括在培训中直接监督和指导他们。这最终将需要新的专业基础设施和正式支持模式的开发。英国药学的一些先进的导师制模式的早期案例已经为区域卫生层面的患者群体带来了可观的获益，并影响了政府的政策^[12,28]。这些模式还与FIP围绕学术能力、早期职业培训和高级和专业发展的发展目标相联系^[29]。

如果我们真的渴望为面向患者的自主高级实践提供有效的标准化模式，那么英国的药学专业需要反思我们如何立足于强大的传统基础和特性。英国即将出台的高级实践课程和认证程序为我们思考这些问题提供了一个新的契机。最近的研究表明，这样的体系可以提高药师的工作效率^[30]。然而，为了在宏观层面取得成功，我们需要为实现这一目标创造必要的环境，特别是在发展的起始阶段。这个专业需要超越我们的历史教条，教学需要超越二元、单向和单变量的危害概念，需要给药师时间来发展高级技能，劳动力发展战略需要找到植根于导师制模式、直接监督早期高级实践和能力评估的解决方案。这样的改变会增加药师个体的元认知能力（即正确判断自身能力的能力）^[27,31]。

高级实践角色的清晰愿景现在需要由专业人员来阐明。在国家认可的高级药师实践的“入门级”范围之外，我们提出了“高级药师从业者”（Advanced Pharmacist Practitioners, APPs）的概念。这些个体属于高级药师执业的连续体，但关键的是，他们的临床执业范围将在自主临床评估、诊断、调

查、管理和患者随访方面更加广泛和深入。在英国的医疗保健系统中，一个多专业的高级临床从业者的地位开始得到承认——护士、护理人员和药师均可获得，但迄今为止，这种情况在药学专业是有限的^[32]。在政府政策支持下，常规药师定向研究生培训项目现在需要将药师保护和培养APPs作为共同职业目标。这些项目应确保在课程结束时，APPs药师具有能胜任该角色的能力和竞争力。为了实现这一点，这样的项目将需要正式的教学元素，以提高药师在临床评估、程序和决策方面的技能和知识，同时在纵向经验导师制项目中巩固这些获得的知识。

总之，在国家层面上明确高级实践能力水平只是发展高级实践劳动力技能的第一步。此后，为实现这一目标创造一个策略、基础设施和环境是至关重要的，以便让这些技能在起始、早期和高级职业阶段均可得到发展。使用导师制模式标准化临床技能，并直接证明其实际应用必须是一个核心要素。这需要形成常规的高级实践培训项目。所有这些步骤对培养医疗保健专业人员至关重要，可以让他们准备好自主管理全因风险、相信自己的判断并实现现实生活中高级实践的美丽新世界。

翻译：王启斌（十堰市太和医院）

审译：张文周（河南省肿瘤医院）

Funding This commentary received no specific funding from any agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflicts of interest The authors declare that they have no conflicts of interest.

参考文献

1. Bates I, Bader LR, Galbraith K. A global survey on trends in advanced practice and specialisation in the pharmacy workforce. *Int J Pharm Pract.* 2020;28:173–81.
2. Bader LR, Bates I, Galbraith K. Trends in advanced practice and specialisation in the global pharmacy workforce: a synthesis of country case studies. *Int J Pharm Pract.* 2020;28:182–90.
3. Royal Pharmaceutical Society. Advanced practice framework. Royal Pharmaceutical Society. 2013. <https://www.rpharms.com/resources/frameworks/advanced-pharmacy-framework-apf>. Accessed 02 Feb 2021.
4. Burns C New 'core curriculum' will help pharmacists direct their careers, says RPS. *Pharmaceutical Journal Online.* 2018. <https://pharmaceutical-journal.com/article/news/new-core-curriculum-will-help-pharmacists-direct-their-careers-says-rps>. Accessed 23 April 2021.
5. Hazen ACM, de Bont AA, Boelman L, Zwart DLM, de Gier JJ, de Wit NJ, et al. The degree of integration of non-dispensing pharmacists in primary care practice and the impact on health outcomes: a systematic review. *Res Soc Adm Pharmacy.* 2018;14:228–40.
6. Weeks G, George J, Maclure K, Stewart D. Non-medical prescribing versus medical prescribing for acute and chronic disease management in primary and secondary care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11:CD011227.
7. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47:533–43.
8. Koshman SL, Charrois TL, Simpson SH, McAlister FA, Tsuyuki RT. Pharmacist care of patients with heart failure: a systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med.* 2008;168:687–94.
9. Pousinho S, Morgado M, Falcão A, Alves G. Pharmacist interventions in the management of type 2 diabetes mellitus: a systematic review of randomized controlled trials. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22:493–515.
10. Evans C, Pearce R, Greaves S, Blake H. Advanced clinical practitioners in primary care in the UK: a qualitative study of workforce transformation. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:4500.
11. Wickware C. Lack of leadership and clinical skills are a 'barrier' to pharmacy investment, warns NHS England. *Pharm J Online.* 2019. <https://pharmaceutical-journal.com/article/news/lack-of-leadership-and-clinical-skills-are-a-barrier-to-pharmacy-investment-warns-nhs-england>. Accessed 09 March 2021.
12. The Scottish Government. Achieving excellence in pharmaceutical care: a strategy for Scotland. Edinburgh: Scottish Government; 2017.
13. Rosenthal M, Austin Z, Tsuyuki RT. Are pharmacists the ultimate barrier to pharmacy practice change? *Can Pharm J.* 2010;143:37–42.
14. Fisher J, Kinnear M, Reid F, Souter C, Stewart D. What supports hospital pharmacist prescribing in Scotland? A mixed methods, exploratory sequential study. *Res Soc Adm Pharm.* 2018;14:488–97.
15. Zhou M, Desborough J, Parkinson A, Douglas K, McDonald D, Boom K. Barriers to pharmacist prescribing: a scoping review comparing the UK, New Zealand, Canadian and Australian experiences. *Int J Pharm Pract.* 2019;27:479–89.
16. Rosenthal M, Austin Z, Farrell J, Tsuyuki RT. Overcoming our nature and nurture. *Can Pharm J.* 2017;150:5–7.
17. Maddox C, Halsall D, Hall J, Tully MP. Factors influencing nurse and pharmacist willingness to take or not take responsibility for non-medical prescribing. *Res Soc Adm Pharm.* 2016;12:41–55.
18. Rokib T. Pharmacist led care in General Practice (PLAGE) Study. *Pharm Res UK.* <https://pharmacyresearchuk.org/wp-content/uploads/2017/01/Pharmacist-led-care-in-General-Practice.pdf>. Accessed 08 March 2021.
19. Brazinha I, Fernandez-Llimos F. Barriers to the implementation of advanced clinical pharmacy services at Portuguese hospitals. *Int J Clin Pharm.* 2014;36:1031–8.
20. Frankel GEC, Austin Z. Responsibility and confidence: identifying barriers to advanced pharmacy practice. *Can Pharm J.* 2013;146:155–61.

21. Auta A, Strickland-Hodge B, Maz J. Challenges to clinical pharmacy practice in Nigerian hospitals: a qualitative exploration of stakeholders' views. *J Eval Clin Pract*. 2016;22:155–61.
22. McIntosh T, Stewart D. A qualitative study of UK pharmacy pre-registration graduates' view and reflections on pharmacist prescribing. *Int J Pharm Pract*. 2016;24:139–41.
23. Scottish Government Polypharmacy Model of Care Group. Polypharmacy guidance, realistic prescribing. 3rd ed. Edinburgh: Scottish Government; 2018.
24. NHS Education for Scotland. Experiential learning for student pharmacists in Scotland. 2020. <https://www.nes.scot.nhs.uk/our-work/experiential-learning-for-student-pharmacists-in-scotland/>. Accessed 20 April 2021.
25. Royal Pharmaceutical Society. The RPS roadmap to advanced practice. 2016. <https://www.rpharms.com/Portals/0/RPS%20document%20library/Open%20access/Development/Roadmap%20to%20Advanced%20Practice/the-rps-roadmap-to-advanced-practice.pdf>. Accessed 20 April 2021.
26. Hepler CD. Clinical pharmacy, pharmaceutical care, and the quality of drug therapy. *Pharmacotherapy*. 2004;24:1491–8.
27. Kruger J, Dunning D. Unskilled and unaware of it: how difficulties in recognizing one's own incompetence lead to inflated self-assessments. *J Pers Soc Psychol*. 1999;77:1121–34.
28. Forsyth P, Moir L, Speirits I, McGlynn S, Ryan M, Watson A, Reid F, Rush C, Murphy C. Improving medication optimisation in left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction. *BMJ Open Qual*. 2019. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-000676>.
29. FIP. FIP Development Goals. 2021. <https://www.fip.org/fip-development-goals>. Accessed 20 April 2021.
30. Udoh A, Bruno-Tomé A, Ernawati DK, Galbraith K, Bates I. The effectiveness and impact on performance of pharmacy-related competency development frameworks: a systematic review and meta-analysis. *Res Soc Adm Pharm*. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2021.02.008>.
31. Fuller KA, Donahue B, Kruse A. Examining student self-awareness of performance on entrustable professional activities given context of preceptor evaluations. *J Am Coll Clin Pharm*. 2021;4:169–75.
32. Health Education England. What is advanced clinical practice? 2021. <https://www.hee.nhs.uk/our-work/advanced-clinical-practice/what-advanced-clinical-practice>. Accessed 20 April 2021.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



日本版药物治疗方案复杂性指数开发及在老年患者中的应用

Shoichi Masumoto^{1,2} · Mikiya Sato^{3,4} · Kenji Momo⁵ · Aya Matsushita⁶ · Kosuke Suzuki⁵ · Hiroshi Shimamura⁵ · Tadanori Sasaki⁵ · Jun Hamano⁷

Received: 4 June 2020 / Revised: 21 October 2020 / Accepted: 22 October 2020 / Published online: 2 November 2020
© Springer Nature Switzerland AG 2020

摘要

背景：药物治疗方案的复杂性由多方面构成，包括药物剂型、用药数量和应用所需的附加信息。复杂的药物治疗方案可导致患者对所开具处方药物的不依从性，因此有必要评估老年人药物治疗方案的复杂性，以提高对方药物的依从性和改善临床结局。在量化药物治疗方案的复杂性方面，药物治疗方案复杂性指数是目前应用最广泛的量表；然而，在日本此量表还没有被采用。**目的：**本研究旨在将药物治疗方案复杂性指数翻译为日本版，并评估其在日本老年患者中应用的信度和效度。**研究中心：**本研究在一家为日本茨城县南部患者提供家庭医疗服务的诊所开展。**方法：**验证过程包括将药物治疗方案复杂性指数的英文原版翻译为日本版，再回译成英文，并将回译的英文版与原版进行比较，开展初步测试，两名评分员采用日本版药物治疗方案复杂性指数，对72例慢性疾病患者的药物治疗方案进行评估。**主要结局指标：**根据评分者间信度、重测信度、聚合效度和区分效度评估日本版药物治疗方案复杂性指数的心理测量学特性。**结果：**72例患者平均年龄为84.3岁。日本版药物治疗方案复杂性指数量表就总分而言，显示出高评分者间信度（组内相关系数0.946）和重测信度（组内相关系数0.991）。用药数量与药物治疗方案复杂性指数总分呈正相关（ $r_s=0.930$, $P<0.001$ ）。而年龄、性别、查尔森共病指数与药物治疗方案复杂性指数评分的差异均无统计学意义（ $P>0.05$ ）。**结论：**日本版药物治疗方案复杂性指数是评估日本老年患者药物治疗方案复杂性可靠、有效的工具。

关键词：老年人 · 日本 · 药物治疗方案复杂性 · 多重用药 · 心理测量学

✉ Shoichi Masumoto
smash422@md.tsukuba.ac.jp

¹ Department of Family Medicine, General Practice and Community Health, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennodai, Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan

² Department of General Medicine, Tsukuba Central Hospital, Ushiku, Japan

³ Health Services Research and Development Center, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan

⁴ Health Services Center, Human Resources Group, Sumitomo Heavy Industries, Ltd., Tokyo, Japan

⁵ Department of Pharmacy, Showa University Hospital, Tokyo, Japan

⁶ Welcia Yakkyoku Co. Ltd., Tokyo, Japan

⁷ Division of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Tsukuba, Japan

对实践的影响

- 日本版药物治疗方案复杂性指数被证明充分可靠且有效。
- 评估药物治疗方案的复杂性有助于从医者认识到日本患者的药物治疗负担。
- 临床机构中MRCI-J的使用及其与临床结局和依从性的相关性需要在以后的研究中进行评估。

前言

人口快速老龄化给医疗保健体系带来了巨大的挑战，因为患有慢性疾病的老年患者往往同时存在多种疾病，即共病^[1]。面临患者的病情和主诉压力，临床医生往往会开具多种药物。因此，使用多种药物是目前最具挑战性的全球健康相关问题之一^[2]。

最新的证据表明，除了治疗药物的数量，处方的另一个方面，即药物治疗方案的复杂性，也可能影响患者的用药行为^[3]。目前认为，药物治疗方案的复杂性由多个方面构成，包括药物剂型、用药数量和应用所需的附加信息。一项关于药物治疗方案复杂性的系统综述显示，较复杂的药物治疗方案会导致患者对处方药物的不依从性^[4]。既往研究也表明，复杂性较高的用药方案与较高的住院率^[3]、出院终点^[5]、再住院^[6]、急诊次数^[6]，甚至更高的死亡率^[7]相关。因此，有必要评估老年人药物治疗方案的复杂性，以提高对处方药物的依从性和改善临床结局。

目前为止，已开发几种工具用于评估药物治疗方案的复杂性。由George等人^[8]于澳大利亚开发的药物治疗方案复杂性指数 (medication regimen complexity index, MRCI) 由三个部分组成，分别对药物剂型、给药频次和附加说明进行评分。在量化药物治疗方案复杂性方面，MRCI是目前应用最广泛的量表，并已在多个国家获得验证，包括土耳其^[9]、巴西^[10,11]、西班牙^[12]、德国^[13]和韩国^[14]，应用于研究和临床实践。

日本是世界上老龄化最严重的社会之一，而且老年人口持续快速增长^[15]。虽然多重用药在日本的医疗从业者中形成

了共识，但药物治疗方案复杂性的概念还没有得到很好的认识，亦没有日本版的MRCI可以应用。

研究目的

在本研究中，我们将MRCI翻译为日本版，并评估其在老年慢性病患者中的信度和效度。

伦理审查

本研究已获得筑波中心医院伦理委员会的批准 (No. 180801)。

方法

翻译过程

翻译是基于已建立的流程进行的^[16]。首先，我们获得了原版MRCI作者的许可。其后，两名研究者 (SM和JH) 为精通英语和日语的临床医师，独立将英文版本的MRCI翻译成日语。翻译文本提交给研究小组，并由3名医生和2名药师组成的专家小组讨论文化适应性问题。接下来，在不被告知研究目的的情况下，由两位精通日语的英语母语者分别独立进行回译。将回译成英文的版本和原版进行比较，并判定日本版可否被接受。对日本版MRCI进行初步测试，另外两名药师根据日本处方文化评价日本版MRCI。根据初步测试结果和药师意见，专家组成员进行讨论，对MRCI条目进一步修改以适应日本国情，经所有专家成员同意形成最终版本。

研究设计和受试者

这是一项回顾性的横断面研究。受试者是居家的老年患者，他们从2017年4月至2018年3月开始接受中心综合诊所的家庭医疗服务，该诊所为茨城县南部的患者提供家庭医疗服务。纳入对象包括65岁及以上，并在家庭医疗服务开始时服用至少一种处方药的患者。排除标准为开始家庭医疗服务后24小时内死亡或再次入院的患者。从电子病历中收集数据并录入Excel数据库。提取的数据包括年龄、性别、合并症和药物。

采用查尔森共病指数 (Charlson Comorbidity Index, CCI)^[17]评估合并症。数据收集时间为2018年10月至2019年4月。

统计学分析

采用描述性统计方法评估患者的背景资料。通过评分者间信度和重测信度以及聚合效度和区分效度进行心理测量学评价。分别计算两名药师输入数据的组内相关系数 (intraclass correlation coefficient, ICC), 用于评估评分者间信度。为将可靠性结果推广到MRCI的临床评估, 我们选用双向随机效应模型 (2, 1) 的ICC来评估评分者间信度。通过计算由单个评分者间隔3周获得的两个MRCI评分间的单向随机效应模型 (1, 1) 的ICC来评估重测信度。ICC值分类如下: ICC<0.50信度低; 0.50<ICC<0.75信度中等; 0.75<ICC<0.90信度良好; ICC>0.90信度极好^[18]。采用Spearman相关系数 (r_s) 评价使用药品总数与MRCI总评分的相关性, 以此评估其聚合效度和区分效度。Spearman相关系数值分类如下: $r_s>0.8$ 相关性极强; $0.6<r_s<0.8$ 相关性中度; $0.3<r_s<0.5$ 相关性一般; $r_s<0.3$ 相关性差^[19]。独立变量 (包括性别、年龄和CCI) 与量表总分之间的相关性也被用于评估区分效度。

结果

跨文化适应过程

与原版一样^[8], 日本版药物治疗方案复杂性指数 (MRCI-Japanese, MRCI-J) 包括三个部分: A部分, 药物剂型; B部分, 给药频次; C部分, 附加说明。日本版保留了原版架构。与原版相同, 第一页仍保留为评分者提供指导的页面。在初步测试时, 由于对问题的理解差异导致MRCI评分差别很大, 因此在专家组讨论后做了少许修改。例如, 由于拉丁语缩写在日语处方中不常用, 所以这些缩写被替换为相应的日语。在A部分中, 因评分者对片剂和胶姆剂的评分不同, 我们将“咀嚼片”剂型调整到“胶姆剂/漱口水”组中。类似地, 因评分者对液体制剂和颗粒剂的评分不同, “干糖浆”剂型被添加到“粉剂/颗粒剂”组。“肠内营养”和“凝胶剂”调整到“液体”组。“吸入器”也根据目前的剂型进行了修改和

统一。为了与其他国家的版本进行比较, 尽管在日本这些不是处方药, 但我们仍保留了“子宫托”和“氧气”。在日本, 氧气是通过特定的指示文件而非通常的处方来按规定使用的, 因此仅根据处方来确定家庭氧疗的使用是不可行的。因此, 评分者必须考虑到氧疗的使用需要通过询问患者或查看医疗记录等其他方法进行确认。在C部分中, “在特定的时间服用/使用”导致了一些误解; 因此, 我们根据量表的其他翻译版本^[13], 对其进行了修改, 包含了以下更具体的时间说明: “刚起床”、“早上8点”和“睡觉时间”。我们还讨论了其他几个文化适应相关问题。例如, 由于在日本这种区别不常见, 因此很难区分B部分中的“prn (必要时)/sos (需要时) 服用药物”和“必要时给药1次剂量”的说明。此外, 在当前研究中没有给药频次为每2 h或每4 h的病例。虽然上述这些条目在日本并不常见, 但仍被保留在量表中, 因为不会被选中, 所以不会影响打分。关于附加说明部分中的“掰碎和溶解药物”, 在日本通常由药师进行。但无法从处方中确定这些操作是由患者/照护者还是药师来完成的, 因此我们仍按照原版的指示说明, 即仅根据标签或药品图表上的信息进行评估, 而不考虑由谁来进行这些工作。此外, 我们将“按指示用药”修改为“按指示用药 (如口头说明)”。而且, 因为我们认为原版中可纳入的情况较宽泛模糊, 所以我们增加了举例来进行用药指导。

信度和效度分析

我们根据家庭医疗服务开始之前的处方评估了72例患者的用药方案。为了评估MRCI-J的心理测量学特性, 共72例患者 (41名男性和31名女性) 被纳入分析。平均年龄为84.3岁 (标准差8.0, 范围69~99岁)。平均每人处方药物数量为7.4 (中位数7, 标准差3.7, 范围1~18), 患者的主要疾病为高血压、糖尿病、心力衰竭及陈旧性脑梗塞。平均CCI为3.1 (中位数2, 标准差2.2, 范围0~9)。

A部分 (药物剂型) 的MRCI-J平均评分为3.5 (标准差2.5, 范围1~9); B部分 (给药频次) 平均评分为12.0 (标准差6.9, 范围2~35.5); C部分 (附加说明) 平均评分为7.8 (标准差4.1, 范围0~22)。总平均分为23.3 (标准差11.6,

范围5~61.0) (表1)。

评分者间信度和重测信度的结果通过ICC计算显示,如表2所示。MRCI-J显示评分者间相关性高(所有ICCs均高于0.80),重测信度也同样显示相关性高。效度分析结果如表3所示,用药数量与B部分(给药频次)($r_s=0.888$, $P<0.001$)和C部分(附加说明)($r_s=0.871$, $P<0.001$)得分之间强相关,与A部分(药物剂型)得分之间相关性较弱($r_s=0.421$, $P<0.001$)。用药数量与MRCI-J总分的相关系数为0.904($P<0.001$),表明该工具具有足够的聚合效度。相反,MRCI-J总分及每个部分的分数与年龄、性别及CCI没有统计学相关性,这证实了该工具的区分效度(表3)。

讨论

我们开发了日本版MRCI并评估了其信度和效度。MRCI-J评分显示了令人满意的评分者间信度和重测信度。在日本,该量表被认为可充分有效地用于评估药物治疗方案的复杂性,不仅可用于研究,也可用于日常临床实践。

MRCI-J评分者间信度的组内相关性令人满意(所有ICCs均在0.8以上),但与其他国家(土耳其、德国、西班牙和巴西)以往的研究报道相比较低^[9-11,13,14]。这可能是因为评分者缺乏对可用选项的认识,以及对一些条目的理解存在差异。例如,评分者在打分中存在明显差异,特别是在C部分由于

表1. 患者特征

特征 (n=72)	
年龄, 岁, 平均数±SD (最小~最大)	84.3±8.0 (69~99)
性别, n (%)	
女性	31 (43.1)
男性	41 (56.9)
查尔森共病指数, 中位数 (IQR)	2 (1~4)
药物数量, 平均数±SD (最小~最大)	7.4±3.7 (1~18)
MRCI-J评分, 平均数±SD (最小~最大)	
总分	23.3±11.6 (5~61)
A部分	3.5±2.5 (1~9)
B部分	12.0±6.9 (2~35.5)
C部分	7.8±4.1 (0~22)

SD, 标准差; IQR, 四分位间距; MRCI-J, 日本版药物治疗方案复杂性指数

表2. 日本版药物治疗方案复杂性指数 (MRCI-J) 评分者间信度和重测信度

MRCI-J	ICC (95% CI)	
	评分者间信度 ^a	重测信度 (3周后) ^b
A部分	0.908 (0.841~0.945)	0.958 (0.934~0.974)
B部分	0.968 (0.950~0.980)	0.993 (0.988~0.995)
C部分	0.836 (0.685~0.909)	0.941 (0.908~0.963)
MRCI总分	0.946 (0.886~0.971)	0.991 (0.985~0.994)

ICC, 组内相关系数; MRCI-J, 日本版药物治疗方案复杂性指数

^a 单向随机效应, ^b 双向随机效应

理解的不同而使得打分不同,这一发现在之前的研究中也有报道^[13]。例如,在B部分中,一位评分者将每周服用一次的药物(如双磷酸盐)或每隔一天服用一次的药物(如他汀类药物)归类为“每天一次”而不是“隔天或频率更低”。尽管这些在说明部分已有定义,但这名评分者认为一周一次或隔天一次与一天一次是相同的。另一个例子,尽管我们在日本版中将“睡前服用”归类为“特定时间服用”,但一位评分者倾向于在“特定时间服用”中不包括“睡前服用”。又例如,“一次使用多个单位”会产生评分差异,因为处方中使用多个单位会使识别比较困难。两位评分者有时无法考虑到一个方案中包括的所有药物,尤其是在一张处方上写在一起的药物。如前所述,这种误解和对说明的忽视可能解释了与其他研究相比本研究中评分者间信度较低的原因。产生差异的另一个原因可能是本研究的MRCI评分高于其他验证研

表3. MRCI-J评分与患者特征的相关性

变量	与MRCI-J评分的相关性			
	A部分	B部分	C部分	总分
用药数量 [†]	0.421 ($P<0.001$)	0.888 ($P<0.001$)	0.871 ($P<0.001$)	0.904 ($P<0.001$)
年龄 [†]	0.137 ($P=0.253$)	0.013 ($P=0.914$)	-0.043 ($P=0.717$)	0.007 ($P=0.956$)
性别 [‡]	($P=0.557$)	($P=0.497$)	($P=0.373$)	($P=0.401$)
CCI [†]	-0.020 ($P=0.870$)	0.078 ($P=0.516$)	0.099 ($P=0.408$)	-0.003 ($P=0.981$)

SE, 标准误; CCI, 查尔森共病指数; MRCI-J, 日本版药物治疗方案复杂性指数

[†] Spearman等级相关系数, [‡] Student's t检验

究^[9,13]。已有研究的证据表明,更复杂的治疗方案可能导致更大的分类错误^[9-11,13,14]。尽管如此,MRCI-J令人满意的信度和效度表明它可能有助于评估药物的复杂性。

本研究的MRCI平均分(23.3)往往高于门诊患者的平均分(8.5)^[20]和长期住照护机构患者的平均分(15.1)^[21],但与住院患者的平均分(15~30.3)相似^[22-24]。这可能是因为,与其他研究相比,本研究人群的平均年龄更高,患者往往又患有多种疾病,并且有更多的处方药物^[20-22]。本研究的MRCI-J评分在前述研究的评分范围内,因此被认为是有效的。聚合效度结果显示,MRCI-J评分与用药数量存在高度相关性。虽然这符合预期,因为MRCI评分反映了用药数量,但用药数量并不是与药物复杂性相关的唯一因素。此前一项研究指出MRCI可以体现含有相同用药数量方案的复杂性差异^[6],说明其可用于评估药物复杂性。除用药数量外,MRCI是否可以预测临床结局,值得进一步研究。日常临床实践中使用MRCI可能需要附加指导意见,因为完成MRCI评估需要一些专业知识。但是通过使用MRCI-J,药师可以识别出用药复杂性高的患者,并可向医生提出简化药物治疗方案的建议。

本研究也有一定的局限性。首先,在经过专家小组的讨论后,为适应日本文化,根据日本惯例对量表做了一些小幅度的修改。但这些修改并没有降低量表在国际上的可比性。第二,正如前面讨论中提到,误解和错误分类可能造成了差异。仅仅让对指数不了解的评分者阅读量表中提供的说明可能是不够的。为了减少导致差异的因素,在使用MRCI-J之前,为评分者提供有益的指导(如视频指导)可能会更有效。第三,我们没有评估单剂量包装的情况,这是一种支持常见药物治疗提高用药依从性的方式。韩国的一项研究表明,单剂量包装可能与药物治疗方案的复杂性有关^[14]。然而,我们认为单剂量包装应与MRCI分开评估,因为增加这一项会使不同国家比较变得困难。

虽然存在局限性,我们通过已建立的流程开发了日本版MRCI,并证明其在评估药物复杂性方面充分可靠且有效。该工具有望为未来日本评估MRCI与临床结局间的关系提供基础。

结论

本研究开发的日本版MRCI被证明其在日本老年患者中的应用是有效且可靠的。我们认为从事研究和临床的从医者,特别是药师,都可用该量表在日本评估药物治疗方案的复杂性。MRCI-J与临床结局(如日本的药物依从性和住院治疗)之间的关系则有待于进一步的研究来评估。

翻译:杨颖达(湖北省中西医结合医院)

审译:肇丽梅(中国医科大学附属盛京医院)

Acknowledgements The authors would like to thank Dr. Johnson George, the developer of the original version of the MRCI, for providing permission to translate the MRCI to Japanese.

Funding This study was supported by JSPS Grant-in-Aid for Scientific Research Grant Number 19K16940.

Conflicts of Interest The authors declare no conflicts of interest.

参考文献

1. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev*. 2011;10:430–9.
2. Fried TR, O’Leary J, Towle V, Goldstein MK, Trentalange M, Martin DK. Health outcomes associated with polypharmacy in community-dwelling older adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:2261–72.
3. Wimmer BC, Cross AJ, Jekanovic N, Wiese MD, George J, Johnell K, et al. Clinical outcomes associated with medication regimen complexity in older people: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65:747–53.
4. Pantuzza LL, Ceccato M, Silveira MR, Junqueira LMR, Reis AMM. Association between medication regimen complexity and pharmacotherapy adherence: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73:1475–89.
5. Wimmer BC, Dent E, Visvanathan R, Wiese MD, Johnell K, Chapman I, et al. Polypharmacy and medication regimen complexity as factors associated with hospital discharge destination among older people: a prospective cohort study. *Drugs Aging*. 2014;31:623–30.
6. Alves-Conceicao V, Rocha KSS, Silva FVN, Silva ROS, Silva DTD, Lyra-Jr DP. Medication regimen complexity measured by MRCI: a systematic review to identify health outcomes. *Ann Pharmacother*. 2018;52:1117–34.

7. Wimmer BC, Bell JS, Fastbom J, Wiese MD, Johnell K. Medication regimen complexity and polypharmacy as factors associated with all-cause mortality in older people: a population-based cohort study. *Ann Pharmacother*. 2016;50:89–95.
8. George J, Phun YT, Bailey MJ, Kong DC, Stewart K. Development and validation of the medication regimen complexity index. *Ann Pharmacother*. 2004;38:1369–76.
9. Okuyan B, Babi B, Sancar M, Ay P, Yucel E, Yucel A, et al. Validation of the Turkish version of medication regimen complexity index among elderly patients. *J Eval Clin Pract*. 2016;22:732–6.
10. Pantuzza LL, Ceccato M, Silveira MR, Pinto IV, Reis AMM. Validation and standardization of the Brazilian version of the medication regimen complexity Index for older adults in primary care. *Geriatr Gerontol Int*. 2018;18:853–9.
11. Melchior AC, Correr CJ, Fernandez-Llimos F. Translation and validation into Portuguese language of the medication regimen complexity index. *Arq Bras Cardiol*. 2007;89:210–8.
12. de la SaezFuente J, Such Diaz A, Canamares-Orbis I, Ramila E, Izquierdo-Garcia E, Esteban C, et al. Cross-cultural adaptation and validation of the medication regimen complexity index adapted to Spanish. *Ann Pharmacother*. 2016;50:918–25.
13. Stange D, Kriston L, Langebrake C, Cameron LK, Wollacott JD, Baehr M, et al. Development and psychometric evaluation of the German version of the medication regimen complexity index (MRCI-D). *J Eval Clin Pract*. 2012;18:515–22.
14. Lee S, Jang J, Yang S, Hahn J, Min KL, Jung EH, et al. Development and validation of the Korean version of the medication regimen complexity index. *PLoS ONE*. 2019;14(5):e0216805.
15. National Institute of Population and Social Security Research in Japan. Population projections for Japan. (2017): 2016–2065. http://www.ipss.go.jp/pp-zenkoku/e/zenkoku_e2017/pp29_summary.pdf. Accessed April 25, 2020.
16. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol*. 1993;46:1417–32.
17. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373–83.
18. Koo TK, Li MY. A guideline of selecting and reporting Intraclass correlation coefficients for reliability research. *J Chiropr Med*. 2016;15:155–63.
19. Chan YH. Biostatistics 104: correlational analysis. *Singap Med J*. 2003;44:614–9.
20. Ferreira JM, Galato D, Melo AC. Medication regimen complexity in adults and the elderly in a primary healthcare setting: determination of high and low complexities. *Pharm Pract (Granada)*. 2015;13(4):659.
21. Alves-Conceicao V, Silva DTD, Santana VL, Santos EGD, Santos LMC, Lyra DP Jr. Evaluation of pharmacotherapy complexity in residents of long-term care facilities: a cross-sectional descriptive study. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2017;18(1):59.
22. Elliott RA, O'Callaghan C, Paul E, George J. Impact of an intervention to reduce medication regimen complexity for older hospital inpatients. *Int J Clin Pharm*. 2013;35:217–24.
23. Chang WT, Kowalski SR, Sorich W, Alderman CP. Medication regimen complexity and prevalence of potentially inappropriate medicines in older patients after hospitalisation. *Int J Clin Pharm*. 2017;39:867–73.
24. Mansur N, Weiss A, Beloosesky Y. Looking beyond polypharmacy: quantification of medication regimen complexity in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012;10:223–9.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



老年病房因药物不良事件入院的相关调查：捷克的一项横断面研究

Martina Maříková^{1,2} · Zuzana Očovská¹ · Vladimír Neraď³ · Aleš Antonín Kuběna¹ · Vladimír Blaha^{3,4} · Jiří Vlček^{1,2}

Received: 25 September 2020 / Accepted: 13 January 2021 / Published online: 24 March 2021
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG 2021

摘要

背景：老年患者较易发生药物不良事件（ADE）。**目的：**确定老年病房中ADEs相关住院的发生率和可预防性，明确ADE相关的药物，并描述ADEs相关住院潜在的可预防的方面。**研究地点：**捷克赫拉德茨-克拉洛韦大学医院。**方法：**对2017年4月至12月（9个月）赫拉德茨-克拉洛韦大学医院老年病房的急诊住院情况进行横断面调查。进行药物审查以确定ADE相关的住院情况。采用世界卫生组织乌普萨拉监测中心的标准进行因果关联性评价，采用改良的Schumock-Thornton算法评估ADEs的可预防性。**主要结局指标：**9个月内ADE相关住院的发生率。**结果：**共纳入366例住院患者。9个月内ADE相关住院的发生率为11.75%[95% CI 8.45-15.05]。ADE相关住院最常见的药物类别是抗血栓药物和利尿剂（各占30.2%），最常见的ADE类型是电解质紊乱、胃肠道出血和溃疡。在43例ADE相关住院中，23例（53.5%）评价为可能可预防。**结论：**本研究发现，因ADE入住老年病房的风险不容忽视，其中53.5%的ADE相关住院有可能是可预防的。这一发现也表明研究药物相关住院的可预防性很重要，为尽量减少药物相关伤害的风险，未来需要开展进一步研究。

关键词：老年人 · 捷克 · 药物相关的副作用和不良反应 · 住院 · 药物流行病学

✉ Jiří Vlček
vlcek@faf.cuni.cz

¹ Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University, Akademika Heyrovského 1203/8, 500 05 Hradec Králové, Czech Republic

² Department of Clinical Pharmacy, Hospital Pharmacy, University Hospital Hradec Králové, Hradec Králové, Czech Republic

³ 3rd Department of Internal – Medicine Metabolic Care and Gerontology, University Hospital Hradec Králové, Hradec Králové, Czech Republic

⁴ Faculty of Medicine in Hradec Králové, Charles University, Hradec Králové, Czech Republic

对实践的影响

- 相当数量的药物不良事件相关住院是可以预防的，因此临床药师可通过预防与药物相关的住院在临床发挥重要作用。
- 为了减轻与药物相关的住院负担，应重点关注肾功能不全时需调整剂量的药物、药效作用相加的联合用药和治疗窗窄的药物。

引言

药物相关伤害产生了不必要的经济负担。世界卫生组织第三项全球患者安全挑战^[1,2]的首要目标是评估可避免的药物相关伤害的范围和性质。世界范围内已对药物相关的住院开展了多项调查研究，其发生率高达23%^[3]。根据Linkens等人进行的新调查^[4]，与药物相关的住院及其发生率的定义存在很大的异质性。最常用的药物相关住院定义包括药物不良反应（adverse drug reaction, ADR）、药物不良事件（adverse drug events, ADE）和药物相关问题（drug-related problem, DRP）。在临床药学实践中，我们不仅关注ADR（指药物正常剂量下用于预防、诊断、治疗疾病或调节生理机能时出现的与用药目的无关的有害反应），也会关注更宽泛的概念——ADE或DRP。ADE是指与用药相关的损害^[5]，DRP是指涉及药物治疗的、实际或潜在干扰预期健康结局的事件或情况^[6]。尽管药物相关的入院广受关注，但捷克很少对这一问题进行调查研究。据我们所知，捷克国内只有Langerová等人发表过一项相关研究^[7]。该研究人群仅限于19岁及以下的患者，发现ADR引起的住院发生率为2.2%^[7]。通常儿科病房中与药物相关的住院发生率相对较低^[8]。虽然老年患者较易发生ADE，但捷克未发表针对老年人群的相关数据。Beijer等人^[9]的观察性研究meta分析发现，老年患者因ADR相关问题住院的概率是非老年患者的四倍。老年患者除了与药物相关的住院发生率较高外，还观察到其可预防性也相当高。因此，本研究旨在入住老年病房的患者中调查该问题。

研究目的

本研究旨在确定9个月内与ADE相关住院的发生率，明确相关药物，并进一步确定ADE相关住院的可预防性，以及描述相关潜在的可预防方面。

方法

研究设计

本研究为横断面研究，通过医院信息系统从电子病历中

获取数据。

纳入和排除标准

纳入2017年4月至12月期间入住老年病房的患者，排除按计划住院的患者。

研究地点

捷克赫拉德茨-克拉洛韦大学医院内科-代谢护理和老年科第三病区中的老年病房。因病床数量有限（21张），内部推荐入住老年病房的患者年龄大多不低于78岁。

数据收集

赫拉德茨-克拉洛韦大学医院临床药学部每周通过医院信息系统从电子病历中收集数据一次。基于医院信息系统生成的当前住院患者摘要识别住院患者。将以下数据输入Microsoft Excel电子表格：入院诊断、患者年龄和性别、用药史、入院前使用的药物总数和实验室结果（钠、钾、氯、葡萄糖、尿素、肌酐、肾小球滤过率估计值、C反应蛋白、红细胞、白细胞和血小板计数、血压、心率和和其他相关结果）。

主要和次要结局

本研究的主要结局是确定赫拉德茨-克拉洛韦大学医院老年病房9个月内与ADE相关住院的发生率。次要结局是明确ADE相关住院涉及的药物，确定ADE相关住院是否可预防并识别其可预防的方面。

数据评估

通过用药审查评估是否是因ADE住院。药物审查包括评估用药史和发现DRP，且进一步考虑了与治疗安全相关的导致患者伤害的DRP，并将其称为ADE。ADE被定义为因使用药物而导致的伤害^[5]，包括ADR和用药错误。当出现的症状与ADE相关，即认为该住院与ADE相关，但未包括因漏诊或治疗欠佳造成的伤害。

采用世界卫生组织乌普萨拉监测中心（World Health Org-

anization-Uppsala Monitoring Centre, WHO-UMC) 标准^[10] 评估ADE的因果关联性。该标准将ADE分类为确定、很可能、可能、不太可能、有条件和不可评估, 仅记录分类为确定、很可能和可能的ADE。不良事件因果关联性考虑了用药史、入院记录、实验室结果、临床表现、当前治疗和入院时用药变化等方面。关联性评价依据以下标准: 合理的用药时间关系、对停药或减量的反应(撤药反应)、再次用药反应(再激发)以及排除其他可能原因。评价为确定的病例符合药物的药理作用; 评价为很可能的病例符合撤药后ADE消失或减轻, 且排除了疾病或其他药物的影响; 评价为可能的病例无撤药信息或不能完全排除疾病和其他药物因素影响。根据解剖学治疗学及化学(Anatomical Therapeutic Chemical, ATC)分类系统对ADE涉及的药物进行分类。

评估ADE的可预防性采用Schmiedl等人改良的Schumock-Thornton算法^[11], 包括以下可预防的方面: 所用药物不合适(包括用药不符合适用证; 超疗程用药; 既往发生过ADR或药物过敏; 因年龄、体重、共病导致的不适当药物; 禁忌症)、用药剂量不合适(因年龄、体重、共病导致的用药剂量不合适; 经肾排泄药物剂量调整不足)、相关的药物相互作用、缺少ADR预防措施(药物相关、非药物相关)以及其他(不依从、自我药疗)。至少有上述情形之一的ADE判断为可能可预防。由两名研究人员(一名高级临床药师M.M.和一名药师Z.O.)评估因果关联性以及可预防性。判断存在分歧时, 则咨询第三名研究人员(一名高级临床药师J.V.), 直到达成共识。

统计学方法

分类变量[性别、存在多种药物联用(定义为用药史中包含五种或以上药物)]以频率和百分比表示。数值变量(年龄、用药数量)的正态分布数据以均数 $\pm$ 标准差表示, 非正态分布数据以中位数 $\pm$ 四分位间距表示。数值变量比较采用Mann-Whitney检验, 分类变量采用广义线性模型的logit连接函数。 P 值小于0.05认为有统计学差异。使用Wolfram Mathematica软件(11.3版)进行统计学分析。

结果

描述性数据

本研究共纳入366例紧急入院患者。78.4%的住院患者存在多种药物联用(用药史中包含五种或以上的药物)。入院前服用的药物数量从0到16不等。与入院类型(ADE相关或不相关)相关的人群特征和入院前服用的药物数量见表1。

结局数据

9个月内与ADE相关的入院发生率为11.75%(95% CI 8.45-15.05)。43例ADE的特征见表2。最常见的ADE类型是胃肠道出血和溃疡(30.2%), 其次是低钠血症(23.3%)和地高辛中毒(11.6%)。电解质紊乱占有所有ADE的32.6%。

根据WHO-UMC量表^[10]进行ADE因果关联性评价发现, 评价为很可能的有33例(76.7%), 可能的有10例(23.3%)。因低钠血症考虑为多种因素引起, 故评价为可能。由于未进行再激发试验, 因此没有评价为确定的ADE。

根据ATC分类, 最常见的药物类别是抗血栓药物(B01)和利尿剂(C03), 各占13例(30.2%)。抗血栓药物相关的结局包括胃肠道出血、溃疡和血肿。利尿剂相关ADE包括电解质紊乱(低钠血症和低钾血症)以及脱水。根据ATC分类的相关药物汇总见表3。

在43例ADE相关入院中, 可能可预防的有23例(53.5%)。根据Schmiedl等人提出的可预防方面对病例进行的分类^[11]见表4。当存在多个可预防方面时, 描述中做了进一步说明。

讨论

本研究的对象是老年病房的住院患者。老年患者发生ADE的风险较高。本研究中的患者大多有年龄相关的合并症, 这也会增加ADE相关的住院风险。老年患者肾功能下降后, 高钾血症和经肾排泄的药物(如地高辛)中毒风险增加。心力衰竭及其治疗过程导致电解质和体液紊乱的发生率较高。冠心病和心房颤动与老年患者使用抗血小板药物和抗

表1. 与入院类型相关的人群特征比较

变量	总入院人数 (n=366)	非ADE相关 (n=323)	ADE相关 (n=43)	P值
性别				
女性	240 (65.6%)	205 (63.5%)	35 (81.4%)	0.0238*
年龄 (岁)				
中位数 (IQR)	86 (82-89)	86 (82-89)	86 (82-89)	0.7985
用药数量				
中位数 (IQR)	7 (5-9)	7 (5-9)	7 (6-10)	0.4190
联合用药 人数	287 (78.4%)	247 (76.5%)	40 (93.0%)	0.0213*

ADE, 药物不良事件; IQR, 四分位间距

* 差异有统计学意义

凝剂频率高有关。以往的调查发现^[8,12], 根据国际疾病分类确定ADE相关入院会低估其发生率。此外, 老年人发生ADR后的临床症状通常是非典型和非特异性的^[13], 通常较难识别。本研究常见的入院原因包括昏厥、乏力、恶心、功能衰退和依赖。

关键结果

本研究发现, ADE仍是老年病房住院治疗的原因, 并且大部分与ADE相关的住院可能是可预防的。

与ADE相关入院的发生率

与Conforti等人^[14]的研究结果类似 (6个月发生率为11.1%), 本研究估计的9个月内与ADE相关入院的发生率为11.75% (95% CI 8.45-15.05)。尽管研究方法略有不同, 但这两项研究均在老年病房完成, 且患者的平均年龄均在80岁以上。因此, 这两项研究对象都属于ADE的高发人群。Oscanoa等人^[15]的meta分析研究发现, 老年患者因ADR入院的比例达到了8.7%。本研究发现与ADE相关入院的发生率相对较高, 可用与药物相关的住院定义来解释。与药物相关的住院定义包括: 1.因ADR入院; 2.因ADE入院; 3.因DRP入院^[4]。本研究的重点是ADE。考虑到ADE不仅包括ADR, 还包括用药错误导致的伤害, 因此会比因ADR入院发生率更高^[4,8]。Jolivot等人^[3]、Laatikainen等人^[16]的最新调查研究报告ADE相关住院的发生率高达23%。最近发表的两个识别老年患者药物相关住院的新指南^[17,18]对药物相关住院的定义更为广泛。在本研究纳入

药物治疗欠佳或治疗疏漏的患者可能会高估ADE相关住院的发生率。

可预防性

本研究表明, 相当一部分与ADE相关的住院可能是可预防的 (53.5%)。我们采用Schmiedl等人^[11]改良的Schumock-Thornton算法来评估可预防性。该算法基本符合公认标准, 即将用药错误判断为可预防, 将ADR判断为不可预防。如果按Wawruch等人的方法^[19], 根据世界卫生组织, 若A型ADR是可预测的, 则判断为可预防, 这将错误地将每一次与药物相关的入院都判断为可预防。

可预防ADE相关入院最多的药物是地高辛、华法林和阿司匹林, 这与Schmiedl等人^[11]和Franceschi等人^[20]的研究类似。降低药物相关住院风险的措施应包括调整肾功能不全时经肾排泄药物的剂量、仔细评估联用出血风险较高药物的风险-效益, 以及加强监测治疗范围窄的药物 (如地高辛、华法林等)。

药物不良事件和涉及的药物类别

ADE相关住院的药物主要包括利尿剂 (n=13)、抗凝剂 (n=7)、抗血小板药物 (n=6)、强心苷 (n=5)、 β 受体阻滞剂 (n=3)、非甾体抗炎药 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs; n=2)、糖皮质激素 (n=2) 和血管紧张素转换酶抑制剂 (n=2)。

与利尿剂相关的ADE包括低钠血症、低钾血症和脱水。

表2. 与住院相关的药物不良事件和药物

药物不良事件	相关药物	N
胃肠道出血、溃疡或消化不良		13
	阿司匹林 ^a	4
	华法林	2
	华法林、阿司匹林 ^a 、布洛芬	1
	华法林、阿司匹林 ^a	1
	氯吡格雷、阿司匹林 ^a	1
	双氯芬酸钠	1
	阿司匹林 ^a 、西酞普兰	1
	达比加群、舍曲林	1
低钠血症		10
	氢氯噻嗪和阿米洛利	4
	呋达帕胺	3
	氢氯噻嗪	2
	氯沙坦	1
地高辛中毒		5
	地高辛	5
高钾血症		2
	培哚普利	2
低钾血症		2
	呋塞米	2
血肿		2
	华法林	1
	那屈肝素	1
高血糖		2
	泼尼松	2
心动过缓		2
	倍他洛尔	1
	倍他洛尔、胺碘酮	1
脱水		2
	呋塞米	2
晕厥		1
	美托洛尔、单硝酸异山梨酯	1
低血糖		1
	赖脯胰岛素	1
直立型低血压		1
	多沙唑嗪	1
合计		43

^a 低剂量

低钠血症的临床症状表现为意识模糊、虚弱、疲劳、恶心和跌倒，平均血清钠离子水平为123 mmol/L。引起低钠血症最常见的原因是氢氯噻嗪和阿米洛利联用，其次是呋达帕胺和氢氯噻嗪联用。该结果与Conforti等人^[14]、Nair等人^[21]、Ognibene等人^[22]、Rogers等人^[23]和Onder等人^[24]之前的研究结果类似，确定利尿剂是药物相关入院的主要原因。这些研究中观察到的相关ADE（电解质紊乱、容量不足和急性肾损

伤）与本研究结果一致。

与抗凝剂相关的ADE包括胃肠道出血和血肿，而与抗血小板药物相关的ADE包括胃肠道出血和溃疡。本研究也支持了之前的文献报道^[11,25-29]，这些研究发现抗血栓药物是最常见的涉及ADE相关入院的药物。

与地高辛相关的入院原因是呕吐和其他胃肠道功能紊乱。在Cabré等人^[30]和Passarelli等人^[31]的一项研究中，地高辛

表3. 根据ATC分类的主要相关药物汇总

ATC分类 编码	ATC名称	N (%)	相关药物
B01	抗血栓药	13 (30.2)	华法林 (5)、阿司匹林 (5)、那屈肝素 (1)、氯吡格雷 (1)、达比加群酯 (1)
C03	利尿剂	13 (30.2)	氢氯噻嗪和阿米洛利 (4)、呋塞米 (4)、吲达帕胺 (3)、氢氯噻嗪 (2)
C01	心脏治疗	5 (11.6)	地高辛 (5)
C09	作用于肾素-血管紧张素系统的药物	3 (7.0)	培哚普利 (2)、氯沙坦 (1)
C07	β 受体阻滞剂	3 (7.0)	倍他洛尔 (2)、美托洛尔 (1)
M01	抗炎和抗风湿类药物	2 (4.7)	双氯芬酸 (1)、酮洛芬 (1)
H02	全身使用的糖皮质激素	2 (4.7)	泼尼松 (2)
A10	治疗糖尿病药物	1 (2.3)	赖脯胰岛素 (1)
C02	抗高血压药物	1 (2.3)	多沙唑嗪 (1)

ATC, 解剖学治疗学及化学

是最常涉及ADE相关入院的药物。Schmiedl等人^[11]和Franceschi等人^[20]也表明强心苷是药物相关入院的重要原因。与之前的研究^[19,20,32]不同, 本研究未观察到任何强心苷导致的心律失常。

与 β 受体阻滞剂相关的ADE包括心动过缓和晕厥。在Marcum等人^[32]、Wawruch等人^[19]、Parameswaran Nair等人^[21]和Schmiedl等人^[11]的研究中, β 受体阻滞剂是导致住院的最常见药物种类之一。

NSAIDs与胃肠道溃疡和消化不良有关。Franceschi等人^[20]和Cabr 等人^[30]也发现, NSAIDs是引起胃肠道功能紊乱的常见入院原因。

既往研究显示, 降糖药相关的低血糖发生率较高^[11,25,32]。Wojszel等人^[33]的研究强调, 老年患者糖尿病血糖控制过严发生低血糖的风险更高。在本研究中, 低血糖发生率较低的可能原因是捷克对成人和老年患者的糖尿病治疗不同的目标和策略广为人知。

与Conforti等人^[14]和Ognibene等人^[22]的研究结果一致, 本研究发现电解质紊乱是药物相关住院的最主要原因。与之前的研究一致^[11,14,20,22,25,28], 出血是药物相关入院的常见原因。

按照解剖学治疗学及化学分类系统, 代码C (心血管系统) 和代码B (血液和造血器官) 中列出的药物与ADE相关的住院关系最为密切。

本研究显示与ADE相关的潜在不当用药包括地高辛、

NSAIDs和多沙唑嗪。Oscanoa等人^[15]的meta分析也确定NSAIDs和地高辛是住院最常相关的药物种类。除此之外, Cabr 等人^[30]还发现苯二氮卓类药物也是与药物相关住院的重要种类。

优势和不足

据我们所知, 这是捷克第一项关于老年病房ADE相关住院情况的调查研究。作者M.M作为一名临床药师, 是参与老年病房诊疗团队的主要研究人员。通过直接使用医院信息系统的电子病历, 可进行全面的药物审查。

本研究表明, 药物相关的住院仍在发生, 其中相当一部分可能是可预防的。确定的可预防性方面可能会引起人们关注老年患者药物治疗中可能存在的安全问题。

本研究仍存在下列局限性: 首先, 主要是样本量小, 其中数据收集耗时是部分原因; 其次, ADE相关住院的因果关联性评价和可预防性评估应该由多学科团队进行; 另一个必须承认的局限性是未验证用药史, 应在入院后进行用药重整, 以尽量减少潜在差异。

结果解释

本研究为老年患者药物相关伤害增加了新的数据, 对老年病房的ADE提出了有意义的见解。本研究强调了抗血栓药物和利尿剂对ADE相关入院的影响。尽管已经意识到这点,

表4. 根据可预防方面对可预防的ADE进行分类

可预防方面 ^a	相关药物	N	描述
不恰当的药物使用			
既往ADR史 (n=3)	氯吡格雷	1	病历中记录胃肠道溃疡史
	呋塞米	1	病历中记录脱水和跌倒史
	泼尼松	1	病历中记录高血糖史, 未采取足够措施预防皮质激素诱导的高血糖复发
年龄和合并疾病导致的药物使用不当 (n=1)	多沙唑嗪	1	即使有更安全的替代药物, 仍对有跌倒史的患者使用导致直立性低血压发生的高风险药物
剂量不当			
经肾排泄药物剂量调整不足 (n=8)	地高辛	5	CKD患者未进行剂量调整。此外, 每例患者的血清地高辛水平均超出治疗范围 (1.54 nmol/L=1.2 ng/mL ^b)。2例出现呋塞米诱导的低钾血症, 1例不依从
	培哚普利	2	CKD患者未调整剂量
	那屈肝素	1	CKD患者未调整剂量
药物相互作用			
药物相互作用相关 (n=3)	酮洛芬、尼美舒利	1	增加潜在胃毒性。另外, 酮洛芬因高度致溃疡形成作用, 不适合老年人使用
	倍他洛尔、胺碘酮、甲基多巴	1	增加心动过缓风险。此外, 不建议将甲基多巴用于老年人高血压的常规治疗
	华法林、布洛芬、阿司匹林 ^c	1	增加胃肠道出血风险
未预防ADR			
药物相关 (n=3)	阿司匹林 ^c 、西酞普兰	1	未为胃肠道出血风险增加的患者提供相应保护
	阿司匹林 ^c	1	未为胃肠道出血风险增加的患者提供相应保护
	双氯芬酸	1	未为有溃疡史患者提供胃肠道保护
非药物相关 (n=4)	华法林	4	INR监测不足
其他			
不依从性 (n=1)	胰岛素	1	未按食物摄入量调整胰岛素剂量

ADR, 药物不良事件; ADR, 药物不良反应; CKD, 慢性肾病; INR, 国际标准化比值

^a 由Schmiedl等人^[11]提出

^b 根据捷克老年人潜在不当用药专家共识, 老年人地高辛血清浓度上限为1.54 nmol/L (1.2 ng/mL)

^c 低剂量

但这些药物仍会占据药物相关住院的较大比例。未来也需要开展进一步研究, 开发将药物相关伤害风险降至最低的工具。本研究发现较高比例ADE是潜在可预防的, 因此应鼓励研究人员解决可预防性问题。

普适性

这项研究仅限于描述一个年龄在78岁及以上的老年病房中与ADE相关的住院情况。因老年患者与药物相关的住院发生率较非老年患者高, 为了将结果推广到整个人群, 研究应包括所有年龄段的患者。

此外, 本研究未调查导致老年患者入住医院其他病房的

ADE。之前的研究通常将跌倒^[19,22,30,32]、精神疾病^[14,21,22,30,32]或急性肾损伤^[14,21,22,30]确定为老年患者入院的原因, 这些ADEs大部分入住的是医院其他病房, 如外科、精神科和肾内科等, 而非本研究所在的老年病房。此外, 某些ADE (如低血糖) 可在急诊处理, 无需住院。因此, 本研究结果不能概括整个老年人群的ADE相关住院情况。

对未来研究的建议

未来的进一步研究应使用药物相关住院的标准化定义^[17,18], 包括因药物使用不足 (如未经治疗的适应证、亚治疗剂量、疗程太短、不依从性等) 而入院。还需要研究评估

预防与药物相关住院相应的干预措施。

结论

老年病房中因ADE相关入院的占比不容忽视。本研究结果表明，53.5%的ADE相关入院可能可预防，因此研究药物相关住院的可预防性相当重要，最大化减少药物相关伤害的风险值得未来进一步研究和实施。

翻译：罗 平（中南大学湘雅医院）

审译：邓艾平（武汉市中心医院）

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s11096-021-01237-y>.

Acknowledgments This study was supported by Charles University (Project SVV 260 551).

Funding This study was supported by Charles University (Project SVV 260 551).

Conflicts of Interest The authors have no conflicts of interest to declare that are relevant to the content of this article.

Ethics Approval This study was approved by University Hospital Hradec Králové (number of the ethics approval letter 201701S13R). Patient informed consent was not required due to the observational design of the study.

参考文献

1. Medication Without Harm-Global Patient Safety Challenge on Medication Safety. World Health Organization, Geneva. 2017. <https://www.who.int/patientsafety/medication-safety/en/>. Accessed 25 Nov 2020.
2. Griese-Mammen N, Hersberger KE, Messerli M, Leikola S, Horvat N, van Mil JWF, et al. PCNE definition of medication review: reaching agreement. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(5):1199–208.
3. Jolivot PA, Pichereau C, Hindlet P, Hejblum G, Bige N, Maury E et al. An observational study of adult admissions to a medical ICU due to adverse drug events. *Ann Intensiv Care*. 2016;6(1):1–12.
4. Linkens A, Milosevic V, van der Kuy PHM, Damen-Hendriks VH, Mestres Gonzalvo C, Hurkens K. Medication-related hospital admissions and readmissions in older patients: an overview of literature. *Int J Clin Pharm*. 2020;5:10.
5. Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: a clinician's guide to terminology, documentation, and reporting. *Ann Intern Med*. 2004;140(10):795–801.
6. van Foppe MJW, Westerlund T, Brown L, Chen TF, Henman M, Hersberger K, et al. Medical care and drug-related problems: Do doctors and pharmacists speak the same language? *Int J Clin Pharm*. 2016;38(2):191–4.
7. Langerova P, Vrtal J, Urbanek K. Adverse drug reactions causing hospital admissions in childhood: a prospective, observational. Single-Centre Study *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;115(6):560–4.
8. Leendertse AJ, Visser D, Egberts AC, van den Bemt PM. The relationship between study characteristics and the prevalence of medication-related hospitalizations: a literature review and novel analysis. *Drug Saf*. 2010;33(3):233–44.
9. Beijer HJM, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*. 2002;24(2):46–54.
10. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf. Accessed 25 Nov 2020.
11. Schmiedl S, Rottenkolber M, Szymanski J, Drewelow B, Siegmund W, Hippus M, et al. Preventable ADRs leading to hospitalization-results of a long-term prospective safety study with 6,427 ADR cases focusing on elderly patients. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(2):125–37.
12. Parameswaran Nair N, Chalmers L, Peterson GM, Bereznicki BJ, Curtain CM, Bereznicki LR. Prospective identification versus administrative coding of adverse drug reaction-related hospitalizations in the elderly: a comparative analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27(11):1281–5.
13. Petrovic M, van der Cammen T, Onder G. Adverse drug reactions in older people: detection and prevention. *Drugs Aging*. 2012;29(6):453–62.
14. Conforti A, Costantini D, Zanetti F, Moretti U, Grezzana M, Leone R. Adverse drug reactions in older patients: an Italian observational prospective hospital study. *Drug Healthc Patient Saf*. 2012;4:75–80.
15. Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(6):759–70.
16. Laatikainen O, Sneek S, Bloigu R, Lahtinen M, Lauri T, Turpeinen M. Hospitalizations due to adverse drug events in the elderly-a retrospective register study. *Front Pharmacol*. 2016;7(358):697.
17. Thevelin S, Spinewine A, Beuscart JB, Boland B, Marien S, Vailant F, et al. Development of a standardized chart review method to identify drug-related hospital admissions in older people. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(11):2600–14.
18. Kempen TGH, Hedström M, Olsson H, Johansson A, Ottosson S, Al-Sammak Y, et al. Assessment tool for hospital admissions related to medications: development and validation in older patients. *Int J Clin Pharm*. 2019;41(1):198–206.

19. Wawruch M, Zikavska M, Wsolova L, Kuzelova M, Kahayova K, Strateny K, et al. Adverse drug reactions related to hospital admission in Slovak elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;48(2):186–90.
20. Franceschi M, Scarcelli C, Niro V, Seripa D, Pazienza AM, Pepe G, et al. Prevalence, clinical features and avoidability of adverse drug reactions as cause of admission to a Geriatric Unit—a prospective study of 1756 patients. *Drug Saf*. 2008;31(6):545–56.
21. Nair NP, Chalmers L, Bereznicki BJ, Curtain C, Peterson GM, Connolly M, et al. Adverse drug reaction-related hospitalizations in elderly australians: a prospective cross-sectional study in two tasmanian hospitals. *Drug Saf*. 2017;40(7):597–606.
22. Ognibene S, Vazzana N, Giumelli C, Savoldi L, Braglia L, Chesi G. Hospitalisation and morbidity due to adverse drug reactions in elderly patients: a single-centre study. *Intern Med J*. 2018;48(10):1192–7.
23. Rogers S, Wilson D, Wan S, Griffin M, Rai G, Farrell J. Medication-related admissions in older people a cross-sectional. *Observ Study Drugs Aging*. 2009;26(11):951–61.
24. Onder G, Pedone C, Landi F, Cesari M, Della Vedova C, Bernabei R, et al. Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian Group of Pharmacoepidemiology in the Elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(12):1962–8.
25. Olivier P, Bertrand L, Tubery M, Lauque D, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Hospitalizations because of adverse drug reactions in elderly patients admitted through the emergency department a prospective survey. *Drugs Aging*. 2009;26(6):475–82.
26. Bayoumi I, Dolovich L, Hutchison B, Holbrook A. Medication-related emergency department visits and hospitalizations among older adults. *Can Fam Physician*. 2014;60(4):e217–22.
27. Pedros C, Formiga F, Corbella X, Arnau JM. Adverse drug reactions leading to urgent hospital admission in an elderly population: prevalence and main features. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(2):219–26.
28. Ruiter R, Visser LE, Rodenburg EM, Trifir G, Ziere G, Stricker BH. Adverse drug reaction-related hospitalizations in persons aged 55 years and over: a population-based study in the Netherlands. *Drugs Aging*. 2012;29(3):225–32.
29. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*. 2011;365(21):2002–12.
30. Cabre M, Elias L, Garcia M, Palomera E, Serra-Prat M. Avoidable hospitalizations due to adverse drug reactions in an acute geriatric unit. Analysis of 3292 patients. *Med Clin (Barc)*. 2018;150(6):209–14.
31. Passarelli MCG, Jacob W, Figueras A. Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population—inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs Aging*. 2005;22(9):767–77.
32. Marcum ZA, Amuan ME, Hanlon JT, Aspinall SL, Handler SM, Ruby CM, et al. Prevalence of unplanned hospitalizations caused by adverse drug reactions in older veterans. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(1):34–41.
33. Wojszel ZB, Kasiukiewicz A. A retrospective cross-sectional study of type 2 diabetes overtreatment in patients admitted to the geriatric ward. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):242.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



慢性肾脏病患者调整抗高血压药物频率的相关因素分析：一项2年多中心回顾性研究

Fei Yee Lee^{1,2} · Farida Islahudin¹ · Mohd Makmor-Bakry¹ · Hin-Seng Wong^{2,3} · Sunita Bavanandan⁴

Received: 24 September 2020 / Accepted: 16 February 2021 / Published online: 6 March 2021
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG 2021

摘要

背景：在慢性肾脏病（CKD）患者中，选择最佳的抗高血压药物对减缓CKD进展具有重要的意义。频繁调整抗高血压药物可能会影响其降压疗效，因此，应识别和处理导致频繁调整抗高血压药物的可变因素。**目的：**探讨CKD患者常规治疗中频繁调整抗高血压药物的相关因素。**地点：**马来西亚的两家三级医院肾病门诊。**方法：**采用多中心、回顾性队列研究方法，纳入CKD门诊随访的成年患者。收集2018~2020年期间患者的人口统计学资料、临床信息、实验室检查和用药特征。采用多因素logistic回归分析频繁调整抗高血压药物（≥1次/年）的相关因素。**主要结局指标：**频繁调整抗高血压药物。**结果：**共纳入671例患者，其中219例（32.6%）患者频繁调整抗高血压药物。在校正混杂因素后，在多个医疗机构随访[校正比值比（aOR），1.244，95% 置信区间（CI）1.012，1.530]、使用传统药物/保健品（aOR 2.058，95% CI 1.058，4.001）、用药依从性差（aOR 1.563，95% CI 1.037，2.357）、估算的肾小球滤过率变化（aOR 0.970，95% CI 0.951，0.990）以及白蛋白尿A2级（aOR 2.173，95% CI 1.311，3.603）和A3级（aOR 2.117，95% CI 1.349，3.322）的患者更容易发生频繁调整抗高血压药物。**结论：**对需要初始调整抗高血压药物患者的密切监测至关重要。抗高血压药物的调整可能预示CKD患者未来结局较差。

关键词：调整 · 抗高血压药物 · 慢性肾脏病

对实践的影响

✉ Farida Islahudin
faridaislahudin@ukm.edu.my

¹ Center of Quality Medicine Management, Faculty of Pharmacy, Universiti Kebangsaan Malaysia, Jalan Raja Muda Abdul Aziz, Kuala Lumpur, Malaysia

² Clinical Research Centre, Hospital Selayang, Ministry of Health Malaysia, Batu Caves, Selangor, Malaysia

³ Nephrology Department, Hospital Selayang, Ministry of Health Malaysia, Batu Caves, Selangor, Malaysia

⁴ Nephrology Department, Hospital Kuala Lumpur, Ministry of Health Malaysia, Kuala Lumpur, Malaysia

- 频繁调整抗高血压药物与到多个机构随访相关
- 传统药物和保健品的使用
- 用药依从性差
- eGFR改变
- 白蛋白尿分级
- 随着时间的推移，频繁调整抗高血压药物可能导致CKD患者结局较差
- 对需要调整抗高血压药物的患者，建议药师密切监测

引言

慢性肾脏病 (Chronic Kidney Disease, CKD) 是一个全球性问题, 据估计CKD全球患病率约为9.1%^[1]。目前尚无治疗CKD本身的药物^[2]。因此, CKD患者需要多种药物治疗合并症, 以减缓疾病进展, 减轻并发症^[2,3]。由此导致了相当高的药物负担, 尤其是部分晚期CKD患者每天需要服用10种以上的药物^[2-5]。然而, 使用多种药物并不能保证更积极的临床结局。因此, 为了确保长期疗效, 优化药物治疗对于CKD患者至关重要^[6]。

为了控制CKD进展的危险因素、实现治疗目标和适应肾功能的变化, 药物调整是药物治疗优化的必然组成部分^[7]。频繁调整药物可能提示患者疾病控制、合并症控制不佳或对现有药物治疗方案耐受性差, 这些都是导致CKD进展的危险因素。然而, 有一些药物调整之前也存在可以预防的情况, 如用药依从性差而导致的疾病控制不佳^[7,8]。由于难以获得完整的数据, 几乎没有研究调查了疾病长期治疗过程中药物的变化^[3,9]。此外, 患者可能到多个机构进行其他疾病随访, 而在病历中没有完整报告^[3,9]。

对于使用多种药物的患者, 频繁调整药物可能会导致各种问题, 包括依从性差、不良反应和对新治疗方案的担忧^[10]。这些问题可能会在CKD患者中进一步增加, 因为其药物治疗方案复杂性的增加, 需要患者适应新的治疗方案, 从而导致其他与用药变化相关的实际困难^[11]。此外, 由于CKD患者既有复杂的用药特征, 又有药代动力学的改变, 其发生药物相互作用的可能性更高, 因此添加新的药物增加了患者接受不适当药物治疗的可能性^[5,12]。如果患者不依从调整, 频繁调整药物也可能产生危害, 例如, 继续使用已经停止的药物导致非预期的不良事件或药物相互作用, 亦或是未按医嘱调整药物, 从而未达到治疗效果^[11]。

抗高血压药物在CKD患者中应用非常广泛, 因为高血压与CKD互为因果, 而且抗高血压药可以改善患者结局和减缓CKD进展^[3,13]。优化降压药在CKD患者中的作用是很重要, 因为许多抗高血压药除了调节血压外还有多种功能, 包括减轻高血压引起的肾脏损害、减少蛋白尿和提供肾脏保护^[14]。

抗高血压药物常常因为血压控制不佳而调整^[14]。然而, 频繁调整抗高血压药物可能对治疗效果产生负面影响。因此, 应识别和预防导致频繁调整抗高血压药物的可变因素。

研究目的

本研究旨在识别接受常规肾内科治疗的CKD患者频繁调整抗高血压药物的相关因素。

伦理审查

本研究获得了相关机构和国家研究伦理委员会、卫生部医学研究和伦理委员会[KKM.NIHSEC, P19-2320 (11)]和马来西亚国民大学研究伦理委员会 (JEP-2020-048) 的批准。本研究按照1964年《赫尔辛基宣言》及其后来修正案的伦理标准或类似伦理的标准进行实施。由于本研究属于回顾性和非干预性研究, 本研究获得了豁免知情同意。

研究方法

研究设计

本研究为一项在2家三级医院肾病门诊进行的多中心、回顾性队列研究。纳入2020年3~4月在肾内科门诊随访的成年CKD患者 (≥ 18 岁), 且至少有2年的肾内科CKD门诊随访史, 以及开过至少一种药物。排除2018年~2020年期间在肾内科门诊就诊次数少于2次, 以及没有用药方案记录的患者。我们根据电子病历数据识别患者并筛选其是否符合纳入标准, 使用IBM SPSS随机数据生成器对符合标准的患者进行分配^[15]。

样本量

根据 $n=100+50(i)$ 的估算, 最小样本量为600名受试者, 其中“i”为最终模型中自变量的数量, 估计为10个变量^[16]。考虑到可能排除的患者, 本研究共有660名目标受试者。

数据收集

从电子病历系统中收集每例患者的人口统计学数据、临

床资料、实验室检查数据和用药特征。收集的人口统计学数据包括：年龄、性别和种族。

临床资料包括：CKD发病主要原因、合并症[包括肥胖，定义为体重指数（body mass index, BMI） $\geq 30 \text{ kg/m}^2$]和吸烟状况。根据国际疾病分类（International Classification of Diseases, ICD-10）^[17]对合并症进行编码。实验室检查数据包括：研究期间血清肌酐检测值、白蛋白尿/蛋白尿分级。患者肾功能通过估算的肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate, eGFR）和蛋白尿分级进行量化。eGFR使用CKD流行病学合作研究（the CKD Epidemiology Collaboration, CKD-EPI）公式计算，蛋白尿分级依据改善全球肾脏病预后组织（the Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO）指南进行分类^[18]。血压由临床医生使用示波法血压计进行监测。

研究期间，记录了每例患者的就诊表和处方记录中的用药方案细节。收集的数据包括药物调整次数（包括药物、剂量和频次的变化）和传统药物/保健品（traditional/complementary

medication, TCM）的使用。根据世界卫生组织的解剖治疗分类系统（Anatomical Therapeutic Classification, ATC）对用药进行记录和编码^[19]。我们根据医生开具的处方和病历中的处方评估患者对药物治疗方案的依从性。

本研究相关术语定义

根据KDIGO CKD临床指南，CKD分类和白蛋白尿分级基于eGFR水平^[18]。各分级的定义详见表1。CKD快速进展期定义为eGFR持续下降超过 $5 \text{ mL/min/1.73 m}^2/\text{年}$ ^[18]。

抗高血压药物变化的频繁程度（变化情况包括剂量、频次、停止使用或开始使用新的抗高血压药物）根据数据统计的中位数进行定义^[20]，分级为最小（每年少于1次）和频繁（至少每年1次）。

如果在药物依从性流程的三个阶段中的任何一个阶段，医生的医嘱和实际服用的药物之间存在差异，则定义为依从性差^[21]。2年的随访时间与一项关于药物治疗依从性的类似研

表1. 本研究相关的术语及其定义

术语	定义
CKD分级 ^[18]	
1期	GFR正常或升高， $\geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$
2期	GFR轻度下降， $60\sim 89 \text{ mL/min/1.73 m}^2$
3a期	GFR轻度至中度下降， $45\sim 59 \text{ mL/min/1.73 m}^2$
3b期	GFR中度至重度下降， $30\sim 44 \text{ mL/min/1.73 m}^2$
4期	GFR重度下降， $15\sim 29 \text{ mL/min/1.73 m}^2$
5期	低eGFR， $<15 \text{ mL/min/1.73 m}^2$
白蛋白尿分级 ^[18]	
A1	尿蛋白与肌酐比值（PCR） $<15 \text{ mg/mmol}$ ，或尿蛋白试纸检测呈阴性
A2	PCR $15\sim 50 \text{ mg/mmol}$ ，或尿蛋白试纸检测呈+
A3	PCR $>50 \text{ mg/mmol}$ ，或尿蛋白试纸检测呈+以上
抗高血压药物的变化 ^[20]	
频繁变化	2年内调整抗高血压药物1次以上
最小变化	2年内调整抗高血压药物1次或更少
依从性差的分类 ^[21]	
启动阶段	患者未服药
实施阶段	漏服、少服或多服一剂
持续性阶段	在没有医生的指示下停止用药
其他	
使用传统药物/保健品（TCM）	使用除常规治疗或医院和初级诊所药物以外的生物疗法，包括使用草药、植物制剂、营养和膳食补充剂等 ^[35] 。
使用非甾体抗炎药（NSAID）	患者使用执业医师处方或从社区药店药师处获得的NSAID。在马来西亚，购买大多数NSAID不强制需要处方，这些药物的毒性安全等级为C级。

究一致^[22]。

统计学分析

采用IBM SPSS软件进行统计学分析^[15]。结果以分类数据的频数和百分比表示。基于直方图检验，符合正态分布的数据统计结果以均值±标准差（standard deviation, SD）表示，非正态分布数据统计结果以中位数（范围）表示。通过Spearman相关系数估计抗高血压药物调整与初始调整后的后续变化（非正态分布）之间的相关性。采用多因素logistic回归分析药物频繁变化的相关因素。首先，采用单因素logistic回归，以 $P \leq 0.05$ 为检验显著性水平确定与频繁调整抗高血压药相关的因素，然后检验各因素之间的多重共线性和相关性。对 $P \leq 0.25$ 的因素进行多元逐步logistic回归。对 $P \leq 0.05$ 的变量被视为频繁调整抗高血压药物相关的因素^[23]。采用Hosmer-Lemeshow拟合优度检验、分类表和受试者工作特征（receiving operator characteristic, ROC）曲线下面积来评估数据误差^[24]。

结果

人口统计学资料

本研究共纳入671例患者。男性数量略有优势（ $n=379$ ，56.5%）。患者平均年龄为 61.4 ± 16.8 岁（范围为19~94岁）。研究样本的种族分布与马来西亚的人口统计学分布一致^[25]，记录病例最多的是马来西亚人（ $n=422$ ，62.9%），其次是中国人（ $n=183$ ，27.3%）、印度人（ $n=53$ ，7.9%）和其他种族（ $n=13$ ，1.9%）。研究期间，有158例（23.5%）患者血压控制不佳（ $>130/80$ mmHg）^[26]。

临床资料

糖尿病是导致CKD最常见的病因（ $n=268$ ，39.9%），病因为高血压（ $n=107$ ，15.9%）和系统性红斑狼疮（ $n=90$ ，13.4%）的患者所占比例相似。大多数CKD患者患有高血压（ $n=516$ ，76.9%），近一半的CKD患者合并糖尿病（ $n=329$ ，49.0%）。约1/4的患者合并缺血性心脏病和脑血

管疾病（ $n=163$ ，24.3%）。患者人口统计学和临床资料的汇总见表2。

肾功能和白蛋白尿分级

在基线时，近一半的患者白蛋白尿分类为A1级（ $n=321$ ，47.8%），分类为A2级的患者有139例（20.7%），其余为A3级（ $n=211$ ，31.4%）。大多数患者处于CKD 3b期（ $n=182$ ，27.1%）或4期（ $n=175$ ，26.1%）（如表2所示）。

在研究结束时，患者平均eGFR下降了 3.1 ± 10.7 mL/min/1.73 m²。有125例（18.6%）患者的eGFR得到改善；200例（29.8%）患者的eGFR水平下降不超过5 mL/min/1.73 m²；有306例（45.6%）患者出现了CKD快速进展。37例接受肾脏替代治疗（renal replacement therapies, RRT）的大多数患者仍继续RRT，而11例患者（1.6%）发展为终末期肾病（end-stage renal disease, ESRD）。在研究结束时，频繁调整抗高血压药物患者的平均eGFR下降幅度（ -6.1 ± 11.6 mL/min/1.73 m²）显著高于抗高血压药物变化最小的患者（ -2.9 ± 8.8 mL/min/1.73 m²）（ $P < 0.001$ ）。

用药特征

53例（7.9%）患者服用TCM，41例（6.1%）患者使用非甾体抗炎药（non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID）。约有1/3的患者用药依从性较差。在基线时，患者使用的抗高血压药物类型见图1。在671例患者中，36.8%的患者在研究结束时用药有所增加。药物调整的频率范围为0~51次，中位值为3次。抗高血压药物的调整最为常见（ $n=948$ ，25.8%），其次是胰岛素的调整（ $n=388$ ，10.6%）。每例患者抗高血压药物的调整次数为0~17次，中位值为1次。基于中位值划分后，频繁调整抗高血压药物的患者有219例（32.6%），而余下的452例（67.4%）患者药物调整频率最小。药物调整情况汇总见表3。

调整最常见的抗高血压药物类型是钙通道拮抗剂（ $n=288$ ，30.4%），其次是ACE抑制剂（ $n=166$ ，17.5%）、 β 受体阻滞剂（ $n=148$ ，15.6%）和ARB（ $n=143$ ，15.1%），结果见表4。在671例患者中，有310例（46.2%）患者的抗高血压药物

表2. 人口统计学资料

特征	总计 (N=671)
性别, n (%)	
男	379 (56.5)
女	292 (43.5)
年龄, 均值±SD (范围)	61.4±16.8 (19–94)
种族, n (%)	
马来西亚人	422 (62.9)
中国人	183 (27.3)
印度人	53 (7.9)
其他	13 (1.9)
CKD发病主要原因, n (%)	
糖尿病	268 (39.9)
高血压	107 (15.9)
系统性红斑狼疮	90 (13.4)
肾小球肾炎	63 (9.4)
其他	143 (21.3)
合并症, n (%)	
糖尿病	329 (49.0)
高血压	516 (76.9)
缺血性心脏病和脑血管疾病	163 (24.3)
肥胖	77 (11.5)
痛风	144 (21.5)
吸烟情况, n (%)	
不吸烟	639 (95.2)
吸烟	32 (4.8)
使用传统药物/保健品, n (%)	53 (7.9)
使用NSAID, n (%)	41 (6.1)
用药依从性差, n (%)	202 (30.1)
eGFR变化 (mL/min/1.73 m ² /年), 均值±SD	-3.1±10.7
eGFR变化, n (%) [18]	
有改善	125 (18.6)
CKD快速进展 (降幅大于5 mL/min/1.73 m ² /年)	306 (45.6)
未改变 (0 mL/min/1.73 m ² /年)	3 (0.4)
下降 (降幅为0~5 mL/min/1.73 m ² /年)	200 (29.8)
不适用 (RRT患者)	37 (5.5)
白蛋白尿分级 ^a , n (%)	
A1	256 (38.2)
A2	147 (21.9)
A3	223 (33.2)
未详细指明	45 (6.7)
2年内药物调整次数, 中位数 (范围)	3 (0–51)
2年内药物数量的变化, n (%)	
增加	247 (36.8)
减少	221 (32.9)
不变	203 (30.3)

CKD, 慢性肾脏病; GFR, 肾小球滤过率; NSAID, 非甾体抗炎药; RRT, 肾脏替代治疗; SD, 标准差
^a A1级, 尿蛋白与肌酐比值 (PCR) <15 mg/mmol, 或尿蛋白试纸检测阴性; A2级, PCR为15–50 mg/mmol, 或尿蛋白试纸检测呈+; A3级, PCR>50 mg/mmol, 或尿蛋白试纸检测呈+以上^[18]。

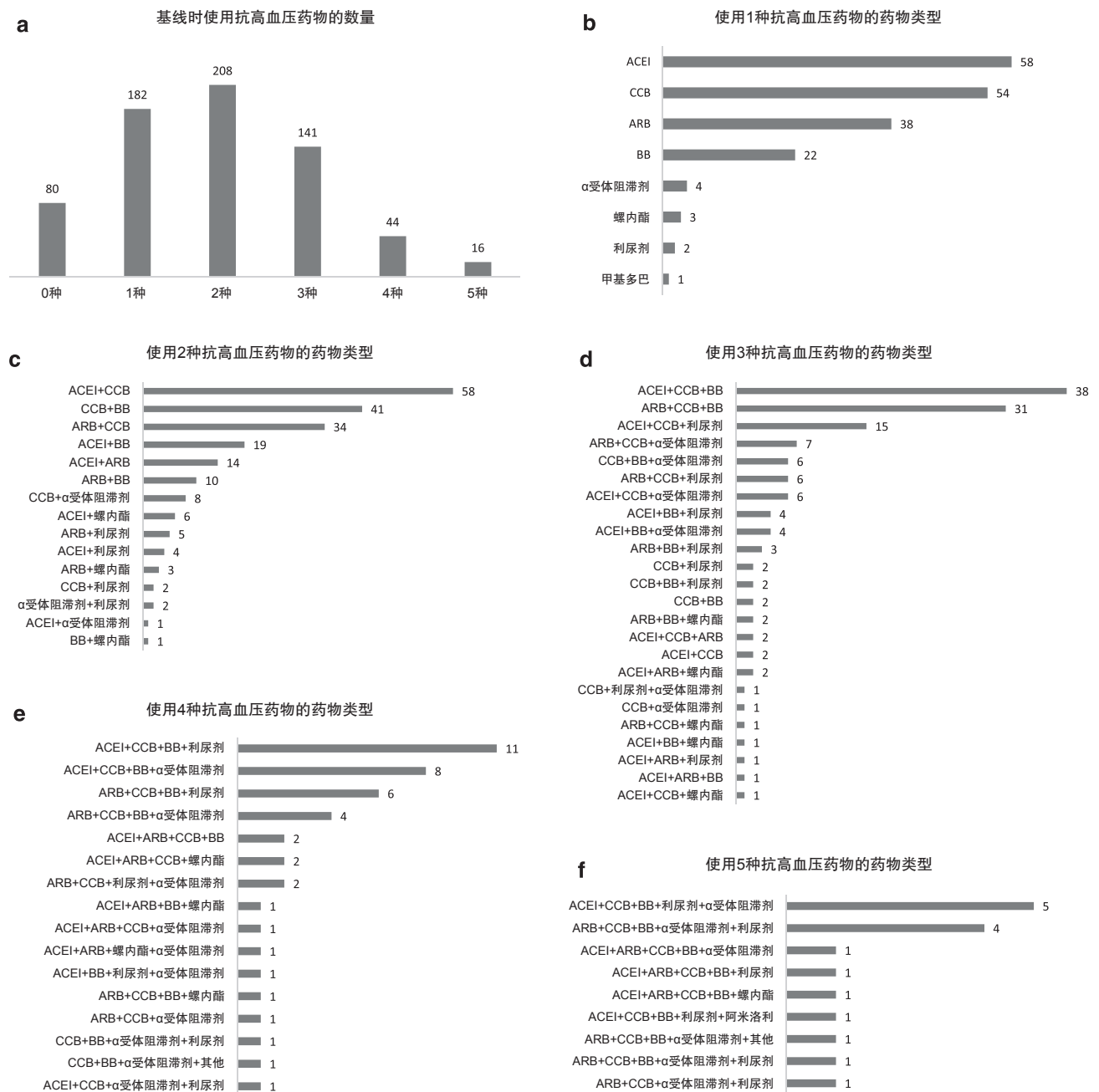


图1. 基线时使用抗高血压药物的类型。**a.**基线时使用抗高血压药物的数量；**b.**使用1种抗高血压药物的药物类型；**c.**使用2种抗高血压药物的药物类型；**d.**使用3种抗高血压药物的药物类型；**e.**使用4种抗高

压药物的药物类型；**f.**使用5种抗高血压药物的药物类型。ACEI，血管紧张素转化酶抑制剂；ARB，血管紧张素Ⅱ受体阻滞剂；BB，β受体阻滞剂；CCB，钙离子通道拮抗剂

至少调整了一次，其中有158例（51.0%）患者在进行抗高血压药物调整后出现血压控制不佳（血压>130/80 mmHg）^[26]。33例（10.6%）患者在调整抗高血压药物后出现了高钾血症（血清钾水平>5 mmol/L）。

频繁调整抗高血压药物的相关因素

单因素logistic回归分析显示，频繁调整抗高血压药物的相关因素（表5）包括：男性、多机构随访次数增加、糖尿病肾病、系统性红斑狼疮、使用TCM、用药依从性差、基线

表3. 调整频率排名前5药物类型的调整次数

药物类型	第1年 n=1680 (45.76%) ^a	第2年 n=1991 (54.24%) ^a	合计 N=3671 (100.00%) ^a
抗高血压药物	437 (11.90%)	511 (13.92%)	948 (25.82%)
胰岛素和类似物	196 (5.34%)	192 (5.23%)	388 (10.57%)
免疫抑制剂	137 (3.73%)	196 (5.34%)	333 (9.07%)
其他药物	132 (3.60%)	191 (5.20%)	323 (8.80%)
抗贫血药物	127 (3.46%)	171 (4.66%)	298 (8.12%)

^a 为了数据表格的精简和清晰，表格中只列举了调整频率排名前5的药物类型，总数可能与单独数字的总和不相符。

eGFR较低、研究期间eGFR下降、白蛋白尿分级为A2级及以上 ($P<0.05$)。将 $P<0.25$ 的变量纳入多元logistic回归分析，校正其他混杂因素后频繁调整抗高血压药物的相关因素 (表5) 包括：多机构随访[校正比值比 (adjusted Odds Ratio, aOR) 1.244, 95%置信区间 (confidence interval, CI) 1.012, 1.530]、使用TCM (aOR 2.058, 95% CI 1.058, 4.001)、用药依从性差 (aOR 1.563, 95% CI 1.037, 2.357)、研究期间eGFR变化 (aOR 0.970, 95% CI 0.951, 0.990)、白蛋白尿A2级 (aOR 2.173, 95% CI 1.311, 3.603) 或白蛋白尿A3级 (aOR 2.117, 95% CI 1.349, 3.322)。

调整抗高血压药物后的用药变化

在310例患者中，有56例 (18.1%) 在初始调整抗高血压药物后又进行了后续降压药物的调整，主要原因是抗高血压药物的不良反应 ($n=42$, 75.0%)。血压控制不佳是后续抗高血压药物调整的另一个原因 ($n=11$, 19.6%)。此外，抗高血压药物的调整与其他药物的调整，如降糖药 ($r=0.207$, $P<0.001$)、抗血小板药物 ($r=0.182$, $P<0.001$)、降血脂药物 ($r=0.118$, $P<0.001$)、胃肠道用药 ($r=0.143$, $P<0.001$)、抗贫血药物 ($r=0.164$, $P<0.001$)、免疫抑制剂 ($r=0.119$, $P=0.002$) 和骨代谢调节药 ($r=0.143$, $P<0.001$) 显著相关。完整列表见补充材料。

讨论

关于药物调整的研究鲜有报道，因为用药问题通常是在一个时间点来进行报道的^[3,9]，而且大多数研究不是针对CKD

的，所以对CKD患者的适用性是有限的^[9,27]。追踪药物的调整至关重要，因为药物的变化与住院风险增加密切相关^[27]，尤其是在用药方案复杂的CKD患者中，频繁调整药物可能出现用药混乱和错误。据我们所知，这是第一项评估CKD患者频繁调整抗高血压药物相关因素的研究。本研究表明，多机构随访、TCM使用、用药依从性差、eGFR下降和白蛋白尿是CKD患者频繁调整抗高血压药物的相关因素，有这些危险因素的患者应引起额外重视。这些因素也可能有助于门诊患者分级诊疗，尤其是在资源有限、患者数量多的地区，或在COVID-19大流行的特殊时期。

频繁调整抗高血压药物与多学科随访之间的关联要求药师增加对此类的监护。基于不准确的用药史和治疗过渡期错误 (药物治疗信息通常在随访机构之间不共享)^[11]，多学科随访可能使患者获得次优药物调整方案。药师可以通过以下方式来预防此类错误的发生：对多次随访患者进行药物重整，并与所有处方医生充分沟通，确保药物信息准确^[11]。

TCM的使用可能是由于对常规药物治疗不满，以及认为TCM的不良反应比常规药物小^[28]。CKD患者使用TCM有潜在的危险，因为肾脏排泄功能的损害，使患者有中毒的风险^[29]。同时服用TCM可能会改变药物的反应，草药与药物的相互作用会减弱抗高血压药物的治疗效果^[29]。此外，CKD患者使用的各种TCM存在多种生物活性成分，因此同时服用TCM，药物的药代动力学特性可能变得难以预测^[29,30]。由于药物与TCM的相互作用或加速肾脏损害，CKD患者在使用TCM后可能更需要调整药物^[29]。

依从性差会增加用药不良事件和药物疗效不佳的风险，

表4. 不同类型抗高血压药物的调整次数

药物类型	初始人数, n	增加药物 n=314	停药 n=347	增加剂量 n=154	减少剂量 n=99	增加频次 n=23	减少频次 n=10	合计, n (%) n=948	人均调整值
钙离子通道拮抗剂	377	110	85	50	12	11	6	288 (30.4%)	0.764
ACE抑制剂	274	38	64	47	14	2	1	166 (17.5%)	0.606
β 受体阻滞剂	238	50	55	9	33	1	0	148 (15.6%)	0.622
血管紧张素 II 阻滞剂	191	55	62	16	9	0	1	143 (15.1%)	0.749
α 受体阻滞剂	74	41	26	28	8	8	2	113 (11.9%)	1.527
低剂量利尿剂	84	10	27	0	6	0	0	43 (4.5%)	0.512
其他抗高血压药物 (甲基多巴、米诺地尔、螺内酯)	29	6	18	4	3	1	0	33 (3.5%)	1.138
联合用药	43	4	10	0	0	0	0	14 (1.5%)	0.326

ACE, 血管紧张素转化酶

因此需要频繁调整或强化药物治疗方案^[8,11]。依从性差是多因素的^[2,4,31,32], 药物负担高和给药方案复杂往往与依从性差有关^[32]。此外, 依从性差与血压控制不佳^[4]和CKD进展风险增加有关^[4,31], 最终导致药物治疗方案的调整。

在CKD患者中, 基线白蛋白尿升高和eGFR下降是频繁调整抗高血压药物的相关因素, 这并不奇怪。白蛋白尿通常是心血管疾病的风险因素和肾损害的标志, 同时也是CKD快速进展的相关因素^[13,18]。CKD患者在白蛋白尿治疗中涉及到各种抗高血压药物, 这解释了白蛋白尿严重程度较高的患者需要更频繁地调整抗高血压药物^[13,18]。另外, 当eGFR下降时也会调整抗高血压药物, 以减缓肾脏疾病的进展^[1,13]。此外, 频繁调整抗高血压药物也可能是由于eGFR下降导致药代动力学参数发生改变, 进而导致药物疗效不佳^[7]。

在调整抗高血压药物时, 重要的是平衡不良反应的风险, 而不损害在延缓CKD进展方面增加治疗获益的机会。然而, 本研究中约有1/5的患者在调整抗高血压药物后, 发生了后续药物的调整、病情控制不佳以及与其他药物的调整有显著相关性。我们的研究需要深入、长期的研究, 以得出频繁调整抗高血压药物后的总体健康结局的结论。

因此, 密切监测首次调整抗高血压药物的CKD患者的依从性、白蛋白尿和TCM使用的情况是至关重要的。目前的研究清楚地表明, 随着时间的推移, 需要抗高血压药物调整的患者可能有CKD控制不佳的风险。有趣的是, 这项研究提示, 在抗高血压药物调整的患者中, 药师可通过以下途径加强对CKD患者的用药监护: 监测用药依从性、TCM使用情况和白蛋白尿状况, 以及在用药知识、观念、管理方面等对患者进行教育^[31,33]。对CKD的正确认识和治疗可以延缓CKD的进展, 减少CKD并发症的发生^[2]。药师参与CKD患者管理的潜在益处不仅仅是改善用药依从性, 还能够降低住院率和节约医疗成本^[34]。

本研究受限于其回顾性研究性质, 因此无法得出因果结论。受到社会、临床和行为方面相互作用复杂性的影响, 频繁调整抗高血压药物的结局是有限的。无论因果机制如何, 本研究结果都提示: 用药依从性差、TCM的使用与频繁调整抗高血压药物有强关联性。此外, 由于缺少系统性检查结

表5. 频繁调整抗高血压药物的相关因素（单因素与多元logistic回归分析）

因素	b	OR（95% CI）	P值
单因素logistic回归分析（对照）			
男性（女性）	0.266	1.305（0.944，1.806）	0.108
年龄（岁）	-0.003	0.997（0.988，1.007）	0.574
种族（马来西亚人）			
中国人	-0.277	0.758（0.519，1.108）	0.152
印度人	-0.103	0.902（0.490，1.662）	0.741
其他	0.177	1.194（0.384，3.716）	0.760
随访违约记录（无）	0.103	1.108（0.649，1.892）	0.706
多机构随访次数	0.186	1.205（1.007，1.440）	0.041
CKD主要发病原因（肾小球肾炎）			
糖尿病	0.701	2.016（1.272，3.196）	0.003
高血压	0.352	1.422（0.806，2.510）	0.224
系统性红斑狼疮	0.705	2.024（1.137，3.604）	0.017
其他	0.364	1.439（0.741，2.796）	0.282
合并症数量	0.056	1.057（0.957，1.169）	0.275
肥胖（BMI>30 kg/m ² ）（无肥胖）	-0.375	0.687（0.422，1.118）	0.131
吸烟（不吸烟）	0.224	1.251（0.569，2.751）	0.578
使用传统药物/保健品（不使用）	0.669	1.951（1.109，3.435）	0.020
使用NSAID（不使用）	0.045	0.956（0.485，1.883）	0.896
用药依从性差（好）	0.551	1.735（1.219，2.470）	0.002
基线eGFR（mL/min/1.73 m ² /年）	-0.006	0.994（0.988，0.999）	0.018
研究期间eGFR变化（mL/min/1.73 m ² /年）	-0.035	0.966（0.948，0.983）	<0.001
白蛋白尿分级（A1）			
A2	0.774	2.168（1.327，3.542）	0.002
A3	0.955	2.600（1.696，3.984）	<0.001
多元logistic回归分析			
因素	b	校正OR（95% CI） ^a	P值
多机构随访次数	0.218	1.244（1.012，1.530）	0.038
使用传统药物/保健品（未使用）	0.722	2.058（1.058，4.001）	0.033
用药依从性差（好）	0.447	1.563（1.037，2.357）	0.033
研究期间eGFR变化	-0.030	0.970（0.951，0.990）	0.003
白蛋白尿分级（A1）			
A2	0.776	2.173（1.311，3.603）	0.003
A3	0.750	2.117（1.349，3.322）	0.001

BMI，体重指数；CKD，慢性肾脏病；CI，置信区间；eGFR，估算的肾小球滤过率；OR，比值比；SD，标准差
^a 采用多元logistic回归分析模型。由于共线性关系，未纳入血压控制不佳的患者^[36]。对其余预测因子的多重共线性和相互作用项进行了检查，未发现问题。采用Hosmer-Lemeshow检验（ $P=0.275$ ）、分类表（总体正确分类百分比=68.5%）和受试者工作特征（ROC）曲线下面积（67.2%，95% CI 62.4%–72.0%）来检验模型的拟合性。

果，以及易受患者回忆和访谈者个人偏见的影响，医生可能会低估患者用药依从性差的情况。由于本研究是回顾性研究，TCM和NSAID的使用也可能被低估。此外，宿主遗传因素在抗高血压药物剂量-反应关系中是一个尚未研究的潜在因素，需要在未来的研究中进行验证。

结论

CKD患者的药物管理的确是十分复杂的。鉴于高血压的药物治理是CKD管理的一个重要因素，本研究建议加强对需要初始调整抗高血压药物患者的监测。需要调整抗高血压药

物的患者可能在多个机构接受随访、使用TCM、用药依从性差、eGFR下降和有白蛋白尿，以上这些因素都可能最终进展为较差的CKD结局。

翻译：陈成群（郑州大学第一附属医院）

审译：林 阳（首都医科大学附属北京安贞医院）

Acknowledgements We would like to thank the Director General of Health Malaysia for his permission to publish this article.

Funding This study was funded by the Ministry of Higher Education, Malaysia, under the Fundamental Research Grant Scheme (FRGS/1/2019/SKK09/UKM/02/2).

附录1

见表6。

表6. 调整抗高血压药物后的用药变化（n=56）

后续调整原因	患者数量, n (%)	后续处置方法 (n)
低血压	7	停药 (4) 减小剂量 (2) 减小剂量, 随后停药 (1)
除低血压以外的其他不良反应	37	停药 (8) 用另一种抗高血压药物替代 (10) 增加新药 (9) 减小剂量 (1) 减小剂量, 随后停药 (1) 换回以前的药物 (6) ^a 给药剂量调整 (1) 增加非抗高血压药物的剂量 (1)
高钾血症 (n=6)		
葡萄糖耐受不良 (n=3)		
头晕 (n=7)		
头痛 (n=5)		
咳嗽 (n=3)		
尿酸平衡受损 (n=2)		
急性肾损伤 (n=3)		
脂质代谢紊乱 (n=1)		
心动过缓 (n=1)		
胸部不适 (n=2)		
心悸 (n=1)		
足部水肿 (n=2)		
不明原因的不耐受 (n=1)		
高血压控制不佳	11	停药后再服用 (4) 用另一种抗高血压药物替代 (6) 增加新药 (1)
次优药物组合	1	用另一种抗高血压药物替代 (1)

^a 5例患者随后被给予新的抗高血压药物

附录2

见表7。

表7. 抗高血压药物调整后其他药物调整的相关性

变量	相关系数	P值
抗糖尿病药物的调整	0.207	<0.001
外用药物的调整	0.051	0.188
抗血小板药物的调整	0.182	<0.001
降血脂类药物的调整	0.118	<0.001
对其他心血管药物的调整	0.170	<0.001
镇痛药的调整	0.066	0.090
胃肠道药物的调整	0.143	<0.001
抗痛风药物的调整	0.051	0.187
抗贫血药物的调整	0.164	<0.001
免疫抑制药物的调整	0.119	0.002
利尿剂的调整	0.246	<0.001
调节电解质平衡药物的调整	0.021	0.586
骨代谢调节药物的调整	0.143	<0.001
其他药物的调整	0.061	0.116

Conflicts of interest The authors have no conflicts of interest to declare.

参考文献

- Li PK, Garcia-Garcia G, Lui SF, Andreoli S, Fung WW, Hradsky A, et al. Kidney Health for Everyone, Everywhere-from prevention to detection and equitable access to care. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:367–74.
- Kadir TNITA, Islahudin F, Abdullah MZ, Ibrahim N, Bing PK. Assessing individual medication adherence among chronic kidney disease patients: a multi-centered study. *J Pharm Res Int*. 2019;31(4):1–11.
- Schmidt IM, Hübner S, Nadal J, Titze S, Schmid M, Bärthlein B, et al. Patterns of medication use and the burden of polypharmacy in patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease study. *Clin Kidney J*. 2019;12:663–72.
- Tangkiatkumjai M, Walker DM, Praditpornsilpa K, Boardman H. Association between medication adherence and clinical outcomes in patients with chronic kidney disease: a prospective cohort study. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21:504–12.
- Laville SM, Metzger M, Stengel B, Jacquelinet C, Combe C, Fouque D, et al. Evaluation of the adequacy of drug prescriptions in patients with chronic kidney disease: results from the CKD-REIN cohort. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84:2811–23.
- Ismail H, Abdul Manaf MR, Abdul Gafor AH, Mohamad Zaher ZM, Ibrahim AIN. Economic Burden of ESRD to the Malaysian Health Care System. *Kidney Int Rep*. 2019;4(9):1261–70.
- Whittaker CF, Miklich MA, Patel RS, Fink JC. Medication safety principles and practice in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:1738–46.
- Kolandaivelu K, Leiden BB, O’Gara PT, Bhatt DL. Non-adherence to cardiovascular medications. *Eur Heart J*. 2014;35:3267–76.
- Paterson C, Britten N. A narrative review shows the unvalidated use of self-report questionnaires for individual medication as outcome measures. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(10):967–73.
- Barber N. Patients’ problems with new medication for chronic conditions. *Qual Saf Health Care*. 2004;13(3):172–5.
- Ibrahim J, Hazzan AD, Mathew AT, Sakhiya V, Zhang M, Halinski C, et al. Medication discrepancies in late-stage chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2017;11:507–12.
- Alhawassi TM, Krass I, Pont LG. Antihypertensive-related adverse drug reactions among older hospitalized adults. *Int J Clin Pharm*. 2018;40:428–35.
- Sarafidis PA, Khosla N, Bakris GL. Antihypertensive therapy in the presence of proteinuria. *Am J Kidney Dis*. 2007;49:12–26.
- Griffin KA. Hypertensive kidney injury and the progression of chronic kidney disease. *Hypertension*. 2017;70:687–94.
- Corp IBM. IBM SPSS Statistics for Windows. 23rd ed. Armonk, NY: IBM Corp; 2015.
- Bujang MA, Sa’at N, Sidik T, Joo LC. Sample size guidelines for logistic regression from observational studies with large population: emphasis on the accuracy between statistics and parameters based on real life clinical data. *Malays J Med Sci*. 2018;25(4):122–30.
- World Health Organization. International Classification of Diseases and Related Problems. (ICD-10 Version:2019) [Internet]. Geneva (CH): World Health Organization. 2019. [cited 2020 Dec 15]. <https://icd.who.int/browse10/2019/en#L>.
- KDIGO WGC. KDIGO. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2012;2012(3):1–150.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2020. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 2019. ISBN:978-82-8406-046-0
- Iacobucci D, Posavac SS, Kardes FR, Schneider MJ, Popovich DL. Toward a more nuanced understanding of the statistical properties of a median split. *J Consum Psychol*. 2015;25:652–65.
- Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73:691–705.
- Schmitt KE, Edie CF, Laflam P, Simbartl LA, Thakar CV. Adherence to antihypertensive agents and blood pressure control in chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2010;32:541–8.
- Harrell Jr FE. Multivariable Modeling Strategies. Regression Modeling Strategies: With Applications to Linear Models, Logistic and Ordinal Regression, and Survival Analysis. Cham: Springer International Publishing; 2015. ISBN:978-3-319-19425-7.
- Hosmer DW J, Lemeshow S. Assessing the fit of the model. In: Hosmer DW J, Lemeshow S, editors. *Applied Logistic Regression*. Danvers: Wiley; 2000. p. 156–64. ISBN:0-471-35632-8.
- Department Of Statistics Malaysia. Current Population Estimates, Malaysia, 2018–2019 [Internet]. Kuala Lumpur (MY): Department Of Statistics Malaysia. 2019. [cited 2020 Dec 15]. <https://www.dosm.gov.my/v1/index.php?r=column/pdfPrev&id=aWJZRk4UEdKcUZpT2tVT090Snpzd09>.
- Chang AR, Löser M, Malhotra R, Appel LJ. Blood pressure goals in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14:161–9.
- Sino CGM, Stoffken R, Heerdink ER, Schuurmans MJ, Souverein PC, Egberts TACG. The association between prescription change frequency, chronic disease score and hospital admissions: a case control study. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2013;14(39).
- Islahudin F, Shahdan IA, Mohamad-Samuri S. Association between belief and attitude toward preference of complementary alternative medicine use. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:913–8.
- Dahl NV. Alternative Medicine and Nephrology Series Editor: Naomi V. Dahl: herbs and supplements in dialysis patients: panacea or poison? *Semin Dial*. 2001;14(3):186–92.
- Muhammad Yusuf A, Abdul Gafor AH, Shamsul AS. The use of complementary and alternative medicine among Malaysian Chronic Kidney Disease Patients. *Med Health*. 2019;14(2):219–34.
- Cedillo-Couvert EA, Ricardo AC, Chen J, Cohan J, Fischer MJ, Krousel-Wood M, et al. Self-reported medication adherence and CKD progression. *Kidney Int Rep*. 2018;3(3):645–51.
- Seng JJB, Tan JY, Yeam CT, Htay H, Foo WYM. Factors affecting medication adherence among pre-dialysis chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis of literature. *Int Urol Nephrol*. 2020;52:903–16.
- Ng YK, Shah NM, Loong LS, Pee LT, Hidzir SAM, Chong WW. Attitudes toward concordance and self-efficacy in decision making: a cross-sectional study on pharmacist-patient consultations. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:615–24.
- Pai AB, Boyd A, Depczynski J, Chavez IM, Khan N, Manley H. Reduced drug use and hospitalization rates in patients undergoing hemodialysis who received pharmaceutical care: a 2-year, randomized, controlled study. *Pharmacotherapy*. 2009;29:1433–40.
- Siti ZM, Tahir A, Farah AI, Fazlin SM, Sondi S, Azman AH, et al. Use of traditional and complementary medicine in Malaysia: a baseline study. *Complement Ther Med*. 2009;17(5–6):292–9.
- Midi H, Sarkar SK, Rana S. Collinearity diagnostics of binary logistic regression model. *J Interdiscip Math*. 2010;13:253–67.

Publisher’s Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



缺血性脑卒中患者的药学服务计划：一项随机对照试验

Jianxin Wang¹ · Jing Wang¹ · Shuocheng Qiu² · Chunhua Zhou¹ · Hongnan Zhang¹ · Qianchen Li² · Shusen Sun³

Received: 21 October 2020 / Accepted: 22 April 2021 / Published online: 28 April 2021
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG 2021

摘要

背景：有效的二级预防是减少脑卒中复发的关键。**目的：**该平行随机对照研究旨在评估药学服务计划对脑卒中后护理中危险因素控制（血压、血糖、血脂和用药依从性）和再入院的影响。**地点：**中国河北医科大学第一医院。**方法：**选择缺血性脑卒中患者为研究对象。出院时，患者被随机分配到对照组（CG，无药学服务）或干预组（IG，每月药学服务随访6个月）。干预措施旨在通过教育和咨询提高用药依从性和改善危险因素控制。评估并比较两组患者的用药依从性和危险因素的实验室替代指标。**主要结局指标：**血压、血糖、血脂和用药依从性。**结果：**184例缺血性脑卒中患者被随机分为IG组（84例）与CG组（82例）。两组在人口统计学和临床特征方面的差异无统计学意义（ $P>0.05$ ）。与CG组相比，在6个月的随访中，IG组的抗高血压药物用药依从率（92.86% vs 78.57%， $P=0.031$ ）、抗糖尿病药物用药依从率（91.67% vs 69.7%， $P=0.02$ ）和抗高脂药物用药依从率（77.38% vs 60.98%， $P=0.022$ ）显著增加。与CG组相比，IG组更多的患者达到糖化血红蛋白A1c（87.88% vs 52.78%， $P=0.038$ ）和低密度脂蛋白C（66.67% vs 48.78%， $P=0.02$ ）的危险因素目标替代控制指标。IG组再入院人数明显少于CG组（7.14% vs 18.3%， $P=0.03$ ）。**结论：**药学服务可改善缺血性脑卒中患者卒中后复发二级预防的危险因素控制。

关键词：中国 · 缺血性脑卒中 · 药师 · 二级预防

对实践的影响

- 药师主导的随访干预可控制缺血性脑卒中患者的危险因素，并改善用药依从性。
- 为缺血性脑卒中患者开发的药学服务计划可以对中国公共卫生体系提供的医疗服务质量产生积极影响。

First author: Jianxin Wang.

✉ Chunhua Zhou
zhouchunhua80@126.com

¹ Department of Pharmacy, The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, Hebei, China

² School of Pharmacy, Hebei Medical University, Hebei, Shijiazhuang 050011, Hebei, China

³ College of Pharmacy and Health Sciences, Western New England University, Springfield, MA 01119, USA

引言

根据全球疾病负担（Global Burden of Disease, GBD）

2016脑卒中终生风险合作组织的数据显示，全球人口老龄化和与高龄相关的累积性危险因素导致脑卒中终生风险增加，从1990年的22.8%上升到2016年的24.9%^[1]。目前，脑卒中是全球第二大死因，也是中国的第一大死因^[2]。一项全国性的社区研究（Ness-China）表明，缺血性脑卒中约占中国所有脑卒中病例的70%^[3]。同时，脑卒中的复发率仍然很高。一项关于中国人群首次缺血性脑卒中后复发时间的研究表明，1年的累计复发风险为11.51%，2年内为16.76%，3年内为20.07%^[4]。

高血压、血脂异常、糖尿病、吸烟、饮酒、空气污染、低水果蔬菜饮食和高钠摄入是中国脑卒中最常见和可改变的危险因素^[2]。缺血性脑卒中的一级预防包括生活方式的改变和饮食、危险因素（高血压、糖尿病、血脂紊乱）的治疗、血管高风险患者的抗血小板治疗以及房颤患者的抗凝治疗^[1]。二级预防是指对已发生脑卒中的患者进行治疗。大部分脑卒中患者发作后在医院启动二级预防药物治疗，但仅不到一半的患者在脑卒中1年后仍维持二级预防药物治疗^[5]。阻碍这种长期治疗的主要原因之一是患者和医生缺乏需要长期使用预防性药物的意识^[6]。控制可改变的危险因素（尤其是高血压、高脂血症和高血糖）以及提高用药依从性对于减少脑血管疾病的发生或复发至关重要^[1,2]。

《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2014》提出了以下控制危险因素的药物治疗：（1）降压治疗，当收缩压 ≥ 140 mmHg或舒张压 ≥ 90 mmHg时，应给予降压治疗；（2）他汀类药物治疗，无论患者是否患有动脉粥样硬化性心血管疾病（atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD），均应开始治疗；（3）糖尿病患者应进行个体化抗糖尿病药物治疗。该指南建议目标血压（blood pressure, BP）应 $< 140/90$ mmHg、低密度脂蛋白-C（low-density lipoprotein-C, LDL-C） ≤ 1.8 mmol/L（70 mg/dL）以及血红蛋白A1c（hemoglobin A1c, HbA1c） $\leq 7\%$ ^[7]。

尽管一项纳入大量研究的系统综述和荟萃分析表明，药师参与降低心血管风险和抗凝治疗可改善脑卒中的结局^[8]，但很少有文献概述药师参与脑卒中二级预防的情况。描述药师在管理脑卒中后患者方面存在潜在影响^[9–11]的报告是有限的。加拿大的一项研究（为期6个月的随机对照试验）纳入了

收缩压或血脂水平高于指南目标的轻度脑卒中成人患者，该研究表明，与护士主导的病例管理相比，药师主导的积极病例管理在6个月时显著改善了危险因素控制，分别为43.4%和30.9%（ $P=0.03$ ）^[9]。台湾的一项研究（为期6个月的平均分配分层随机研究）评估了药师干预对门诊缺血性脑卒中患者可改变危险因素的控制效果。研究表明，药师干预与改善血压控制有关（83% vs 40%， $P=0.00$ ），但与血脂（40% vs 27%， $P=0.16$ ）和血糖控制（35% vs 46%， $P=0.40$ ）无关^[10]。一项为期4个月的回顾性队列研究评估了一家美国机构的药师在减少脑卒中或短暂性脑缺血发作（transient ischemic attack, TIA）患者的可变危险因素方面的作用。这项研究证明，转诊到药师运营的脑卒中预防诊所（stroke prevention clinic, SPC）的患者的可变危险因素得到了改善，包括BP、LDL、HbA1c和吸烟状况。SPC组因脑卒中/TIA、心肌梗死（myocardial infarction, MI）、新发或偶发外周动脉疾病（peripheral artery disease, PAD）再入院的主要复合终点显著低于对照组（9.3% vs 11.2%， $P=0.013$ ）。然而，因脑卒中（7.0% vs 11.1%， $P=0.125$ ）、MI（2.3% vs 4.0%， $P=0.296$ ）和PAD（0.4% vs 2.0%， $P=0.098$ ）而再入院的人数没有显著差异^[11]。关于在患者首次脑卒中后，药学服务计划对于改善危险因素控制、提高用药依从性和减少患者脑卒中再入院的影响，还需要进一步的研究。

2019年5月，我们在中国河北医科大学第一医院开展了脑卒中药学服务计划。该医院是一家拥有2000张床位的学术性三级医院，也是中国国家卫生健康委员会脑卒中筛查和预防中心之一。在该计划实施之前，患者的护理和随访由医生负责，药学服务并未参与其中。脑卒中后患者也只被安排了一次常规的门诊随访。启动药学服务计划后，由专职临床药师参与脑卒中护理，包括院内干预和出院后随访。我们假设该脑卒中计划可以实现改善患者可改变的危险因素（BP、LDL、HbA1c）的目标及提高用药依从性。风险控制的改善可能会减少再入院人数。本文阐述了我们的发现。

研究目的

本研究旨在评估药学服务对缺血性脑卒中患者危险因素

控制（用药依从性、血压、血糖、血脂）的影响。此外，还评估了药学服务对再入院的影响。

伦理审批

这项研究得到了医院伦理委员会的批准（20190415号）。所有参与的患者均提供书面知情同意书。

方法

设计、地点和研究受试者

本研究于2019年6月至9月在中国河北省省会石家庄河北医科大学第一医院进行，是一项为期6个月的平行研究。考虑到一项队列研究显示中国患者首次脑卒中1年后的复发率为11.5%^[4]、药师的人员配备以及研究持续时间较长可能有患者随访缺失，本研究持续时间设定为6个月。该研究方案已在中国临床试验注册中心（ChiCTR2100043111）注册。

纳入诊断为缺血性脑卒中并在医院神经内科住院的患者。纳入标准：（1）年龄 ≥ 18 岁；（2）根据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》^[12]，主要诊断为缺血性脑卒中；（3）根据相关高血压和糖尿病指南^[13,14]，次要诊断为高血压和（或）糖尿病；（4）居住在石家庄市区内，便于随访。排除标准：（1）怀孕或正在哺乳；（2）因严重心力衰竭、呼吸衰竭、肾功能衰竭、肝功能不全或恶性肿瘤等原因无法完成预期的6个月随访；（3）患有认知障碍、沟通障碍，或随访期间无法电话交流或通过社交媒体平台沟通，或无法亲自到门诊就诊。

干预和控制条件

所有患者均在住院期间接受了临床药师的药学服务。药学服务包括参加多学科护理小组查房、审核处方、监测药物治疗的有效性和安全性、向医生和护士提供药物信息以及向患者和家属提供药物咨询。出院时，应用Excel®公式产生随机数字，将知情同意的患者随机分为对照组（control group，CG，常规护理而无药学服务随访）或干预组（intervention group，IG，进行药学服务随访）。

提供住院护理的同一名药师对患者进行随访。IG患者接受了7次药学咨询：出院时（约30分钟）、1个月的门诊随访（需医生跟踪评估）、4次电话或微信®（中国最著名的社交网络平台）随访（约20分钟）和6个月的门诊随访（评估研究参数）。出院药学教育侧重于药物治疗管理（medication therapy management, MTM）、疾病状态管理和生活方式教育，以对缺血性脑卒中进行二级预防。MTM咨询包括药物名称、适应证、剂量、给药方案、给药持续时间、预期治疗效果、药物治疗的益处、潜在的药物不良事件（adverse drug events, ADE）以及如果患者发生ADE该如何应对。疾病状态管理教育包括血压和血糖的自我监测以及用药依从性的重要性。

CG组接受常规护理，没有临床药师参与。常规护理定义为参加为期1个月的出院后医生门诊随访（IG组也需要）。IG组和CG组的患者均可以要求临时的医生门诊以满足医疗需求。出院6个月后，IG和CG患者均需返回医院评估其危险因素控制情况和用药依从性。

所有基线和6个月的数据收集和评估均由未参与药物服务干预的临床药师完成。两名药师均完成了国家卫生健康委员会认证的临床药师标准化培训，并具有十余年的医院工作经验。该两名药师已接受关于研究方案、标准化数据收集工具和患者访谈指南的培训。开发并使用了核对表和文件工具以确保药师始终如一地遵循干预方案，并在随访期间记录患者所需的干预措施。在研究期间，患者每30天在医院门诊药房补慢性病药物一次。补药时，配药药师可根据患者的要求提供药物咨询。然而，本研究中的患者并未与药师有所交流。

评估危险因素控制（替代指标）和再入院

主要结局为评估两组患者达到可变危险因素目标替代指标的程度和用药依从性。目标替代指标为BP $< 140/90$ mmHg、LDL-C < 1.8 mmol/L（70 mg/dL）以及HbA1c $\leq 7\%$ 。本研究使用用药依从性报告量表（medication adherence report scale, MARS-5）来评估患者的用药依从性报告。MARS-5已在高血压、哮喘和糖尿病等慢性疾病患者中得到验证^[15]。该量表可

免费使用。对患者以下五种不同的服药行为发生频率进行评分：（1）我忘记服药；（2）我改变了药物剂量；（3）我停止服药一段时间；（4）我决定漏服一个剂量；（5）我服用了低于指示的剂量。每个项目的得分采用五分制（5=从不，4=很少，3=有时，2=经常，1=非常经常），得分越高表明依从性越高。MARS-5的总分在5分至25分之间。依从性患者被定义为评分=25，非依从性患者被定义为评分<25^[15]。分别评估两组中各药物类别（抗血小板、抗高血压、抗糖尿病、抗高血脂药物）的用药依从性，并进行组间比较。在入院和6个月的门诊随访时评估依从性。

次要结局是评估药学服务计划中的再入院。再入院指任何事件导致的住院，包括卒中中复发或危险因素控制不佳。计算并比较两组间的再入院率。

数据收集

患者的人口统计数据和临床数据来自医疗记录和患者访谈。考虑的变量是年龄、性别、受教育程度（≤9年或>9年）、吸烟状况（当前吸烟或不吸烟）、饮酒（当前每日饮酒量）、支付方式（保险，自费）、家庭支持（与家人同住）、是否存在高血压和糖尿病以及服用药物的数量。生化数据包括HbA1c、空腹血糖和LDL-C。所有血液检查均在本院实验室完成。

统计学分析

数据使用Excel®程序进行双录入。统计学分析采用SPSS 22（Chicago, USA）。连续变量以平均值及标准差（standard deviations, SDs）表示。分类变量以频数及百分比表示。采用Mann-Whitney *U*、Pearson卡方检验、独立样本*t*检验和连续校正卡方检验进行组间比较（详情见表）。*P*值<0.05被认为具有统计学意义。采用符合方案分析对试验数据进行分析。

结果

受试者

共纳入184例符合纳入和排除标准的患者。所有患者被随

机分为IG组和CG组，每组92例。其中，IG组92例受试者中有84例完成研究（6人失去联系，2人死亡），CG组92例受试者中有82例（9人失去联系，1人死亡）完成研究。入组患者的平均年龄为60岁，其中50.6%（84/166）为男性。共有67.5%（112/166）的患者患有高血压（IG组中56例，CG组中56例），41.6%（69/166）患有糖尿病（IG组中36例，CG组中33例），48.8%（81/166）同时患有高血压和糖尿病。比较IG组与CG组患者的年龄、性别、教育、吸烟状况、饮酒、支付方式、家庭支持、高血压或糖尿病、处方药、基线BP、HbA1c、LDL-C值（表1）。

药学服务对主要结局的影响：危险因素控制和用药依从性

入院时两组的抗血小板药物、抗高血压药物及抗糖尿病药物的用药依从性无显著差异。两组间抗高血脂药物的依从性有显著差异。6个月出院随访时，除抗血小板药物外，IG组抗高血压药物（92.86% vs 78.57%，*P*=0.031）、抗糖尿病药物（91.67% vs 69.70%，*P*=0.02）和抗高血脂药物（77.38% vs 60.98%，*P*=0.022）（表2）依从率均显著高于CG组。

出院6个月时，在112例高血压患者中，两组间达到BP目标的患者数量差异无统计学意义（89.29% vs 76.79%，*P*=0.078）。69例糖尿病患者中，与CG组相比，IG组中达到HbA1c目标的患者更多（80.56% vs 52.78%，*P*=0.038）。通过LDL-C评估所有患者血脂管理的充分性，与CG组相比，IG组中达到LDL-C目标的患者更多（66.67% vs 48.78%，*P*=0.02）（表3）。

药学服务对再入院次要结局的影响

与CG组相比，IG组的总再入院率具有统计学意义（6，7.14% vs 15，18.3%，*P*=0.03）。如表4所示，复发性卒中是两组患者再入院的主要原因。虽然两组患者因危险因素控制不佳或卒中中复发而再入院的差异无统计学意义，但在IG组中再入院的患者较少。在IG组中，1例患者因骨折住院，1例患者因肺炎住院。在CG组中，1例患者因胃炎住院，1例患者因青光眼手术住院。

表1. 患者基线人口统计学和临床特征 (n=166)

人口统计学/临床特征	干预组 (n=84)	对照组 (n=82)	P值
年龄, 平均值±SD, 岁	60.54 ± 9.30	60.83 ± 10.95	0.55 ^a
男性/女性, n	45/39	39/43	0.44 ^b
受教育年限 (≤9/>9), n	48/36	43/39	0.54 ^b
当前吸烟者/不吸烟者, n	26/58	20/62	0.34 ^b
喝酒/不喝酒, n	16/68	14/68	0.74 ^b
支付方式 (医疗保险/自付), n	37/47	40/42	0.54 ^b
家庭支持 (是/否), n	77/7	75/7	0.96 ^b
高血压患者数量, n (%)	56 (66.67)	56 (68.29)	0.82 ^b
糖尿病患者数量, n (%)	36 (42.86)	33 (40.24)	0.73 ^b
每位患者的用药数量, 平均值±SD	3.77 ± 0.60	3.79 ± 0.58	0.90 ^a
舒张压, mmHg	106.02 ± 9.66	105.20 ± 9.42	0.65 ^a
收缩压, mmHg	166.20 ± 18.13	165.70 ± 13.78	0.66 ^a
糖化血红蛋白, %	8.28 ± 1.38	8.42 ± 1.68	0.85 ^a
低密度脂蛋白胆固醇, mmol/L	2.94 ± 0.81	2.99 ± 0.76	0.67 ^c

吸烟指当前吸烟者。饮酒指目前饮用任何酒精饮品的人。自付指没有保险覆盖的自付费用。家庭支持指与家人一起生活
SD, 标准差

$P < 0.05$, 有统计学意义

^a Mann-Whitney U检验

^b Pearson卡方检验

^c 独立样本t检验

表2. 干预组与对照组用药依从率比较 (n=166)

药物	基线 (入院时), n (%)			统计学方法	出院6个月时, n (%)			统计学方法
	干预组 (84)	对照组 (82)	P值		干预组 (84)	对照组 (82)	P值	
抗血小板药物	82/84 (97.62)	80/82 (97.56)	1.000	连续校正卡方检验	81/84 (96.43)	78/82 (96.12)	0.974	连续校正卡方检验
抗高血压药物 ^a	53/56 (94.64)	50/56 (89.29)	0.487	连续校正卡方检验	52/56 (92.86)	44/56 (78.57)	0.031	Pearson卡方检验
抗糖尿病药物 ^b	33/36 (91.67)	27/33 (81.82)	0.392	连续校正卡方检验	33/36 (91.67)	23/33 (69.7)	0.02	Pearson卡方检验
抗高血脂药物	68/84 (80.95)	54/82 (65.85)	0.028	Pearson卡方检验	65/84 (77.38)	50/82 (60.98)	0.022	Pearson卡方检验

用药依从率指患者达到药物依从性报告量表 (MARS-5) 25分的依从性阈值的百分比

$P < 0.05$, 有统计学意义

^a 高血压患者人数: 干预组56人, 对照组56人

^b 糖尿病患者人数: 干预组36人, 对照组33人

讨论

我们的研究表明, 药学服务计划对缺血性脑卒中患者出院后的危险因素控制产生积极影响, 并减少整体再入院率。据我们所知, 这是中国大陆的第一项随机对照研究, 也是为数不多的关于药学服务计划对缺血性脑卒中患者影响的研究

之一。这些积极的结果是通过提供以患者为中心的方法和后续教育策略来实现的。除BP外, 与CG组相比, IG组患者的血糖和血脂水平均有所改善, 更多患者达到HbA1c和LDL-C目标。另外两项研究也证明了以药学为主导的干预措施对危险因素控制的影响。加拿大一项为期6个月的前瞻性随机对照试验 (279例患者) 显示, 在近期发生轻度缺血性脑卒中或

表3. 两组中达到目标替代指标患者的特征 (n=166)

危险因素替代指标	入院时			统计学方法	出院6个月时			统计学方法
	干预组	对照组	P值		干预组	对照组	P值	
BP								
达到BP目标					50/56（ 89.29 ）	43/56（ 76.79 ）	0.078	Pearson卡方检验
<140/90 mmHg的								
患者人数，n（ % ）								
收缩压（ mmHg ）	166.20±18.13	165.70±13.78	0.662	Mann-Whitney U	131.44±9.23	133.46±11.05	0.292	独立样本t检验
舒张压（ mmHg ）	106.02±9.66	105.20±9.43	0.653	Mann-Whitney U	83.43±8.49	85.02±8.53	0.264	Mann-Whitney U
HbA1c								
达到HbA1c目标					29/36（ 80.56 ）	19/33（ 52.78 ）	0.038	Pearson卡方检验
≤7%的								
患者人数，n（ % ）								
值（ % ）	8.28±1.38	8.42±1.68	0.852	Mann-Whitney U	6.60±0.62	7.17±0.96	0.002	Mann-Whitney U
LDL -C								
达到LDL-C目标					56/84（ 66.67 ）	40/82（ 48.78 ）	0.020	Pearson卡方检验
<1.8 mmol/L的								
患者人数，n（ % ）								
值（ mmol/L ）	2.94±0.81	2.99±0.76	0.669	独立样本t检验	1.88±0.44	2.00±0.49	0.032	Mann-Whitney U

BP, 血压; HbA1c, 血红蛋白 A1c; LDL-C, 低密度脂蛋白胆固醇
P<0.05具有统计学意义

表4. 两组出院6个月时再入院率比较 (n=166)

再入院原因	干预组 (n=84)	对照组 (n=82)	<i>P</i> 值	统计学方法
复发性脑卒中, n (%)	3 (3.57)	8 (9.76)	0.11	Pearson卡方检验
危险因素控制不佳, n (%)	1 (1.19)	5 (6.10)	0.20	连续校正卡方检验
其他, n (%)	2 (2.38)	2 (2.44)	1.00	连续校正卡方检验
总计, n (%)	6 (7.14)	15 (18.30)	0.03	Pearson卡方检验

复发性脑卒中指一种新的符合脑卒中标准定义的神经功能缺损, 发生在神经功能改善或稳定至少持续24小时后。危险因素控制不佳指未达到目标替代指标 (BP<140/90 mmHg, LDL-C<70 mg/dL, HbA1c≤7%)。其他指非脑卒中相关入院
P<0.05 具有统计学意义

TIA的患者中, 与以护士主导的病例管理相比, 由药师主导的病例管理可实现达到收缩压和LDL-C目标的患者百分比有12.5%的绝对提高 (*P*=0.03)^[9]。来自台湾的一项为期6个月的平均分配分层随机研究 (160例患者) 显示, 通过药师提供的反复教育, 明显更多的缺血性脑卒中患者达到目标BP (83% vs 43%, *P*=0.00)。血脂 (40% vs 27%, *P*=0.16) 和葡萄糖 (46% vs 35%, *P*=0.40) 指标未出现显著差异^[10]。近期美国一项为期4个月的回顾性队列研究 (455例患者) 显示, 由药师负责的SPC中, BP、LDL-C、HbA1和吸烟状况的危险因素控制显著改善^[11]。本研究和上述研究对关于临床药师在

管理高血压、糖尿病和心力衰竭等慢性疾病中的作用扩充了证据^[16-18]。

IG组患者对抗高血压、抗糖尿病和抗高血脂药物的用药依从性与CG组相比, 差异具有统计学意义。服用这些药物是为了控制脑卒中复发的危险因素。针对脑卒中危险因素的药物已显示出良好的疗效, 但依从性欠佳, 约三分之一的脑卒中幸存者被认为不依从^[19]。我们的研究表明, 通过反复的药学随访, 可以改善脑卒中幸存患者的用药依从性。正如本研究所观察到的, 依从性的改善可能有助于更好地控制继发性脑卒中的危险因素。一项对观察性研究的系统综述确定了脑

卒中幸存者用药依从性的心理决定因素。该研究发现,负面情绪(“情绪”领域)如焦虑和对药物的担忧(“关于后果的信念”领域)与依从性降低有关。相反,依从性增加与更好的药物知识(“知识”领域)和更强的药物必要性信念(“关于后果的信念”领域)相关^[20]。未来的药学服务干预研究可能会评估这些因素对依从性的影响。

未控制的高血压、糖尿病、血脂异常和用药依从性是脑卒中复发的公认危险因素。在本研究中,与CG组相比,药学服务计划减少了IG组的总体再入院率。这种差异相当于相对风险降低60.98%,绝对风险降低11.16%,以及需治疗人数9人。然而,本研究未能观察到该计划对因脑卒中复发、危险因素控制和其他原因引起的患者再入院的影响。我们的结果与美国进行的回顾性研究相似,在美国的研究中,药学干预仅影响再入院的总体结局(脑卒中/TIA、MI、新发或偶发PAD)^[11]。方法论问题或许可以解释这些发现。这两项研究都纳入了初始脑卒中/TIA的患者。我们的研究仅随访患者六个月,而美国的研究是回顾性队列设计,分析数据为4个月。

我们的研究有两个优势:(1)该研究是一项随机对照设计;(2)对危险因素控制和再入院的替代指标进行了评估。然而,本研究存在以下局限性:(1)未对目标结局的预测因素进行控制,且未评估ASCVD危险因素;(2)样本量小,随访时间为六个月;(3)未进行功效分析;因此,该研究可能不足以检测研究组之间的终点差异;(4)我们没有收集患者出院时所接受的新药物/药物类别,以及出院药物与住院前接受的药物之间的关系;(5)对用药依从性的评估依赖于患者的自我报告。未来的研究设计应考虑这些局限性和优势。

我们的研究表明,让药师加入到脑卒中后护理中并对患者进行定期随访,可以改善对脑卒中复发危险因素的控制。由于临床药师与医生在疾病管理方面有着密切的合作^[21],因此该模式也适用于中国其他医院。我们的研究结果为不断增加的关于临床药师主导的干预措施的影响的证据增加了价值,并支持医疗机构临床药学实践的进一步发展。与以往的许多研究类似,本研究没有临床药师培训成本和药师提供

干预的人工成本等经济因素。需要进行成本-效果或成本-效益分析,以评估临床药师干预对卫生支出的影响。任何积极的经济效益和临床结局都可以证明药师的专业培训以及在中国医院纳入和扩大临床药学服务是合理的。

结论

药学服务计划可改善脑卒中后患者的用药依从性和对脑卒中复发的二级预防至关重要的危险因素。

翻译:阮君山(福建省立医院)

审译:伍俊妍,王扶桑(中山大学孙逸仙纪念医院)

Acknowledgements The authors would like to thank the medical staff and patients who contributed to this research.

Funding The study was supported by grants from the Hebei Provincial Key on Minsheng Technology Special Project (No. 20377763D).

Conflicts of interest The authors have no conflict of interest concerning this study.

参考文献

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics- 2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139–596.
2. Wu S, Wu B, Liu M, Chen Z, Wang W, Anderson CS, et al. Stroke in China: advances and challenges in epidemiology, prevention, and management. *Lancet Neurol*. 2019;18(4):394–405.
3. Wang W, Jiang B, Sun H, Ru X, Sun D, Wang L, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480687 adults. *Circulation*. 2017;135(8):759–71.
4. Zhang J, Zhu P, Liu B, Yao Q, Yan K, Zheng Q, et al. Time to recurrence after first-ever ischemic stroke within 3 years and its risk factors in Chinese population: a prospective cohort study. *BMJ Open*. 2019;9(12):e032087.

5. Tan Y, Pan Y, Liu L, Wang Y, Zhao X, Wang Y. One-year outcomes and secondary prevention in patients after acute minor stroke: results from the China National Stroke Registry. *Neurol Res.* 2017;39:484–91.
6. Chen Y, Li L, Zhang Q, Clarke R, Chen J, Guo Y, et al. Use of drug treatment for secondary prevention of cardiovascular disease in urban and rural communities of China: China Kadoorie Biobank Study of 0.5 million people. *Int J Cardiol.* 2014;172(1):88–95.
7. Wang Y, Liu M, Pu C. 2014 Chinese guidelines for secondary prevention of ischemic stroke and transient ischemic attack. *Int J Stroke.* 2017;12(3):302–20.
8. Santshi V, Chiolerio A, Burnand B, Colosimo AL, Paradis G. Impact of pharmacist care in the management of cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med.* 2011;171(16):1441–53.
9. Mcalister FA, Majumdar SR, Padwal RS, Fradette M, Thompson A, Buck B. Case management for blood pressure and lipid level control after minor stroke: PREVENTION randomized controlled trial. *CMAJ.* 2014;186(8):577–84.
10. Chiu C, Wu S, Lee P, Huang Y, Tan T, Chang K. Control of modifiable risk factors in ischemic stroke outpatients by pharmacist intervention: an equal allocation stratified randomized study. *J Clin Pharm Ther.* 2008;33(5):529–35.
11. Andres J, Staton-Ameisen O, Walton S, Ruchalski C. Pharmacists' impact on secondary stroke prevention. *J Pharm Pract.* 2019;32(5):503–8.
12. Liu L, Chen W, Zhou H, Duan W, Li S, Huo X, et al. Chinese Stroke Association guidelines for clinical management of cerebrovascular disorders: executive summary and 2019 update of clinical management of ischaemic cerebrovascular diseases. *Stroke Vasc Neurol.* 2020;5(2):159–76.
13. Writing Group of the 2018 Chinese Guidelines for the Management of Hypertension. Chinese guidelines for prevention and treatment of hypertension—a report of the Revision Committee of Chinese Guidelines for Prevention and Treatment of Hypertension. *J Geriatr Cardiol.* 2018;2019(16):182–245.
14. Chinese Diabetes Society. Guidelines for the prevention and treatment of type 2 diabetes in China (2017 Edition). *Chin J Diabetes.* 2018; 10:4–67.
15. Chan AHY, Horne R, Hankins M, Chisari C. The medication adherence report scale: a measurement tool for eliciting patients' reports of nonadherence. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(7):1281–8.
16. Skinner JS, Poe B, Hopper R, Boyer A, Wilkins CH. Assessing the effectiveness of pharmacist-directed medication therapy management in improving diabetes outcomes in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes Edu.* 2015;41(4):387–95.
17. Carter BL, Coffey CS, Arderit G, Uribe L, Ecklund D, James P, et al. Cluster randomized trial of a physician/pharmacist collaborative model to improve blood pressure control. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2015;8(3):418–23.
18. Greer N, Bolduc J, Geurkink E, Koeller E, Rector T, Olson K, et al. Pharmacist led chronic disease management: a systematic review of effectiveness and harms compared with usual care. *Ann Intern Med.* 2016;165:30–40.
19. Al Shaikh S, Quinn T, Dunn W, Walters M, Dawson J. Predictive factors of non-adherence to secondary preventative medication after stroke or transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analyses. *Eur Stroke J.* 2016;1(2):65–75.
20. Crayton E, Fahey M, Ashworth M, Besser SJ, Weinman J. Psychological determinants of medication adherence in stroke survivors: a systematic review of observational studies. *Ann Behav Med.* 2017;51(6):833–45.
21. Qin S, Zhang X, Fu Y, Nie X, Liu J, Shi L, et al. The impact of the clinical pharmacist-led interventions in China: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pharm.* 2020;42(2):366–77.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



长期使用抗生素相关的非呼吸机相关HAP的重复感染

Ying Xian Tan¹ · Gah Wai Wong¹ · Ying Huan Tan²

Received: 26 August 2020 / Accepted: 7 May 2021 / Published online: 29 May 2021
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG 2021

摘要

背景：非呼吸机相关性医院获得性肺炎是大量抗生素使用的主要原因，并与高耐药率的产生相关。然而，抗生素治疗的最佳持续时间，特别是治疗非发酵革兰阴性杆菌的持续时间并不确定。**目的：**对短期（5~7天）与长期（10~14天）疗程抗生素治疗非呼吸机相关性医院获得性肺炎的情况进行比较。**方法：**回顾性收集2017年1月至2018年12月在马来西亚一家三级医院完成治疗的患者数据。回归分析确定与临床结局独立相关的变量。主要结局指标是衡量短期和长期疗程之间的临床缓解、重复感染、30天和90天全因死亡率。**结果：**在纳入本次研究的167例患者中，112例患者接受短期抗生素治疗，另外55例患者接受长期抗生素治疗。短期或长期治疗组的临床缓解率均未明显提高。短期治疗组的平均无抗生素天数显著更多（ 21.9 ± 3.5 vs. 15.1 ± 6.2 天， $P < 0.001$ ）。与短期治疗组相比，长期治疗组的重复感染率明显增高（6.3% vs. 18.2%， $P = 0.027$ ）。对于非发酵革兰阴性杆菌引起的非呼吸机相关性医院获得性肺炎，长期治疗组的重复感染率更高（35.7% vs. 15.4%， $P = 0.385$ ），而短期治疗组的30天死亡率更高（38.5% vs. 14.3%， $P = 0.209$ ）。非发酵革兰氏阴性杆菌会导致更高的重复感染率（ $P = 0.010$ ）。**结论：**我们发现长期抗菌治疗并没有带来临床缓解和全因死亡率降低的临床获益。在长期抗生素治疗中，重复感染更为频繁，且多为非发酵革兰氏阴性杆菌感染。

关键词：抗生素持续时间 · 抗生素耐药性 · 非呼吸机相关性医院获得性肺炎 · 重复感染

缩写

AOR	自担风险	COAD	慢性阻塞性气道疾病
APACHE II	急性生理和慢性健康评估 II	CPIS	临床肺部感染评分
CHF	充血性心力衰竭	CRP	C反应蛋白
		DM	糖尿病
		ESRF	终末期肾功能衰竭
		GOLD	全球慢性阻塞性肺病倡议
		HAP	医院获得性肺炎
		IV	静脉内
		MRSA	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌
		MSSA	甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌

✉ Ying Xian Tan
yingxian1122@gmail.com

¹ Department of Pharmacy, Hospital Sultan Haji Ahmad Shah, Ministry of Health, Pahang, Malaysia

² Department of Genito-Urinary & HIV Medicine, Barts Health NHS Trust, Royal London Hospital, London, UK

NF-GNB	非发酵革兰阴性杆菌
NV-HAP	非呼吸机相关性医院获得性肺炎
SOFA	序贯器官衰竭评估
VAP	呼吸机相关性肺炎

对实践的影响

- 采用短期抗生素治疗以减少NV-HAP的重复感染
- 慢性阻塞性气道疾病和终末期肾功能衰竭似乎是NV-HAP死亡率的潜在预测因素

引言

医院获得性肺炎（Hospital-acquired pneumonia, HAP）是住院患者死亡的主要原因之一，占有所有医院获得性感染的15%~23%^[1]。超过50%的医院获得性感染相关死亡是由HAP导致的^[2]。现有数据显示，HAP使每例患者的住院时间平均增加了7~9天，成本增加超过40,000美元/人^[3]。HAP有两个亚组，包括非呼吸机HAP（non-ventilator HAP, NV-HAP）和呼吸机相关性肺炎（ventilator-associated pneumonia, VAP）。尽管NV-HAP和VAP都会造成极大的临床和经济负担，但大多数已发表的文献主要关注VAP^[4]。最近的一项研究表明，NV-HAP更为常见，其死亡率与VAP相当，但导致的总体经济负担更大^[5]。

大多数文章表明，与长期治疗相比，短期治疗并不会增加不良临床结局的风险，还可能会减少耐药菌的出现^[6-8]。Chastre等人的研究^[6]比较了VAP患者接受抗生素治疗8天和15天的结果，发现除了非发酵革兰氏阴性杆菌（non-fermenting gram-negative bacilli, NF-GNB）感染之外，两组在死亡率和继发感染方面没有差异。但Chastre等人^[6]的结论表明，8日疗法能够安全用于所有VAP患者，包括NF-GNB感染者。同样，Pugh等人的研究发现，与长期抗生素治疗（10~15天）相比，短期、固定疗程（7天或8天）的抗生素治疗似乎不会增加不良临床结局的风险，并且可能会减少NF-GNB感染的VAP患者的耐药率。然而，对于NF-GNB感染引起的VAP患

者，短期治疗的复发风险似乎更高^[7]。

研究目的

由于缺乏比较NV-HAP患者短期和长期抗生素治疗的研究，临床医生经常采用VAP的证据来治疗NV-HAP的患者。本研究旨在比较NV-HAP患者短期和长期抗生素治疗的结果。这些数据对于降低NV-HAP抗生素治疗成本以及限制抗生素耐药性的传播非常有价值。

伦理获批

这项研究是遵循赫尔辛基宣言的原则进行的，并在国家医学研究登记处注册。经马来西亚医学研究伦理委员会 [KKM/NIHSEC/P19-1390(5)] 批准。

方法

研究设计和组织

这项回顾性队列研究的样本选自2017年1月1日至2018年12月31日期间在马来西亚一家三级医院收治的HAP患者（图

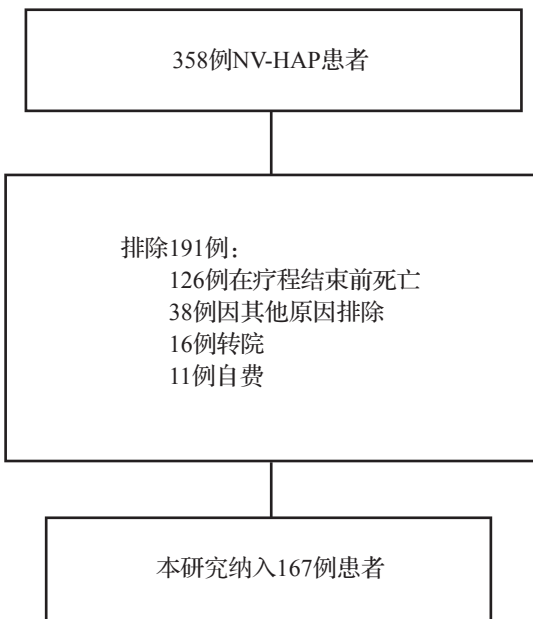


图1. 患者流程图。AOR，自担风险；NV-HAP，非呼吸机相关性医院获得性肺炎

1)。所需数据使用FiSiCien实验室调查系统提取。所有数据均由一名研究人员审查并计算机化为系统格式,以确保结果的一致性。

纳入标准

纳入标准:(1)18岁以上;(2)主治医师作出HAP临床诊断,诊断所依据的时间标准为住院至少48小时后或出院后10天内。

若患者有下列情况,则被排除:(1)囊性纤维化;(2)肺结核;(3)可能累及肺部的活动性癌症;(4)其主治医师拒绝使用全生命支持。在HAP诊断后的第1到3天内诊断出合并肺部感染的患者也被排除在外,以过滤掉任何HAP诊断中的模糊病例。在诊断当天记录序贯器官衰竭评估(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)及急性生理和慢性健康评估II(Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation II, APACHE II)评分。

研究定义

从患者完成预期抗生素疗程之日起第21天开始测量,若无以下标准定义为临床缓解:死亡;由已知呼吸道感染引起的感染性休克;复发并寻求进一步治疗。当在已分离的生物体中检测到新的抗生素耐药模式,且在研究开始时不存在以下生物体时——不动杆菌属、嗜麦芽窄食单胞菌、肠杆菌属、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、肠球菌属和念珠菌属,患者被认为患有重复感染。无抗生素天数定义为从HAP发病开始和开始使用抗生素后的30天内无抗生素天数的总和。如果患者在诊断HAP之前已接受抗生素治疗,则诊断前的抗生素使用时间将计入无抗生素天数计算中。

结局测量指标

该研究的主要结局测量指标包括上述定义的临床缓解和重复感染的发生率。30天和90天全因死亡率也是主要结局测量指标。次要结局指标是NV-HAP中无抗生素天数和病原体检出率。影响主要结局指标的因素或潜在合并症也是次要结局指标。

统计学分析

本研究旨在展示短期治疗和长期治疗之间临床结果的等效性。我们估计140例患者的目标样本将为研究提供80%的有效性,在双侧 α 水平为0.05和假设脱落率为10%的情况下检测两组之间的差异。数据以正态分布的标准差表示。

通过对连续变量使用 t 检验比较两组患者的基线患者特征和次要标准。卡方检验或Fisher's精确检验用于在适当的情况下比较分类数据。Logistic回归分析用于研究抗生素治疗后临床反应的预测因素。使用Windows 25.0版IBM SPSS进行统计学分析。

结果

患者特征

对358例HAP患者进行筛选,排除其中191例(排除原因见图1)。共有167例患者符合纳入研究的条件。所有患者和NF-GNB患者的基线临床特征见表1。对于所有患者,两组在年龄、性别、种族和合并症方面均匹配。接受长期抗生素治疗患者的SOFA(5.6 ± 3.2 , $P=0.024$)和APACHE II(18.1 ± 7.5 , $P=0.224$)评分更高。在NF-GNB患者中,两组的人口统计学趋势类似,但长期治疗组的SOFA(6.6 ± 3.9 , $P=0.013$)和APACHE II(18.8 ± 10.1 , $P=0.036$)评分较高。

细菌学

从HAP的阳性血液或痰培养物中检出的微生物列于表2。两种样本中分离的革兰氏阴性杆菌和革兰氏阳性球菌大致相似。NF-GNB包括铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、嗜麦芽糖链球菌和伯克霍尔德菌种。22例(52.4%)NF-GNB接受长期抗生素治疗,13例(48.1%)接受短期抗生素治疗。本研究确定了一种耐甲氧西林金黄色葡萄球菌病原体,该病原体来自长期疗程组。

主要结局

如表3所示,167例患者中共有117例在第21天得到临床缓解。我们发现短期疗程组的112例患者中有34例(30.4%),

表1. 研究患者的基线特征

	短期治疗 5~7天 n (%)	长期治疗 10~14天 n (%)	P值
年龄 ^a			
所有患者	58.4±16.6	56.8±16.0	0.551
NF-GNB	61±11.1	48.5±18.6	0.044
性别			
所有患者			0.615
男性 (%)	70 (62.5)	32 (58.2)	
女性 (%)	42 (37.5)	23 (41.8)	
NF-GNB			0.645
男性 (%)	9 (69.2)	12 (85.7)	
女性 (%)	4 (30.8)	2 (14.3)	
种族			
所有患者		0.700	
马来西亚 (%)	95 (84.8)	45 (81.8)	
中国 (%)	9 (8.0)	5 (9.1)	
印度 (%)	4 (3.6)	4 (7.3)	
其他 (%)	4 (3.6)	1 (1.8)	
NF-GNB			0.729
马来西亚 (%)	12 (92.3)	12 (85.7)	
中国 (%)	0 (0)	1 (7.1)	
印度 (%)	1 (7.7)	1 (7.1)	
合并症			
所有患者			
高血压 (%)	61 (54.5)	32 (58.2)	0.741
COAD (%)	15 (13.4)	3 (5.5)	0.183
CHF (%)	31 (27.7)	7 (12.7)	0.032
DM (%)	53 (47.3)	33 (60.0)	0.014
ESRF (%)	13 (11.6)	7 (12.7)	0.805
既往IV使用 抗生素 (%)	45 (40.3)	18 (32.7)	0.398
NF-GNB			
高血压 (%)	5 (16.6)	5 (35.7)	1.000
COAD (%)	3 (10.0)	1 (7.1)	0.593
CHF (%)	4 (13.3)	-	0.096
DM (%)	11 (36.6)	6 (42.9)	0.097
ESRF (%)	-	1 (7.1)	0.480
既往IV使用 抗生素 (%)	7 (23.3)	1 (7.1)	0.005
SOFA评分 ^a			
所有患者	4.5±2.8	5.6±3.2	0.024
NF-GNB	3.2±2.7	6.6±3.9	0.013
APACHE II 评分 ^a			
所有患者	16.7±6.6	18.1±7.5	0.224
NF-GNB	12.1±4.3	18.8±10.1	0.036

COAD, 慢性阻塞性气道疾病; CHF, 充血性心力衰竭; DM, 糖尿病; ESRF, 终末期肾功能衰竭; SOFA, 序贯器官衰竭评估; APACHE II, 急性生理和慢性健康评估 II

^a 表示为均数±标准差

表2. 微生物培养结果

	短期治疗 (5~7天) N=27 n (%)	长期治疗 (10~14天) N=42 ^a n (%)
杆菌		
铜绿假单胞菌	11 (40.7)	6 (14.3)
鲍曼不动杆菌	2 (7.4)	12 (28.6)
嗜麦芽窄食单胞菌	\	3 (7.1)
伯克氏菌	\	1 (2.4)
肠杆菌属	1 (3.7)	3 (7.1)
变形杆菌	1 (3.7)	\
克雷伯杆菌	4 (14.8)	9 (21.4)
大肠埃希菌	2 (7.4)	\
棒状杆菌属	1 (3.7)	\
嗜血杆菌	\	1 (2.4)
球菌		
MSSA	\	2 (4.8)
MRSA	\	1 (2.4)
凝固酶阴性葡萄球菌	4 (14.8)	3 (7.1)
肠球菌	1 (3.7)	\
真菌	\	1 (2.4)

MRSA, 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; MSSA, 甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌;

^a 小部分肺炎是多重菌感染

长期疗程组的55例患者中有16例 (29.1%) 不符合我们的临床缓解标准。短期治疗组中6.3%的患者和长期治疗组中18.2%的患者记录有重复感染 ($P=0.027$)。HAP发病30天后, 短期治疗组中有19例 (17.0%), 长期治疗组中有8例 (14.5%) 死亡。90天死亡率在两组之间具有可比性, 5~7天治疗组中有23例患者 (20.5%) 死亡, 10~14天治疗组中有12例患者 (21.8%) 死亡。对由NF-GNB引起的NV-HAP进行了类似的分析。我们观察到短疗程组和长疗程组分别有53.8%和57.1%的患者得到临床缓解。长期治疗组的重复感染率高于短期治疗组 (35.7% vs. 15.4%, $P=0.385$)。有趣的是, NF-GNB感染患者短期治疗组的30天死亡率为38.5%, 高于长期治疗组的14.3% ($P=0.209$)。校正年龄、性别、种族、SOFA和APACHE II 评分后, 短期治疗组与长期治疗组中所有患者校正后的临床缓解率比值为1.1 (95% CI 0.52-2.22) (表3)。上述因素校正后死亡率无统计学差异。对于所有患者中的重复感染, 可以在长期治疗组中建立具有统计学意义的交互作用, 校正后比值为3.09 ($P=0.037$)。NF-GNB患者重复感染率显著较高, 校正后的比值为3.88 ($P=0.026$) (表4)。

表3. HAP相关临床结局随抗生素治疗时长的变化

结局	短期治疗 5~7天 n (%)	长期治疗 10~14天 n (%)	P值	单变量			多变量		
				OR	95% CI	P值	AOR ^a	95% CI	P值
临床缓解									
所有患者	78/112 (69.6)	39/55 (70.9)	1.000	1.06	0.52-2.16	0.867	1.08	0.52-2.22	0.829
NF-GNB	7/13 (53.8)	8/14 (57.1)	1.000	1.14	0.25-5.22	0.863	1.14	0.13-9.65	0.907
30天死亡									
所有患者	19/112 (17.0)	8/55 (14.5)	0.824	0.83	0.34-2.04	0.690	0.89	0.32-2.00	0.630
NF-GNB	5/13 (38.5)	2/14 (14.3)	0.209	0.27	0.04-1.73	0.165	0.16	0.01-4.37	0.275
90天死亡									
所有患者	23/112 (20.5)	12/55 (21.8)	1.000	1.08	0.49-2.37	0.848	0.99	0.44-2.23	0.986
NF-GNB	5/13 (38.5)	3/14 (21.4)	0.420	0.44	0.08-2.38	0.338	0.95	0.03-28.19	0.951
重复感染									
所有患者	7/112 (6.3)	10/55 (18.2)	0.027	3.33	1.91-9.31	0.022	3.09	1.07-8.92	0.037
NF-GNB	2/13 (15.4)	5/14 (35.7)	0.385	3.06	0.48-19.66	0.240	4.62	0.48-44.91	0.187
无抗生素天数 ^b									
所有患者	21.9±3.5	15.1±6.2	<0.001	\	\	\	\	\	\
NF-GNB	21.1±2.6	8.5±6.4	<0.001	\	\	\	\	\	\
病原体检出									
所有患者	23/112 (20.5)	22/55 (40.0)	0.010	\	\	\	\	\	\

AOR, 校正后的比值比; NF-GNB, 非发酵革兰阴性杆菌; OR, 比值比

^a 根据年龄、性别、种族、SOFA和APACHE II进行校正^b 表示为均值±标准差

次要结局

接受短期抗生素治疗的患者, 其平均无抗生素天数显著增加 (21.9±3.5 vs. 15.1±6.2天, $P<0.001$)。短期治疗组和长期治疗组分别有23例患者 (20.5%) 和22例患者 (40.0%) 建立了微生物病因学 (血液和呼吸道样本)。在NF-GNB致病的患者中, 长期疗程组的无抗生素天数较短 (8.5±6.4 vs. 21.1±2.6天, $P<0.001$)。基线变量基于Logistic回归校正后显示, 治疗分配与任何协变量之间没有显著的相互作用, 尤其是除慢性阻塞性气道疾病 (chronic obstructive airway disease,

COAD) 和终末期肾功能衰竭 (end-stage renal failure, ESRF) 之外的合并症。COAD被证明与30天死亡率 ($P=0.026$) 和90天死亡率 ($P=0.001$) 显著相关, 而ESRF也被证明与90天死亡率 ($P=0.022$) 显著相关。

讨论

所有患者

本研究有三个主要发现。首先, 我们观察到在所有

表4. 影响临床结局的多变量模型因素

结局	单变量			多变量		
	OR	95% CI	P值	AOR ^a	95% CI	P值
临床缓解	0.47	0.20-1.09	0.076	0.44	0.18-1.07	0.071
30天死亡	2.1	0.79-5.61	0.139	2.26	0.80-6.37	0.125
90天死亡	1.76	0.70-4.45	0.231	1.86	0.70-4.96	0.212
重复感染	4.55	1.55-13.33	0.006	3.88	1.18-12.79	0.026

AOR, 校正后的比值比; OR, 比值比

^a 根据年龄、性别、种族、SOFA、APACHE II和抗生素治疗时间进行校正

NV-HAP患者中，短期治疗与长期治疗组在临床缓解率和死亡率方面没有差异。其次，长期治疗组的重复感染率显著高于短期治疗组。第三，NF-GNB感染患者的重复感染率在统计学上明显增高。

大量研究表明，长期抗生素治疗并不能保证感染得到临床缓解，这与我们的研究结果一致^[8–11]。此外，两种治疗策略之间的30天和90天死亡率没有差异。抗生素治疗持续时间的延长将增加多重耐药微生物感染的风险^[12]。基于我们的研究，短期治疗组的平均无抗生素天数更长，其重复感染率显著降低。Chastre等人的研究^[6]表明，在继发感染期间接受8天抗生素治疗的患者，其重复感染发生率并不低。我们的数据支持这一发现，因为在短期治疗组中，重复感染和/或抗生素耐药的综合测量结果在统计学上较低（6.3% vs. 18.2%； $P=0.027$ ）。

一般认为NF-GNB毒性更强，内在耐药性更大，这使得它们经常对主要类别的抗生素产生耐药性，通常很少有治疗选择^[13]。我们的研究表明，NF-GNB患者短期治疗组的临床缓解率与长期治疗组相似，死亡率高于长期治疗组。这一发现与Hedrick等人的研究一致^[14]。尽管没有统计学意义，Hedrick等人的回顾性研究显示接受较短疗程的患者死亡率较高（22% vs. 14%）。我们本次的研究无法复制Chastre等人的发现。尽管复发率较高，但Chastre等人在研究中发现不同治疗组之间的死亡率没有差异^[6]。有几个论据可以证明研究结果之间的差异是合理的。首先，Chastre等人在研究中，基于分离出的细菌，使用了至少一种氨基糖苷类或一种氟喹诺酮类药物和一种广谱β内酰胺类抗菌药物的联合治疗。此外，90%以上的患者在第1天使用了包括氨基糖苷类在内的抗生素联合治疗，超过30%的患者在第8天仍然联用抗生素，而我们的研究使用了超广谱β内酰胺/β内酰胺酶抑制剂或第三代及以上头孢菌素或碳青霉烯类抗生素。抗生素治疗应根据培养结果尽快降级或升级。最后但同样重要的一点是，必须指出，NF-GNB感染患者短期治疗组的潜在合并症略多于长期治疗组。抗生素治疗的持续时间可能不是导致这些患者不良结局的决定因素，因为患者可能更容易死于其他疾病状态的合并症和并发症，而不是肺炎本身。

所有患者和NF-GNB亚组的长期治疗组的SOFA评分都明显较高，而NF-GNB亚组的APACHE II得分明显较高。这意味着整个疗程是基于主治医师的临床判断。我们认为，感染标志物的改善和解决，如CRP、白细胞计数和生理体征（例如发烧、心动过速、呼吸急促），在指导医生抗生素治疗持续时间方面起着至关重要的作用。由于本研究为回顾性研究，我们很难理解抗生素治疗的持续时间是如何确定的。因此在长期疗程组中，可能有更多重症患者治疗的时间更长，因而表现更差。

Logistic回归分析（表3和表4）显示重复感染与抗生素治疗的持续时间和NF-GNB病原体高度相关。有趣的是，重复感染的进展和死亡率之间没有明显关联。事实上，Eagye等人的研究^[15]表明，那些发生重复感染的患者的死亡率并不高。除了抗生素的持续时间和NF-GNB病原体外，我们找不到任何其他变量，包括与重复感染相关的合并症。通常认为静脉注射（prior intravenous, IV）抗生素会促进重复感染^[16]。然而，并未发现重复感染与先前静脉内抗生素暴露之间存在关联。（CI 0.37–3.86， $P=0.762$ ）。不过，我们没有研究在NV-HAP感染之前使用了哪些抗生素，并且假设某些抗生素类别与抗生素耐药性或重复感染的出现有关^[17]。

微生物学

在我们的研究中，病原体总体检出率为26.9%，低于其他肺炎研究^[18]。这很可能是因为在取样前已经使用了抗菌药物。我们注意到革兰阴性菌比革兰阳性菌更为普遍。在短程和长程治疗组中，主要分离出的菌属是铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯菌。气候温暖的热带国家和发展中国家是导致革兰阴性杆菌尤其是不动杆菌在亚洲国家更常见的原因^[19,20]。这些发现也与先前研究中的细菌分离模式一致^[20]。在Chawla R的另一项研究中，也发现不动杆菌属在马来西亚、泰国、巴基斯坦和印度等几个发展中国家出现。他们的发现还包括马来西亚HAP患者中非发酵菌的感染率增加（52.4%）。HAP中最常见的病原体是鲍曼不动杆菌（23%），其次是铜绿假单胞菌（17.6%）、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（11.8%）、嗜麦芽糖链球菌（11.8%），最后是肺炎克雷

伯菌 (5.8%)^[21]。

局限性

本研究有几个需要承认的局限性。首先,由于本研究受限于小样本量,特别是在NF-GNB亚组中,且仅为单中心研究,因此需要在更大规模的多中心研究中进一步证实这些观点。尽管当前的研究能够检测到差异,但它可能无法证实无效假设。因此,先前IV使用抗生素与对照组之间的非统计重复感染差异意味着先前IV使用抗生素仍可能是观察到的重复感染的混杂变量。其次,HAP的诊断是由该机构的主治医师完成的,研究中不包括任何客观参数的测量。为了解决这个问题,我们排除了在NV-HAP诊断后不久合并肺部感染的患者,以保留真正的NV-HAP患者。此外,这是一项回顾性观察研究,容易受到研究中任何混杂因素的影响。但已应用多变量分析以减少混杂因素的影响。此外,平衡两组患者的数量对我们来说非常具有挑战性。由于我们医院是一家三级医院,床位有限,长期使用抗生素的患者经常被下放到附近的其他院区,并被排除在研究之外。因此,长期治疗组的患者人数少于短期治疗组。最后,由于患者并不是被随机分配到两组,因此除了抗生素持续时间和NF-GNB之外的变量可能会影响这些队列中的重复感染率。

本研究具有几个优势。首先,我们调整了许多可能会混淆关联的协变量。其次,我们的研究补充了先前关于NV-HAP抗生素治疗最佳持续时间的知识。此外,通过本研究,我们能够就NV-HAP的治疗结局提供一些见解,而之前的许多研究都只关注VAP。

结论

在NV-HAP患者中,短期和长期抗生素治疗均显示出相当的临床疗效。两组间的临床缓解率和死亡率无显著差异。在长期抗生素治疗的患者中观察到较高的重复感染率。因此,尽可能缩短抗生素使用时间非常重要,并在停止抗生素治疗后保持高度警惕,尤其是对于NF-GNB人群,因为其重复感染往往更为频繁。建议临床医生缩短疗程并进行更有针对性的抗生素治疗,以降低重复感染的发生率。

翻译:边原(四川省医学科学院,四川省人民医院)

审译:刘焕龙(河北医科大学第二医院)

Acknowledgements The authors would like to thank the Director General of Health Malaysia for his permission to publish this article. We are grateful to Nur Elya Shakirah and Siti Masuri for their involvement in assisting this study.

Funding This research did not receive any specific grant from funding agencies in public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflicts of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

参考文献

1. Nicholls TM, Morris AJ. Nosocomial infection in Auckland healthcare hospitals. *N Z Med J*. 1997;110:314–6.
2. Thompson DA, Makary MA, Dorman T, Pronovost PJ. Clinical and economic outcomes of hospital acquired pneumonia in intra-abdominal surgery patients. *Ann Surg*. 2006;243(4):547–52.
3. Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator associated, and healthcare associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:388–416.
4. Eber MR, Laxminarayan R, Perencevich EN, Malani A. Clinical and economic outcomes attributable to health care-associated sepsis and pneumonia. *Arch Intern Med*. 2010;170(4):347–53.
5. Davis J, Finley E. The breadth of hospital-acquired pneumonia: non-ventilated versus ventilated patients in Pennsylvania. *Pa Patient Saf Advis*. 2012;9(3):99–105.
6. Chastre J, Wolff M, Fagon JY, Chevret S, Thomas F, Wermert D, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*. 2003;290(19):2588–98.
7. Pugh R, Grant C, Cooke RPD, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;8:1–43.
8. Dimopoulos G, Poulakou G, Pneumatikos IA, Armaganidis A, Kollef MH, Matthaiou DK. Short-vs long-duration antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2013;144:1759–67.
9. Kollef MH, Chastre J, Clavel M, Restrepo MI, Michiels B, Kaniga K, et al. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care*. 2012;16:R218.
10. Helmy TA, Shehata SA, Noiem RS. Short course versus long-course antibiotic therapy for ventilator associated pneumonia. *Am J Res Commun*. 2015;3(11):111–22.
11. Capellier G, Mockly H, Charpentier C, Annane D, Blasco G, Desmette T, et al. Early-onset ventilator-associated pneumonia in adults randomized clinical trial: comparison of 8 versus 15 days of antibiotic treatment. *PLoS ONE*. 2012;7:e41290.
12. Yilmaz G, Salyan S, Aksoy F, Köksal İ. Individualized antibiotic therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *J Med Microbiol*. 2017;66(1):78–82.
13. Chawla K, Vishwanath S, Munim FC. Nonfermenting gram-negative bacilli other than *Pseudomonas Aeruginosa* and *Acinetobacter*

- spp. causing respiratory tract infections in a tertiary care center. *J Glob Infect Dis.* 2013;5(4):144–8.
14. Hedrick TL, McElearney ST, Smith RL, Evans HL, Pruett TL, Sawyer RG. Duration of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia caused by non-fermentative gram-negative bacilli. *Surg Infect (Larchmt).* 2007;8(6):589–97.
 15. Eagye KJ, Nicolau DP, Kuti JL. Impact of superinfection on hospital length of stay and costs in patients with ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2009;30(1):116–23.
 16. Kuster SP, Rudnick W, Shigayeva A, Green K, Baqi M, Gold WL, et al. Previous antibiotic exposure and antimicrobial resistance in invasive pneumococcal disease: results from prospective surveillance. *Clin Infect Dis.* 2014;59(7):944–52.
 17. Falagas ME, Rafailidis PI, Kofteridis D, Vartzili S, Chelvatoglou FC, Papaioannou V, et al. Risk factors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections: a matched case control study. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60:1124–30.
 18. Chung DR, Song JH, Kim SH, Thamlikitkul V, Huang SG, Wang H, et al. High prevalence of multidrug-resistant nonfermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia. *Am J Resp Crit Care Med.* 2011;184:1409–17.
 19. Bonell A, Azarrafiy R, Huong VTL, Viet TL, Phu VD, Dat VQ, et al. A systematic review and meta-analysis of ventilator-associated pneumonia in adults in Asia: an analysis of national income level on incidence and etiology. *Clin Infect Dis.* 2019;68(3):511–8.
 20. Enne VI, Personne Y, Grgic L, Gant V, Zumla A. Aetiology of hospital-acquired pneumonia and trends in antimicrobial resistance. *Curr Opin Pulm Med.* 2014;20(3):252–8.
 21. Chawla R. Epidemiology, etiology, and diagnosis of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in Asian countries. *Am J Infect Control.* 2008;36(4):S93–100.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



达格列净转换恩格列净治疗糖尿病患者疗效和肾脏安全性的比较研究

Ai-Yu Yang¹ · Hung-Chun Chen^{2,3}

Received: 10 July 2020 / Accepted: 20 November 2020 / Published online: 30 November 2020
© The Author(s) 2020

摘要

背景：既往达格列净限于估计肾小球滤过率（eGFR） ≥ 60 mL/min/1.73 m²的患者，而恩格列净可用于eGFR ≥ 45 mL/min/1.73 m²的患者。因此，当eGFR下降时，许多患者会选择从达格列净转为使用恩格列净。但这些转换的临床疗效和安全性尚不清楚。
目的：在本研究中，我们比较了患者将达格列净转换为恩格列净治疗的疗效和肾脏安全性。**设置：**这是一项对高雄医学大学医院的成年患者（ ≥ 20 岁）的回顾性研究。**方法：**本回顾性观察研究对象为从达格列净转换为恩格列净的患者。为了评估其他降糖药物对疗效的影响，对其他降糖药物的种类和剂量改变按限定日剂量（DDD）进行分类。**主要结局指标：**6个月后糖化血红蛋白（HbA1c）水平的变化。6个月后糖化血红蛋白水平达到或低于基线值的患者被视为有效，而水平高于基线值的患者被视为无效。通过比较基线和治疗后6个月之间eGFR的差异来评估安全性。**结果：**本研究共纳入了111例患者。从达格列净转换为恩格列净6个月后，HbA1c显著降低，eGFR则未观察到统计学上的显著差异。本研究中，转换治疗后78例患者显示为有效（70.3%），33例患者为无效（29.7%）。当其他降糖药物按总剂量分组时，空腹血糖和HbA1c仅在“DDD减少”组和“DDD增加”组出现显著下降。**结论：**我们的研究表明，2型糖尿病患者的治疗从达格列净转换为恩格列净，有利于维持血糖，且对肾功能无明显影响。此外，相比与同类钠-葡萄糖共转运体-2抑制剂，其他降糖药物可能是影响降糖治疗效果的因素。

关键词：达格列净 · 恩格列净 · 限定日剂量 · 钠-葡萄糖共转运体-2抑制剂

对实践的影响

- SGLT-2抑制剂可降低近端肾小管细胞的葡萄糖毒性；因此，SGLT-2抑制剂对2型糖尿病患者具有潜在的肾保护作用。
- 既往，达格列净仅限于估计肾小球滤过率（eGFR） ≥ 60 mL/min/1.73 m²的患者，而恩格列净可用于eGFR ≥ 45 mL/min/1.73 m²的患者。
- 因此，当eGFR下降时，许多患者使用的达格列净转换为恩格列净。然而，这些转换的临床疗效和安全性尚不清楚。

✉ Ai-Yu Yang
oknstarruby@yahoo.com.tw

¹ Department of Pharmacy, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung Medical University, No.100, Ziyou 1st Rd., Sanmin Dist., Kaohsiung City 807, Taiwan, Republic of China

² Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Kaohsiung Medical University Hospital, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan, Republic of China

³ Faculty of Medicine, College of Medicine, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan, Republic of China

· 在这项研究中，我们比较了2型糖尿病患者从达格列净转换为恩格列净的有效性和肾脏安全性。

· 我们的研究表明，2型糖尿病患者从达格列净转换为恩格列净有利于维持血糖，且肾功能无明显变化。

引言

糖尿病是一种患病率较高的慢性代谢性疾病。大约40%的糖尿病患者会发展为慢性肾病^[1]。达格列净 (dapagliflozin, DPG) 和恩格列净 (empagliflozin, EPG) 作为钠-葡萄糖共转运体-2抑制剂 (sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, SGLT-2i)，主要通过抑制肾近端小管中的SGLT-2和减少尿液中葡萄糖的重吸收来降低血糖水平^[2]。理想的血糖控制可以有效地降低糖尿病患者并发微血管和大血管疾病的风险^[1]。DPG和EPG分别于2014年1月和8月获得了美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 的批准。2016年6月，FDA发布了一则药物警告，并加强了对DPG急性肾脏损害的安全警示^[3]。

Tang通过收集53项随机对照试验中511例急性肾功能损害/肾功能衰竭事件患者的数据，对SGLT-2i和肾脏安全性进行了网络meta分析。分析结果显示，DPG增加了风险，而EPG降低了这些急性事件的风险^[4]。然而，以调查肾脏不良事件作为终点的大型临床试验已经产生了不同的结果。在DECLARE-TIMI58试验中，次要疗效结局表明，与安慰剂相比，DPG治疗降低了34%的总体肾脏疾病风险^[5]。EMPA-REG试验表明，与安慰剂相比，使用EPG (10或25 mg) 可将肾脏疾病发展和进展的风险降低39%^[6]。

此前，DPG仅限用于估计肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) ≥ 60 mL/min/1.73 m²的患者，而EPG可用于eGFR ≥ 45 mL/min/1.73 m²的患者。Fioretto于2018年11月发表的DERIVE研究证明了DPG在3A期慢性肾病 (chronic kidney disease, CKD) (CKD 3A: eGFR 45–59 mL/min/1.73 m²) 患者中的有效性和安全性^[7]。在2019年2月，FDA批准了对eGFR ≥ 45 mL/min/1.73 m²的患者使用DPG。在DERIVE研究发表之前，使用DPG的患者可能由于肾功能下降而改用EPG。这种不同SGLT-2i之间的转换是否有类似的临床疗效和安全性的

尚未被相关临床研究证实。

研究目的

本研究旨在比较2型糖尿病 (type 2 diabetes, T2DM) 患者从达格列净转换为恩格列净的疗效和肾脏安全性。

方法

患者

本研究是对曾在高雄医学大学附属医院 (Kaohsiung Medical University Hospital, KMUH) 就诊的成年患者 (年龄 ≥ 20 岁) 的回顾性研究。KMUH是位于台湾南部的医疗中心，约有1600张床位，每日约6000例患者就诊。研究人群包括2015年1月1日~2017年6月30日期间，从DPG转换为EPG治疗的T2DM门诊患者。本研究是基于之前进行过的研究，不包括本文任何作者在此期间对人类参与者或动物开展的任何研究。

纳入标准如下：(1) 年龄 ≥ 20 岁的患者，eGFR ≥ 45 mL/min/1.73 m²，(2) 使用DPG达3个月的患者，(3) 持续使用SGLT-2i，从DPG 10 mg转换为EPG 25 mg，(4) 转为EPG后使用达6个月。持续使用的定义为，连续使用SGLT-2i，中途停药间隔需 < 90 天；转换仅限于DPG转为EPG，是否转换由临床医生自行决定。

在研究期间，使用世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 定义的“限定日剂量 (defined daily dose, DDD)”计算患者其他同时使用的降糖药物及其剂量变化。以二甲双胍为例，每2 g为1个DDD。对于复方药物，WHO建议根据不同成分的平均使用情况来计算固定的DDD值。

复方药物的DDD在本研究中包括：amaryl M (格列美脲 2 mg+二甲双胍500 mg) 1片-1DDD，actosmet (吡格列酮15 mg+二甲双胍850 mg) 1片-1DDD，捷诺达 (西格列汀50 mg+二甲双胍500 mg) 2片-1DDD，galvusmet (维格列汀50 mg+二甲双胍850 mg) 2片-1DDD。

排除标准如下：(1) 治疗前后缺少HbA1c或eGFR的监测，(2) 在DPG治疗前2周内，发生急性肾衰竭 (肾功能急

剧变化) (3) 在DPG治疗前, 出现肝功能异常(血清丙氨酸转氨酶高于正常水平的2倍), (4) 肾移植, (5) 妊娠或哺乳, (6) 同时在进行抗肿瘤或免疫抑制治疗。患者筛选路径见图1。

步骤

采用医院电子病历系统收集患者资料, 包括人口统计学数据(年龄和性别)、病史(主要是心血管疾病)、糖尿病病史、随访时间。

以基线HbA1c和治疗6个月后HbA1c之间的差异来评估疗效。其他降糖药物的类型和剂量也是影响疗效的重要因素, 因此通过计算DDD值来进行分析。根据降糖药物总剂量的变化, 将病例分为“DDD减少”、“DDD恒定”和“DDD增加”三组。

HbA1c反映了近2~3个月体内的血糖控制状态, 通过比较治疗6个月后糖化血红蛋白值和基线糖化血红蛋白值之间的差异, 来评价疗效。治疗前的处方被定义为患者改用EPG前的最后一张处方。在其后3~4个月的随访中使用的处方, 被定义为治疗后处方。

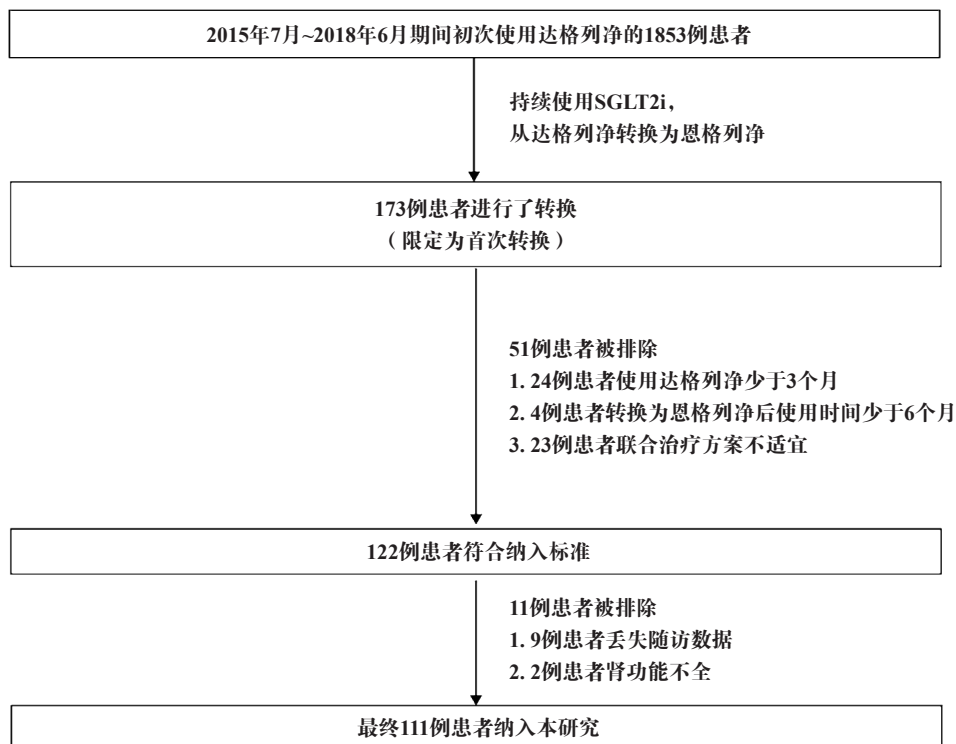
我们评估了在药物转换后, 降糖效果是否持续有效。在6个月后, HbA1c水平 $\leq$ 基线值的患者为有效组, HbA1c水平 $>$ 基线值的患者为无效组。此外, 其他降糖药物总剂量变化对疗效的影响, 也以HbA1c值来评估。次要结局包括治疗6个月后空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)和体重(body weight, BW)的变化, 并与基线值进行比较。安全性根据基线eGFR值和治疗6个月后eGFR值之间的差异进行评估。使用DPG少于3个月或EPG少于6个月的患者未纳入研究或疗效评估, 仅回顾了处方医生的门诊记录以登记可疑的药物不良反应。

将初始DPG处方改为EPG处方的日期定义为标志日期, 以标志日期前3个月的检查数据作为基线水平。本研究包括了从DPG转换后, 连续使用EPG超过6个月的病例, 并分别评估了治疗3个月和6个月时的疗效。因HbA1c值反映了过去2~3个月体内血糖控制状态, 治疗6个月后HbA1c数据的收集期为治疗后6~9个月, 其他时间的数据收集期范围类似。

统计学分析

定量变量以中位数表示(四分位数范围: 25-75%)表示, 定性变量表示为以百分比表示。以卡方检验比较有效组和无

图1. 患者筛选流程图



效组的性别、年龄、心血管病史的差异。对任意值 <5 的组，采用Fisher检验。采用Wilcoxon秩和检验比较有效组和无效组之间疗效（HbA1c、BW和eGFR）的连续变化。采用Logistic回归分析找出影响DPG向EPG持续有效转换的因素。

采用Kruskal Wallis检验，比较“DDD增加”、“DDD恒定”和“DDD减少”各组之间的差异。以Friedman检验比较组内基线值、治疗3个月和6个月后的变化。采用Wilcoxon秩和检验来比较基线值与治疗3个月和治疗6个月之间的组内变化。 $P<0.05$ 被认为具有统计学意义。

结果

患者特征

2015年1月~2017年6月30日期间，共有1853例患者初次使用DPG，其中173例（9.34%）从DPG转换为EPG治疗。筛查后的原始患者数为122例（如图1所示）。2例患者在入院期间缺乏随访记录，9例患者显示在治疗期间缺乏血液学检测指标。最后，111例患者被纳入研究。根据降糖药物总剂量的变化，将这些病例分为“DDD减少”、“DDD恒定”和“DDD增加”。一般资料、心血管相关疾病病史、临床参数的变化情况见表1。

在所有患者中，从DPG转换为EPG的6个月后，HbA1c和FPG显著下降（ $P<0.001$ ）。BW改变显示有统计学意义的差异（ $P=0.017$ ），eGFR（ $P=0.235$ ）无统计学意义的差异。在与DDD相关的三组间，在药物转换前，FPG、HbA1c、BW、eGFR和DDD水平均无明显差异。从DPG转为EPG 6个月后，仅有“DDD减少”组和“DDD增加”组的FPG和HbA1c值下降具有统计学意义。

疗效和肾安全性

表2为有效组（78例，70.3%）和无效组（33例，29.7%）在3~6个月时FPG、HbA1c、eGFR、BW值与基线值的比较。两组患者的临床特征（合并症和合并用药）没有差异。在治疗前，两组患者HbA1c基线值存在显著差异，有效组（中位数为7.9%）HbA1c的表达水平高于无效组（中位数为7.5%）。

但两组间的FPG、BW和eGFR水平均无差异。两组患者（有效组和无效组）在6个月后HbA1c水平均有统计学意义的下降。在6个月后，30例患者（27.0%）（均为有效组）达到了糖尿病治疗目标（HbA1c $<7\%$ ）。

有效组HbA1c水平明显下降，而无效组HbA1c水平明显升高。在本研究中，我们采用多变量logistic回归（校正）来分析可能影响有效组的相关因素，表3中显示了这些因素与基线HbA1c之间的联系。

不良事件

在我们的研究中，173例患者从DPG转换为EPG；DPG（ $n=24$ ）随访 <3 个月，EPG（ $n=4$ ）随访 <6 个月。未持续用药或改变药物治疗可能与不良反应有关。本研究中，调查并明确了未持续用药或改变药物治疗的原因，并检查了用药期间的门诊记录是否有可能的不良反应。

在药物转换前（DPG随访 <3 个月），10例（41.7%）显示eGFR <60 mL/min/1.73 m²，2例出现血糖控制不稳定，1例报告头痛，1例报告胃肠道不适；其他相关记录缺失。换药后（EPG随访 <6 个月），2例患者失访，2例患者因尿路症状不耐受而改用其他类型的降糖药物。

讨论

根据国际糖尿病联合会的统计数据，全世界有一半的糖尿病患者来自亚洲国家^[8]。Clarke等人进行的ADVANCE研究（对糖尿病和血管疾病的作用研究）表明，亚洲糖尿病患者的肾脏并发症发生率明显高于东欧患者^[9]。Satirapoj等人的一项研究表明，SGLT-2i可降低近端肾小管细胞的葡萄糖毒性；因此，它们对T2DM患者具有潜在的肾脏保护作用^[10]。由于亚洲患者发生糖尿病肾病的风险较高，因此使用SGLT-2i对亚洲患者起着重要的作用。

疗效和肾安全性

Bell等人开展了一项回顾性研究，以调查从卡格列净转向EPG是否会使血糖控制恶化。他们发现，在转换药物治疗3

表1. 其他降糖药物类型和剂量改变相关的临床特征比较以及临床参数变化

	患者总数 (N=111)	DDD减少 (N=24)	DDD恒定 (N=64)	DDD增加 (N=23)	DDD组中的P值 ^a
男性	67 (60.4%)	15 (62.5%)	37 (57.8%)	15 (65.2%)	0.800
年龄, 岁	64.00 (57.00-70.50)	69.00 (57.50-76.50)	62.00 (57.00-67.75)	67.00 (53.00-71.00)	0.065
合并症					
高血压	78 (70.3%)	16 (66.7%)	43 (67.2%)	19 (82.6%)	0.347
血脂异常	104 (93.7%)	23 (95.8%)	60 (93.8%)	21 (91.3%)	0.815
心血管疾病	31 (27.9%)	7 (29.2%)	15 (23.4%)	9 (39.1%)	0.351
合并药物治疗					
二甲双胍	48 (43.2%)	7 (29.2%)	30 (46.9%)	11 (47.8%)	0.290
磺酰脲类	75 (67.6%)	17 (70.8%)	41 (64.1%)	17 (73.9%)	0.638
吡格列酮	40 (36.0%)	8 (33.3%)	22 (34.4%)	10 (43.5%)	0.703
DDP-4抑制剂	22 (19.8%)	2 (8.3%)	17 (26.6%)	3 (13.0%)	0.106
阿卡波糖	27 (24.3%)	6 (25.0%)	16 (25.0%)	5 (21.7%)	0.949
胰岛素	40 (36.0%)	14 (58.3%)	17 (26.6%)	9 (39.1%)	0.021*
GLP-1激动剂	2 (1.8%)	2 (8.3%)	0	0	0.025*
空腹血糖 (FPG), mg/dL					
基线	149.00 (122.50-170.25)	151.00 (117.00-168.00)	141.50 (118.75-167.75)	153.00 (139.00-177.00)	0.427
3个月	132.00 (109.50-154.00)	116.00 (98.50-145.00)	138.50 (114.00-156.50)	115.00 (108.00-139.00)	0.041*
6个月	129.50 (110.00-154.25)	116.00 (97.00-132.00)	137.00 (114.00-162.50)	118.00 (110.00-142.00)	0.049*
组内FPG的P值 ^{##}	<0.001*	0.016*	0.237	0.001*	
糖化血红蛋白 (HbA1c), %					
基线	7.70 (7.10-8.60)	8.00 (7.13-8.78)	7.60 (7.00-8.58)	7.90 (7.20-8.50)	0.527
3个月	7.60 (6.90-8.20)	7.65 (6.85-7.98)	7.50 (6.83-8.73)	7.60 (7.10-8.00)	0.861
6个月	7.50 (6.90-8.30)	7.60 (6.73-8.15)	7.45 (6.90-8.48)	7.50 (6.90-8.00)	0.845
组内HbA1c的P值 ^{##}	<0.001*	0.025*	0.301	0.010*	
eGFR, mL/min/1.73 m ²					
基线	80.00 (63.00-96.00)	78.50 (61.50-89.50)	81.00 (65.25-99.00)	78.00 (58.00-108.00)	0.766
3个月	78.00 (66.00-95.00)	76.00 (63.00-91.25)	78.50 (66.25-96.00)	76.00 (58.00-101.00)	0.728
6个月	79.00 (61.00-95.00)	76.50 (60.00-90.50)	79.50 (64.50-95.75)	79.00 (54.00-98.00)	0.747
组内eGFR的P值 ^{##}	0.235	0.220	0.910	0.091	
体重 (BW), kg					
基线	70.40 (62.80-83.60)	69.80 (58.60-81.40)	71.45 (65.70-88.80)	68.90 (62.60-80.20)	0.325
3个月	70.60 (62.80-83.20)	69.80 (57.70-80.30)	71.75 (64.63-88.88)	70.10 (63.90-80.45)	0.408
6个月	70.40 (63.40-82.00)	69.20 (56.90-80.60)	71.00 (65.25-88.60)	70.80 (63.55-81.30)	0.378
组内BW的P值 ^{##}	0.017*	0.060	0.060	0.481	
DDD水平					
转换前	2.33 (1.67-3.25)	2.67 (1.95-3.33)	2.33 (1.35-3.25)	2.25 (1.72-3.00)	0.551
转换后	2.25 (1.33-3.25)	1.78 (0.97-2.91)	2.33 (1.35-3.25)	2.50 (1.95-3.50)	0.114
组内DDD水平的P值 ^{##}	0.154	<0.001*	1.000	<0.001*	

以中位数表示的非参数数据 (四分位数间距: 25-75%)

DDD, 限定日剂量 (其他降糖药的类型和剂量变化分为增加、恒定或减少); DDP-4, 二肽基肽酶-4; eGFR, 估计肾小球滤过率 (mL/min/1.73m²); GLP-1, 胰高血糖素样肽-1

^a 采用Kruskal Wallis检验, 比较了“DDD增加”、“DDD恒定”和“DDD减少”的差异

^{##} Friedman检验用于比较组内基线值和3个月及6个月后的变化

* P值<0.05被认为有统计学意义

表2. 有效组与无效组患者的临床特征比较以及临床参数变化

	有效 (N=78)	无效 (N=33)	P值 [#]
男性	49 (62.8%)	18 (54.5%)	0.415
年龄, 岁	65.00 (57.00-70.00)	62.00 (53.50-70.50)	0.677
合并症			
高血压	58 (74.4%)	20 (60.6%)	0.147
血脂异常	73 (93.6%)	31 (93.9%)	0.945
心血管疾病	20 (25.6%)	11 (33.3%)	0.409
合并药物治疗			
二甲双胍	32 (41.0%)	16 (48.5%)	0.468
磺酰脲类	54 (69.2%)	21 (63.6%)	0.565
吡格列酮	32 (41.0%)	8 (24.2%)	0.092
DDP-4抑制剂	14 (17.9%)	8 (24.2%)	0.447
阿卡波糖	20 (25.6%)	7 (21.2%)	0.619
胰岛素	28 (35.9%)	12 (36.4%)	0.963
GLP-1激动剂	0	2 (2.6%)	1.000
FPG, mg/dL			
基线	142.00 (123.25-166.75)	152.50 (118.50-173.50)	0.530
3个月	116.00 (107.00-144.00)	149.00 (126.25-159.75)	0.002*
6个月	123.50 (106.00-145.75)	138.50 (122.50-165.00)	0.006*
组内FPG的P值 ^{##}	<0.001*	0.990	
糖化血红蛋白 (HbA1c), %			
基线	7.90 (7.10-8.73)	7.50 (6.80-8.00)	0.040*
3个月	7.50 (6.68-8.13)	7.70 (7.10-8.45)	0.108
6个月	7.40 (6.68-8.10)	8.00 (7.40-8.60)	0.004*
组内HbA1c的P值 ^{##}	<0.001*	<0.001*	
eGFR, mL/min/1.73 m²			
基线	78.00 (58.75-95.50)	81.00 (70.00-97.00)	0.331
3个月	76.00 (64.75-92.75)	83.00 (67.50-98.50)	0.253
6个月	76.50 (59.00-95.00)	84.00 (65.50-102.00)	0.120
组内eGFR的P值 ^{##}	0.036*	0.586	
体重 (BW), kg			
基线	70.20 (62.70-83.50)	73.50 (63.30-85.40)	0.961
3个月	70.50 (62.80-83.25)	73.00 (63.40-85.30)	0.841
6个月	70.20 (63.70-82.05)	72.90 (62.80-85.00)	0.831
组内BW的P值 ^{##}	0.074	0.149	
DDD水平			
转换前	2.33 (1.63-3.31)	2.25 (1.70-3.08)	0.809
转换后	2.32 (1.48-3.37)	2.20 (1.25-3.00)	0.476
组内DDD水平的P值 ^{##}	0.511	0.527	

以中位数表示的非参数数据 (四分位间距: 25-75%)

[#] Wilcoxon秩和检验用于比较有效组和无效组

^{##} Friedman检验用于比较基线值和治疗3个月和6个月后的组内变化

P值<0.05被认为具有统计学意义

DPP-4, 二肽基肽酶-4; eGFR, 估计肾小球滤过率 (mL/min/1.73 m²); FPG, 空腹血糖; GLP-1, 胰高血糖素样肽-1

个月后, HbA1c水平有统计学意义的上升 (57.7±11.2升至 60.1±13.2 mmol/mol, $P=0.028$), 但对体重、血压和血脂的影响无差异^[11]。此前, 尚无关于从DPG转换为EPG的研究。本

研究显示, 转为EPG治疗6个月后, FPG和HbA1c显著下降, 而eGFR没有明显差异。结果表明, T2DM患者从DPG转换为EPG有利于维持血糖治疗, 且对肾功能无明显影响。

表3. 单变量和多变量logistic回归模型评估有效组中预测变量与实现目标之间

	单变量模型		多变量模型	
	β	<i>P</i>	β	<i>P</i>
性别, 女	0.990	0.988		
年龄, 岁	1.011	0.744		
高血压	0.429	0.216		
血脂异常	0.726	0.828		
心血管疾病	2.205	0.421		
二甲双胍	0.999	0.998		
磺酰脲类	2.024	0.356		
吡格列酮	0.661	0.612		
DPP-4抑制剂	0.681	0.620		
阿卡波糖	1.447	0.635		
胰岛素	2.601	0.221		
GLP-1激动剂	0.001	1.000		
DDD保持不变	0.910	0.939		
DDD增加	0.620	0.578		
基线FPG	0.984	0.119		
基线HbA1c, %	5.058	0.005	1.486	0.043*
基线eGFR	0.998	0.882		
基线BW	0.992	0.762		

BW, 体重; DDD, 限定日剂量; DPP-4, 二肽基肽酶-4; eGFR, 估计肾小球滤过率 ($\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$); FPG, 空腹血糖; GLP-1, 胰高血糖素样肽-1; HbA1c, 糖化血红蛋白

* *P*值<0.05被认为具有统计学意义

其他降糖药物的类型和剂量可能是影响其疗效的重要变量。然而, 降糖药物的类型是复杂的, 其降糖活性差异很大。因此, 使用WHO开发的DDD值对这些病例进行分组。在疗效方面, 仅在“DDD减少”组和“DDD增加”组中, FPG和HbA1c出现显著下降。Shyangdan等人使用网络meta分析对EPG 25 mg (0.64%) 和DPG 10 mg (0.54%) 的降HbA1c效果进行了间接比较。当同时使用两种治疗药物时, 这两种SGLT-2i的疗效并未表现出明显的差异^[12]。

相较于本研究的结果, 当未对其他降糖药物进行转换时(定义为相同的总DDD, DDD保持同一组), 从DPG转向EPG的疗效差异没有达到显著性。虽然在以DDD分组的三组之间, 药物转换前的DDD水平没有显著差异。但在“DDD减少”组和“DDD增加”组中, 胰岛素使用者更多。与类似的SGLT-2i相比, 其他降糖药物可能是影响降糖治疗效果的因素。

在本研究中, 采用logistic回归法分析可能影响有效组的相关因素, 显示与基线HbA1c水平相关。Hong等人进行了一项回顾性研究, 分析了良好应答者(定义为治疗12周后, HbA1c<7.0%或HbA1c值下降超过1.0%)的临床特征。其中, 初始血糖值(HbA1c和FPG)高且未经胰岛素治疗者, 对其其他降糖药物或增加SGLT-2i治疗的反应良好^[13]。

SGLT-2i的临床研究表明, eGFR在首次使用后的几周内以剂量依赖的方式下降^[6,7,14,15]。在本研究中, 持续使用EPG 6个月后eGFR值未观察到差异, 这可能与本研究中所有入组患者都使用了DPG持续3个月有关。

不良事件

Donnan等人对随机对照试验(randomised controlled trials, RCT)进行的meta分析显示, 与安慰剂相比, 尿路感染(urinary tract infections, UTI)是最常被报道的不良事件。但SGLT-2i中, 仅有DPG增加了UTI的风险(RR 1.21; 95%CI 1.02-1.43), 其他药物导致的UTI风险没有显著意义(RR 1.02; 95%CI 0.95-1.09)^[16]。Puckrin等人的另一项meta分析显示, 与安慰剂相比, SGLT-2i增加了生殖道感染风险: DPG的RR为3.45 (95% CI 2.55-4.66), EPG的RR为3.11 (95% CI 2.29-4.21)^[17]。

在本研究中, 有173例患者更换了SGLT-2i。使用DPG<3个月即需行SGLT-2i转换者, 其主要原因可能与肾功能有关。在SGLT-2i转换后, 使用EPG<6个月, 可能与药物不良反应和患者不耐受有关。

通过门诊病历中记录的病史, 调查纳入患者发生SGLT-2i转换的可能原因, 仅5例出现肾功能下降, 各有3例出现持续性UTI或阴道瘙痒症状。此外, 其他不良反应, 包括多尿、瘙痒、皮疹、头痛、饥饿, 各报告1~2例。此外, 门诊医疗记录显示可以预防SGLT-2i导致的泌尿系统或生殖器感染风险。当开具门诊处方时, 应加强健康教育(补水、无排尿和良好的卫生习惯)。

局限性

本研究是对病历进行的回顾性分析, 难以获得患者的饮

食和生活习惯记录。虽然监测了患者的实验室检查结果并记录了不良事件，但根据个体差异和对症状的耐受性，轻微的不良反应可能被忽略了。其次，虽然本研究考虑了药物剂量导致的治疗差异，但研究对象为门诊患者，用药依从性可能会影响对疗效和安全性的评价。此外，由于本研究仅限于单一中心，入组的病例数量有限，随访期仅为6个月，要就不同SGLT-2i之间的转换对疗效和安全性的影响得出可靠的结论，需要进行长期的、大规模的临床研究。

结论

本研究表明，T2DM患者从DPG转换为EPG有利于维持血糖，且肾功能无明显改变。在本研究中，改用EPG治疗后，在“DDD减少”组和“DDD增加”组中，HbA1c下降是组间唯一的显著差异。这表明，与类似的SGLT-2i相比，其他降糖药物可能是影响降糖治疗效果的因素。

翻译：桂 玲（华中科技大学同济医学院附属同济医院）

审译：孙洲亮（厦门大学附属第一医院）

Funding This study was supported by a grant from the Kaohsiung Medical University Hospital (KMUH107-M713, KMUH108-M820).

Data availability Data sharing is not applicable to this article as no new data were created or analysed in this study.

Conflicts of interest Ai-Yu Yang, Hung-Chun Chen declare that they have no conflict of interest.

Ethics approval This study was approved by the Institutional Review Board of Kaohsiung Medical University Hospital (KMUHIRB-E(1)-20180310).

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source,

provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

参考文献

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care*. 2014;37(Suppl 1):S14–80.
2. Cruz JE, Ahuja T, Bridgeman MB. Renal and cardiac implications of sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors: the state of the science. *Ann Pharmacother*. 2018;52(12):1238–49.
3. www.fda.gov [homepage on the Internet]. FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens kidney warnings for diabetes medicines canagliflozin (Invokana, Invokamet) and dapagliflozin (Farxiga, Xigduo XR). Inc.; c2000–01 [2016 Jun 14; cited 2019 Dec 25]. Available from: <https://www.fda.gov/>.
4. Tang H, Li D, Zhang J, Li Y, Wang T, Zhai S, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and risk of adverse renal outcomes among patients with type 2 diabetes: a network and cumulative meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(8):1106–15.
5. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. DECLARE–TIMI 58 investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380(4):347–57.
6. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Matthews M, et al. EMPA-REG OUTCOME investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016a;375(4):323–34.
7. Fioretto P, Del Prato S, Buse JB, Goldenberg R, Giorgino F, Reyner D, et al. DERIVE Study Investigators. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study. Version 2. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(11):2532–40.
8. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>. Accessed November 17, 2019.
9. Clarke PM, Glasziou P, Patel A, Chalmers J, Woodward M, Harap SB, et al. ADVANCE Collaborative Group. Event rates, hospital utilization, and costs associated with major complications of diabetes: a multicountry comparative analysis. *PLoS Med*. 2010;7(2):e1000236. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000236>.
10. Satirapoj B, Korkiatpitak P, Supasyndh O. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor on proximal tubular function and injury in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Clin Kidney J*. 2019;12(3):326–32.
11. Bell DSH, Goncalves E. Increase in glycated haemoglobin concentrations after unwarranted prescription changes. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(10):2510–1.
12. Hong AR, Koo BK, Kim SW, Yi KH, Moon MK. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in Korean patients with type 2 diabetes mellitus in real-world clinical practice. *Diabetes Metab J*. 2019;43(5):590–606.
13. Shyangdan DS, Uthman OA, Waugh N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*.

- 2016;6(2):e009417. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009417>.
14. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al. EMPA-REG RENAL trial investigators. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(5):369–84. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70208-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70208-0).
 15. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(8):606–17.
 16. Donnan JR, Grandy CA, Chibrikov E, Marra CA, Aubrey-Bassler K, Johnston K, et al. Comparative safety of the sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(1):e022577. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022577>.
 17. Puckrin R, Saltiel MP, Reynier P, Azoulay L, Yu OHY, Filion KB. SGLT-2 inhibitors and the risk of infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol*. 2018;55(5):503–14.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



药物-疾病相互作用的管理：荷兰的最佳实践建议

Maike M. E. Diesveld¹ · Suzanne de Klerk¹ · Pieter Cornu^{2,3} · Dorothea Strobach⁴ · Katja Taxis⁵ · Sander D. Borgsteede¹

Received: 4 June 2021 / Accepted: 12 July 2021 / Published online: 17 July 2021
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG 2021

摘要

背景：药物-疾病相互作用是指药物治疗可能对共病患者产生负面影响。在这种情况下，可能需要避免使用某种药物，或调整其剂量，或对患者进行密切监护。在荷兰，药师制定了基于药理学考量如何系统评估药物-疾病相互作用以及如何对特定药物-疾病相互作用提供监护指引的最佳实践。**目的：**描述荷兰药物-疾病相互作用监护指引的开发过程以及在药物处方和配药环节中的实施情况。**背景：**荷兰药师和医生在初级保健机构和医院的实践。制定过程：多学科专家小组评估疾病是否存在临床相关的药物-疾病相互作用，并通过文献综述和专家意见评估药物-疾病相互作用，随后制定实践建议。**实施：**这些建议应用于荷兰初级保健机构和医院的所有临床决策支持系统。**评估：**针对57种疾病和临床状况制定了实践建议。药物-疾病相互作用占比最多的是心血管疾病（n=12，如QT间期延长、心力衰竭），其次是生殖系统相关疾病（n=7，如妊娠）。实践建议中不同疾病产生药物-疾病相互作用的药物数量也不同，例如子宫内膜异位症和鼓膜置管术有6种，卟啉症高达1171种，而妊娠期内所有药物都要纳入考虑。**结论：**本研究制定了药物-疾病相互作用的实践建议，并在开具药物处方和配药环节中实施。这些建议通过在即时医疗中预警有临床意义的药物-疾病相互作用，为药师和医生提供理论和技术支持，从而提高药物治疗安全性。这一实践也可被其他国家所采用，以促进安全用药。

关键词：最佳实践 · 临床决策支持 · 药物-疾病相互作用 · 药物治疗安全性 · 药学实践 · 荷兰

✉ Sander D. Borgsteede
sander.borgsteede@healthbase.nl

¹ Department of Clinical Decision Support, Health Base Foundation, Papiermolen 36, 3994DK Houten, the Netherlands

² Research Group Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy (KFAR), Faculty of Medicine and Pharmacy, Vrije Universiteit Brussel, Brussels, Belgium

³ Department of Medical Informatics, UZ Brussel, Brussels, Belgium

⁴ Hospital Pharmacy and Doctoral Programme Clinical Pharmacy, University Hospital Munich, Munich, Germany

⁵ Department of Pharmacy, Unit of Pharmacotherapy, Epidemiology and Economics, University of Groningen, Groningen, the Netherlands

本实践建议的优势

- 建立了一种系统化评估药物-疾病相互作用相关文献（包含专家意见）的方法，促进实践建议合理化、透明化，使之既能预警药物-疾病相互作用风险，也能避免过多的无效警报。
- 在即时医疗中实施药物-疾病相互作用的实践建议有助于用药安全，因为医疗专业人员可立即采取干预措施。
- 该实践建议总结了大量有临床相关的药物-疾病相互作用

用的疾病，并为这些实践在荷兰以外的其他国家的实施提供了一个好的起点。

本实践建议的劣势

- 由于这些建议需要定期修订，且必须为新上市的药物制定新的实践建议，设立多学科专家小组，并修订现有的药物-疾病相互作用需要付出巨大的努力。

- 其他国家卫生保健组织的差异、药师的职责和法律问题可能会限制药物-疾病相互作用预警的应用。

- 这些实践建议主要是用荷兰语撰写，故不利于国际传播。在国际同行评议期刊上发表药物-疾病相互作用的方法和相关结果将有助于进一步传播这些知识。

背景

在荷兰，由于药物相关问题（drug related problems, DRPs），药师更改了1.8%的社区药房处方。2.2%的这些被更改处方的潜在问题是出现某种疾病或临床状况的禁忌症^[1]。这些数据表明，对有多种共病患者（不止一种慢性疾病）的用药安全管理是药师的一项重要工作挑战^[2]。欧洲国家正面临着人口老龄化和慢性病增多的问题，因此对医疗机构的需求也越来越迫切^[3]。在许多国家，共病患者数量逐步增加^[3]，与单病患者相比，前者需使用更多的药物^[4]。由于患者数量和平均用药数量都在增加，因此需为协助药师管理用药安全提供解决方案。

药师通过识别、解决及预防DRPs来促进用药安全^[5]。DRPs是指涉及药物治疗的、实际上或潜在地干扰了最佳健康结局的事件或情况^[1,5]。药师参考常用的药物手册以解决有关药物相互作用的问题，如《Stockley药物相互作用》。在临床决策支持系统（clinical decision support systems, CDSSs）中实现药物相互作用预警，将为医疗专业人员提供比药物手册更好的支持^[6]。然而，对于大量的DRPs，医务人员并未在CDSSs中得到支持。无法广泛获取DRPs相关知识和实践解决方案的其中一项是药物-疾病相互作用（drug-disease interactions, DDSIs）。

DDSI是指治疗某种疾病的药物可能会使患者的其他共病或疾病状况恶化。从本最佳实践的角度来看，这并不是一种病理状况。其他情况，如妊娠和佩戴隐形眼镜也被纳入作为导致DDSI的临床相关状况。

DDSI通常在产品特性概要（Summary of Product Characteristics, SmPC）中进行描述。实际上，SmPC中的DDSI在实践中并不总是最佳的，因为有些建议并不明确或不切实际。除SmPC外，还有其他推荐来源可用于一些共病和临床状况，如肾损害、肝硬化和妊娠/哺乳期^[7]。据我们所知，目前涵盖多种共病的DDSI指南或实践建议并不多见。

在荷兰，药师在几十年间制定了一套基于药理学考量的、可分析和评估可能发生的DDSI的管理体系，并为特定药物制定了的实践建议^[7]。这一实践产生了一系列积极的、临床相关的DDSI和实践建议。另一方面，有些合并症和药物被评估为临床不相关的DDSI，故没有制定实践建议。有临床相关性的实践建议应用于CDSS，可在监护时预警DDSI并提供相应实践建议。

目的

本最佳实践建议旨在描述荷兰药物-疾病相互作用实践建议的制定过程以及在开具药物处方和配药过程中的实施情况。

制定

DDSI在荷兰医疗系统中开具药物处方和配药环节中的实践

荷兰大约有2000家药房，平均分布在全国各地，每家药房大约服务8650例患者^[8]。医疗服务机构的地理位置优越，患者家中距离全科医生（general practitioner, GP）或药师平均为1公里^[9]。荷兰居民可选择注册一名全科医生和一家社区药房^[10]。患者可自主选择其药房，但在社区药房之间更换的情况很少见：90%的患者几乎只去注册的社区药房^[11]。在药房注册有以下获益：能更有效地发放慢性病用药的发放，药师

可获取患者完整用药史，在发放新药前可根据患者近期状况和药物特性以检查用药安全。几乎所有（80-90%）的GP都使用同一种系统，可与社区药房进行相关患者数据的标准化交换（包括相关实验室结果、DDSI s、用药史）^[12]。患者疾病或临床状况通过标准代码进行登记，这使得与其他系统交换这些信息成为可能。自2007年7月以来，荷兰的社区药师已被纳入Dutch Medical Treatment Contracts Act（WGBO）。WGBO规范了医疗专业人员和患者的合同，并规定了职业保密的要求，以维护完整的患者病历和患者权利^[13]。这意味着患者用药监护是药师和医生的共同责任，而医疗信息的交换和患者管理的讨论是这一过程的重要组成部分^[14]。

在荷兰，除急诊外，第一次就诊于专科医生必须由全科医生转诊。如果患者住院或其他情况就诊于专科医生而不是全科医生，专科医生会将该患者的最新医疗数据告知全科医生和/或药师^[15]。除少数情况外，医生负责开具处方，这一过程从确定问题（诊断）和治疗目标开始。接下来，医生拟定治疗方案，并通过检查相关信息（如潜在的禁忌症）来确定该治疗方案是否适用于该患者^[16]。处方开出后，社区药师给门诊患者配药。配药前，药师负责审核DRPs^[5]。医院药师负责为住院患者配药。门诊医生给门诊患者开出的处方由社区药房配药。在许多医院，专门负责过渡阶段药学服务的门诊药房都位于医院附近。

在荷兰，药师使用药房信息系统中嵌入的临床决策支持系统以对药物过敏、药物相互作用、DDSI s等DRPs产生预警。预警是基于两个国家药物数据库（Pharmabase和G-standaard）之一中的信息，包含2063种上市药物。这两个数据库非常相似，对大多数DDSI s的评估采用了相同的方法（参见“制定”部分）^[7]。荷兰的所有药房都可以获得本最佳实践文章中描述的关于DDSI s的信息。荷兰医院使用不同的CDSS，但其数字化药物安全信息也是依赖于与初级保健药师和医生一样的数据库^[17]。除了数据库中的常规信息外，医院药师经常制定其他临床方案^[18]。这些临床方案的使用不在本文研究范围内。为了更好地概述荷兰的医疗保健情况，患者在初级保健机构中获得处方药的流程，以及支持软件的作用如图1所示。

除了从药房获得处方药外，还可以在药店或超市购买非处方药（Over The Counter, OTC）。OTC药物通常被认为是安全的，如尼古丁贴剂、非阿片类镇痛药和一些抗酸药，并且只以小包装出售。认证人员需要在必要时为患者提供建议。建议患者在其他零售商购买的非处方药告知其医生和药师。

制定DDSI s建议的过程

我们成立了一个全国性的、多学科的专家小组来制定DDSI s建议。该专家组由12名医疗专业人员组成：社区药师、医院药师、几名医生（如全科医生、专科医生）以及在循证医学和临床决策支持方面有经验的药师。该专家组遵循一个六步计划，从定义DDSI的范围开始，描述特定疾病或临床状况的相关影响（步骤1），确定待评估的药物（步骤2），由此建立有临床相关性预警的特定疾病或临床状况及需要评估的药物。接下来，从文献、说明书和二次来源（如指南和手册）中收集DDSI的证据，并在报告中呈现（步骤3和步骤4）。专家组就这些报告进行讨论，并总结出实践建议，之后推动实施（步骤5和步骤6）。这种标准化方法学的步骤已在另一综述中进行了更详细的描述^[7]。

医疗专业人员根据他们在临床实践中对药物安全指导的需求，开展评估。并非所有需求都会产生新的DDSI s，因为对于许多疾病并不需要或临床证据不足以制定实践建议。例如，高钾血症或低钠血症等情况需要立即在医院治疗，因此在出院时不会成为相关的共病。另一个没有制定实践建议的疾病是痴呆。根据专家小组的意见，这种疾病特异性不够，通常在专门疗养院治疗，那里针对这种情况有专门的治疗方案指导药物安全使用^[19]。

制定建议的一个重要方面是专家小组有权排除一些与临床实践无相关性的个别DDSI。这种情况下，即使与官方说明书或临床研究证据中的资料不一致，也不会产生预警，这些举措旨在减少无效预警。导致这些结论的原因将在背景资料中提供给所有使用者包括专家意见。比如，糖尿病患者使用抗抑郁药舍曲林是与临床实践无关的DDSI。舍曲林的SmPC对使用该药的糖尿病患者提出警告。有研究提示舍曲



图1. 患者从GP到药房的流程示例以及临床决策支持软件帮助医务人员预警和解决DDIs

林会影响血糖水平^[20]，但另一些研究没有观察到显著的影响^[21]。除了这些相互矛盾的研究结果以外，舍曲林的适应证即抑郁症也可影响患者的糖尿病和后续的疾病治疗。因此，我们得出的结论是证据和临床相关性太少，故没有实施实践建议。

实施

如果DDI被评估为临床相关，并制定了实践建议，则这些实践建议会被在两个国家药物信息数据库中实施，并上传到荷兰的药房（约2000家）、全科诊所（约5000家）和医院（约116家）的CDSS中^[22]。这些实践建议的合成是CDSS的一部分，因此不需要额外的软件或订阅。医院药师使用的CDSS软件与社区药师有所不同。通常，所有可用的DDI建议（如肾功能损害）大多作为单独的临床准则实施。一旦属于DDI的疾病或状况被登记入患者的记录，CDSS将检查处方是否会在即时诊疗时导致DDI。如果是，预警将会显示针对相应DDI的实践建议。为展示DDI预警路线和可能的解决方案，图2给出了几个例子。

评估

表1描述了在荷兰界定为临床相关的DDIs的疾病和临床状况，并为其制定了实践建议。对于每一种疾病或临床状况，在荷兰的疾病发生率可以反映出其医疗负担。具有DDI预警的疾病和临床状况共有57种，其中心血管疾病（n=12）和生殖系统相关疾病（n=7）占比最大。表中显示，不同疾病和临床状况产生被评估为临床相关的DDIs药物数量有很大的差异，从6种到1171种，甚至涵盖所有注册药物。对于所有被评估的药物或药物类别，制定了专门的实践建议，并给出其编号。实践建议的数量小于DDI的药物数量，因为前者通常是针对某一类药物（如ACE抑制剂），而不是针对单个药物。表中给出了每种疾病或临床状况最常见的示例。一些实践建议标记为“安全使用”，对于这种情况，当药物评估为安全时，也会给出评估的结局。这种“安全使用”的信息对患者很重要，有助于改善其依从性。这些安全信号的下一步是告知患者在特定情况下的药物安全性，例如妊娠。最后，该表还罗列了DDI可能涉及的药理学机制和一些药物或药物类别的例子。

	案例一	案例二	案例三	案例四
患者 临床状况 当前用药 新增处方（药物、剂量）	男性，68岁 心力衰竭 依那普利、呋塞米、美托洛尔 布洛芬400 mg，一日三次	女性，71岁 帕金森病、QT间期延长 左旋多巴、卡比多巴、恩他卡朋 甲氧氯普胺10 mg，一日三次	女性，60岁 甲状腺功能减退 左旋甲状腺素 地高辛0.125 mg，一日一次	男性，58岁 肝硬化，Child-Pugh评分B级。 无 泮托拉唑20 mg，一日一次
DDSI	↓ 非甾体抗炎药（NSAIDs）通过抑制前列腺素的生成。前列腺素维持着心脏患者的肾脏灌注。NSAIDs可损伤心衰患者本已受损的肾脏灌注。	↓ 甲氧氯普胺是一种非选择性的多巴胺受体拮抗剂，可透过血脑屏障，引起锥体外系副作用。它也可能导致QT间期延长或尖端扭转型室速。	↓ 甲状腺功能减退患者地高辛的肾脏清除率减少，将会导致地高辛暴露量增加、毒性增加。	↓ 泮托拉唑主要由肝脏代谢，肝硬化患者肝代谢受损，导致药物暴露量增加。
建议	↓ 用镇痛药替代NSAID。如果无法替代，使用最小剂量，并告知处方医生每年至少检查两次肾功能。告知患者如果出现脚踝/足部肿胀、体重异常增加或气短的症状，需尽快就医。	↓ 帕金森病：用多潘立酮替代甲氧氯普胺。如果无法替代，告知患者帕金森病的症状可能恶化。QT间期延长：选择另外一种止吐药	↓ 确认患者甲状腺功能是否稳定。如果稳定，可以发放地高辛。如果甲状腺功能未知或不稳定，请告知医生该患者地高辛的作用会增加，在患者甲状腺功能正常时可能需要调整剂量。告知患者地高辛中毒的症状，如果出现症状，请咨询医生。	↓ 选择对Child-Pugh评分B级肝硬化患者安全的另一种质子泵抑制剂，如埃索美拉唑。
药师服务	↓ -和医生沟通，用对乙酰氨基酚替代布洛芬。但是，这并不是合适的选择。 -处方药改为：布洛芬200 mg，一日4次。计划在2周内复查肾功能。 -告知患者调整后的处方，并指导患者如果频繁出现心衰症状，请及时就医。	↓ -和医生沟通，用多潘立酮替代甲氧氯普胺，牢记QT间期延长较高的风险。 -处方药改为：多潘立酮10 mg，一日3次。谨慎设定剂量，以最小化QT间期延长的风险。 -告知患者调整后的处方及可能影响帕金森病或QT间期延长的副作用。	↓ -患者并不知道自己的甲状腺状况。在患者的病史中不包括甲状腺功能状况。 -告知医生，地高辛作用可能增加，不需要改变剂量。 -和患者说明地高辛中毒的症状，强调定期检查甲状腺功能的重要性。	↓ -和医生沟通，用埃索美拉唑替代泮托拉唑。 -处方更改为：埃索美拉唑20 mg，一日一次。 -告知患者调整后的处方。

图2. 药学实践中几种DDSI预警路径和可能的解决方案

最佳实践并不是固定不变的，而是每月更新。直到2020年，实践建议的制定结合了特别检索的临床证据和专家意见。但是，在定期重新评估DDSI时，已经制定的标准化的、因此更透明的方法学将逐渐取代先前的评估^[7]。对新上市药物的SmPC进行筛查以寻找潜在的DDSI，并对SmPC的更新进行评估。最后，现有建议在定期修订后更新，或由医疗专业人员提出的议题产生。

讨论

荷兰已经开发出了一种全面的DDSI信号预警系统。本最佳实践纳入57种疾病和临床状况，已在临床决策支持系统（CDSS）中实施，并可在线查阅相关资料。在初级保健机构，药师登记的病例中将近一半的患者至少记录了一种可能导致DDSI的疾病或临床状况^[23]。监护这些DDSI是药师的职责之一。因此，这种管理实践为荷兰患者的用药安全带来了

附加价值^[5,24,25]。
导致DDSI最常见的是心血管疾病。心血管疾病在全球范围内非常普遍，是最常见的死亡原因^[26]。此外，心血管疾病恶化的后果可能是严重的：预期寿命缩短，甚至死亡。心血管疾病患病率高和后果严重可能反映在其DDSI的数量上，这可能是由于心血管疾病得到了广泛的研究，从而使人们对其负面影响有广泛的了解。

在不久的将来，医疗专业人员将平均负责更多需使用多种药物的共病患者^[3,4]。同时，由于科技创新（可穿戴设备、不断增加的药代动力学、药效学和药物基因组学数据）和数据交换，医疗机构将获得更多的患者数据^[27]。当这些创新数据与DDSI的药理学知识相结合时，可以开发更个性化和迅速的警报，用于预警和监测DDSI。

实践建议对OCT药物用药安全的促进作用取决于各国的医疗系统具体情况。在荷兰，OCT药物在药店和超市也有销售。这些OCT药物仍有可能引起DDSI（如NSAIDs和心

表1. 药物-疾病相互作用 (DDIs) 相关的疾病和临床状况: DDSI的药物数量、最常见的实践建议、药理学作用机制和预警药物示例

疾病或临床状况 (n=57)	频率 (x:1000) ^d	经过证实 产生DDSI的 药物	独有的 实践建议 数量	最常见的实践建议	DDSI的药理学作用机制	预警药物示例
心血管系统 (n=12)						
高血压 ^b	167	100	9	考虑替代方案或 定期监测血压	影响血管平滑肌, 引起水钠潴留	糖皮质激素、 达那唑、钙调磷酸酶抑制剂
雷诺综合征 ^b	50	47	3	考虑替代方案; 告知患者相关症状	小动脉血管收缩	β 受体阻滞剂、 细胞毒药物、曲坦类药物
缺血性心脏病 ^b	45	104	27	考虑替代方案; 告知医生; 告知患者相关症状	冠状动脉血管收缩, 心血管不良反应 (心动过速)	三环类抗抑郁药、 激素类避孕药、NSAIDs 激素类避孕药;
缺血性卒中和短暂性 脑缺血发作 (TIA)	29 (包括出血性卒中)	43	5	考虑替代方案	增加动脉血栓风险	NSAIDs
出血性卒中	29 (包括缺血性卒中)	46	5	考虑替代方案; 告知患者相关症状	增加出血风险或 (颅内) 血压升高风险	抗凝剂、抗血小板聚集药、 NSAIDs
心力衰竭 ^a	14	96	13	考虑替代方案; 告知患者相关症状	负性肌力作用或 致心律失常作用; 水钠潴留	抗心律失常药、NSAIDs、 三环类抗抑郁药
外周动脉疾病	3	27	5	考虑替代方案;	血管收缩,	激素类避孕药, NSAIDs
静脉血栓栓塞 ^b	2.5	33	9	告知患者相关症状; 考虑替代方案;	增加心血管疾病的风险 对凝血功能的影响	激素类避孕药, 雌激素受体拮抗剂
Wolff-Parkinson-White 综合征 (典型预激综合征)	1.2	30	2	告知患者相关症状 考虑替代方案	房室结传导减慢	β -受体阻滞剂、强心甙、 钙拮抗剂
出血性疾病 (分别为0.2、1-10或 罕见)	视具体情况而定 (分别为0.2、1-10或 罕见)	75	8	考虑替代方案; 告知患者相关症状	出血风险增加	抗凝剂、抗血小板聚集药、 NSAIDs
QT间期延长 ^c	0.5	229	1	考虑替代方案	导致心律失常	抗心律失常药、三环类抗抑郁药、 大环内酯类
Brugada综合征 ^c	0.1-0.5	62	3	考虑替代方案; 进行ECG检查; 告知患者	导致心律失常	抗心律失常药、锂剂、 三环类抗抑郁药
生殖系统 (n=7)						
男性生育力	不适用	153	2	告知患者对生育的影响	生殖毒性	抗肿瘤药物

表1. 接上表

疾病或临床症状 (n=57)	频率 (x:1000) ^d	经过证实 产生DDSI的 药物	独有的 实践建议 数量	最常见的实践建议	DDSI的药理学作用机制	预警药物示例
备孕 (女性) ^c	不适用	2063	33	备孕时可安全使用、或 (可能) 有风险或风险未知; 建议选择安全的药物或更安全性更好的替代药物	致畸作用	所有药物
妊娠期 ^c	不适用	2063	31	可安全使用的或 (可能) 有风险、或风险未知; 建议选择安全的药物或安全性更好的替代药物	致畸作用	所有药物
哺乳期 ^c	不适用	2063	11	可安全使用、或 (可能) 有风险、或风险未知; 建议选择安全的药物或安全性更好的替代药物	药物的乳汁分泌可能对婴儿产生影响	所有药物
乳腺癌	14 (女性)	46	4	考虑替代方案, 告知医生会增加乳腺癌的风险	乳腺癌进展的风险增加	激素类避孕药、绝经后激素替代疗法、选择性雌激素受体调节剂
子宫内膜异位症 ^a	6 (女性)	6	2	告知患者症状会加重	对异位子宫内膜组织的负面影响	雌激素、他莫昔芬
子宫内膜癌 ^a	1900 (女性)	8	2	子宫内膜癌的风险增加, 注意监测	子宫内膜增殖、雌激素和孕激素受体增加	雌激素、他莫昔芬
遗传性疾病 (n=6) 假性胆碱酯酶缺乏症	34-40	8	2	考虑使用替代肌肉松弛药或延长作用时间	胆碱酯酶降解减少	骨骼肌松弛药或局部肌松药
葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 缺乏症	1	66	3	考虑替代方案, 或在使用治疗剂量的情况下, 药物, 告知患者相关症状	溶血性贫血	抗疟药、解热镇痛药、抗生素
家族性高脂血症	视具体情况而定 (0.001-1)	30	6	查血脂	极低密度脂蛋白、甘油三酯、低密度脂蛋白/高密度脂蛋白-胆固醇升高	非典型抗精神病药、胆汁酸螯合剂、雌激素
镰状细胞贫血 卟啉症 ^c	0.1-0.5 0.01	14 1171	4 3	考虑替代方案 考虑替代方案, 告知患者相关症状	导致血管阻塞 溶血作用	集落刺激因子、PDE5抑制剂 巴比妥盐、卡马西平、红霉素

表1. 接上表

疾病或临床症状 (n=57)	频率 (x:1000) ^d	经过证实 产生DDSI的 药物	独有的 实践建议 数量	最常见的实践建议	DDSI的药理学作用机制	预警药物示例
血管性水肿	0.01	24	2	考虑替代方案	缓激肽水平升高或C1酯酶抑制物活性降低	血管紧张素转换酶抑制剂, 激素避孕药
胃肠道疾病 (n=5)						
胃食管反流性疾病 ^b	14	33	2	考虑替代方案; 告知患者相关症状	食道下括约肌松弛	钙拮抗剂, 茶碱
食道狭窄	14	39	3	考虑替代方案	溃疡或食道刺激征	二膦酸盐, NSAIDs, 四环素
消化不良 ^b	9	124	9	开具质子泵抑制剂; 告知患者相关症状	出血风险增加, 产生溃疡效应	抗凝剂、糖皮质激素、NSAIDs
消化性溃疡 ^b	2.4	85	9	开具质子泵抑制剂; 告知患者相关症状	出血风险增加, 产生溃疡效应	抗凝剂、糖皮质激素、NSAIDs
炎症性肠病 ^b	0.1	69	2	取决于患者病情缓解的情况; 考虑替代方案或告知患者相关症状	对病理理性肠粘膜有不良影响	NSAIDs
动力学相互作用 (n=5)						
肾功能损害 ^c	20.8	641	327	考虑替代方案或调整剂量	药物清除降低	抗生素、抗癫痫药、RAS抑制剂
肾脏替代治疗 ^c	取决于治疗类型 (分别为0.3和0.05)	862	177	考虑替代方案或调整剂量	药物清除降低	抗生素、抗癫痫药、RAS抑制剂
血液透析、腹膜透析	9.5	767	133	考虑替代方案或根据Child-Pugh评分调整剂量	药物清除降低, 药效学改变	苯二氮卓类、质子泵抑制剂、他汀类
肝硬化 ^a	10-15	20	16	考虑替代方案或根据体重增加剂量	表观分布容积增加	直接口服抗凝剂、肝素、青霉素类药物
病态肥胖 ^c	0.7	156	10	开具质子泵抑制剂, 考虑替代方案或开具无糖制剂	吸收或代谢状态改变, 胃肠道副作用的风险增加	糖皮质激素、降糖药、NSAIDs
神经系统相关 (n=5)						

表1. 接上表

疾病或临床症状 (n=57)	频率 (x:1000) ^d	经过证实 产生DDSI的 药物	独有的 实践建议 数量	最常见的实践建议	DDSI的药理学作用机制	预警药物示例
睡眠呼吸暂停 ^a	22-29	78	6	如果使用CPAP治疗则无禁忌症; 否则考虑替代方案, 告知患者相关症状会恶化	呼吸抑制	麻醉剂、苯二氮卓类、阿片类药物
癫痫	3	171	21	考虑癫痫发作风险较低的替代方案; 告知患者相关症状; 不超过最大剂量	作用于GABA受体	几种抗生素、抗抑郁药、抗精神病药
帕金森病	3	70	12	考虑对多巴胺拮抗作用较小的替代方案, 告知患者症状	作用于多巴胺受体	抗精神病药、止吐药
肌无力 ^b 重症肌无力 兰伯特-伊顿综合征 迟发性运动障碍	视具体情况而定 (分别为0.2和0.003-0.004) 未知	217 80	4 5	考虑替代方案, 告知患者症状暂时增加 考虑其他副作用的替代方案, 告知患者症状	作用于突触后乙酰胆碱受体或突触前钙通道 作用于多巴胺和/或乙酰胆碱	抗生素、抗癫痫药、糖皮质激素 抗胆碱能药物、抗精神病药、止吐药
呼吸系统 (n=2) 哮喘 ^a	33	101	7	考虑替代方案, 告知患者相关	诱发支气管痉挛、支气管收缩或支气管梗阻	β受体阻滞剂、NSAIDs
慢性阻塞性肺疾病 ^a	33	86	6	告知患者相关症状	诱发支气管痉挛或支气管收缩、呼吸功能不全	苯二氮卓类、β受体阻滞剂
内分泌系统 (n=3) 糖尿病 ^b	67	166	18	建议患者尽可能监测血糖, 告知高血糖/低血糖症状	对血糖代谢、胰岛素敏感性或胰岛素分泌的影响	非典型抗精神病药、糖皮质激素、噻嗪类利尿剂
甲状腺功能减退	24	105	5	根据甲状腺功能的情况: 告知患者和医生额外的甲状腺功能检查和症状	对药代动力学或药效学的影响, 对甲状腺功能的影响	胺碘酮、地高辛、含碘制剂

表1. 接上表

疾病或临床症状 (n=57)	频率 (x:1000) ^d	经过证实 产生DDSI的 药物	独有的 实践建议 数量	最常见的实践建议	DDSI的药理学作用机制	预警药物示例
甲状腺功能亢进	8	81	8	根据甲状腺功能的情况：选择替代方案或告知患者症状并建议甲状腺功能检查	对药代动力学或药效学的影响，对甲状腺功能的影响	胺碘酮、地高辛、含碘制剂
精神疾病 (n=2)						
抑郁症 ^b	31	58	17	告知患者抑郁症状增加/进展	抑郁症状进展，无论是否有因果关系	5α还原酶抑制剂、抗癫痫药、糖皮质激素
精神分裂症 ^a	3	32	5	与医生或精神科专家讨论可能的替代方案或治疗方案	罹患精神病的风险增加	苯丙胺、抗癫痫药、多巴胺受体激动剂
其他 (n=10)						
青光眼	19	22	3	告知患者相关症状	眼压升高	糖皮质激素
痛风	29.8	42	5	告知患者相关症状	尿酸水平升高	水杨酸、环孢素、异维A酸
银屑病	8	93	8	告知患者相关症状，并在症状增加/恶化时建议替代方案	未知	β受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂、锂
尿潴留	2-110	120	3	考虑替代方案或在治疗开始时检查尿潴留，告知患者	膀胱逼尿肌收缩减少，括约肌收缩增加	副交感神经阻断剂、阿片类药物、利尿剂
肺结核	0.05	12	3	考虑替代方案，治疗结核病，告知相关患者症状	罹患结核病的风险增加	糖皮质激素、卡介苗
干燥综合征	0.1-0.5	142	9	取决于眼药水的给药频率或防腐剂：考虑替代方案或将症状告知患者	泪液和唾液水分产生减少	抗胆碱能药，β受体阻滞剂
鼓膜造口置管术	未知	6	2	建议患者最长使用2周，或考虑替代方案	耳毒性风险	含有氨基糖苷类、醋酸、丙二醇的滴耳液
体育运动中的违禁药物 ^c	不适用	213	6	列入世界反兴奋剂机构禁止名单，检查相关条例	该类药物在运动中可带来额外的优势，因此被禁止	类固醇、β2激动剂、促红细胞生成素类似物、利尿剂

表1. 接上表

疾病或临床状况 (n=57)	频率 (x:1000) ^d	经过证实 产生DDSI的 药物	独有的 实践建议 数量	最常见的实践建议	DDSI的药理学作用机制	预警药物示例
影响驾驶能力的药物 ^c	不适用	352	43	告知患者禁止驾驶或驾驶限制 (药物和驾驶的时间间隔)	反应性降低、困倦	阿片类药物、苯二氮卓类药物、曲普坦 类药物、抗组胺药
隐形眼镜	不适用	115	8	不要戴隐形眼镜或在使用眼药 水后等待一段时间后再戴 隐形眼镜	隐形眼镜上附着的防腐剂或 药物可能会刺激眼睛	所有滴眼液(含和不含防腐剂), 全身使用利福霉素

^a 自2020年以来, 制定DDSI的方法学已标准化^[7]。本DDSI已根据标准化方法进行充分评估。

^b 本DDSI中的一些药物已按照标准化方法进行了评估。没有脚注的DDSI尚未按照该标准化方法进行评估。

^c 对于这种疾病, 有国际或者国内指南可用于选择纳入本DDSI的药物。

^d 子宫内肿瘤为发病率, 其余疾病为患病率。数据通常来自国家公共卫生和环境研究所 (RIVM)、荷兰卫生服务研究所 (NIVEL) 的年度患病率数据、欧洲或全球的孤儿药数据。

衰)。但是, 荷兰药店和超市没有使用CDSS, 所以这些DDSI没有预警。因此, 如果患者正在使用OCT药物, 并有共病和/或服用其他药物, 则建议他们咨询医生或药师。所以这一系统并不是完美的^[28]。在一些国家, OCT药物只在药房销售, 因此这类药物的DDSI预警比荷兰的情况更可靠, 因此, 这一最佳实践对促进其他国家OCT药物的安全使用是非常有意义的。

DDSI预警需要结合药物治疗对疾病影响的药理学知识以及特定患者疾病状况的临床知识来解决。在荷兰, 药师和医生通常经过专业间沟通来解决用药安全问题^[29]。缺乏跨专业沟通可能会限制专业人员之间的知识交流, 不能得到最优的健康结局。如果专业间的沟通受到阻碍, 例如由于对药师在用药安全中的责任意见不一而缺乏沟通, 或由于在医疗机构难以联系到同事等实际问题如), 则会使得DDSI的解决更加困难^[30]。不同国家之间的专业间沟通存在着重大差异, 在不同医疗环境中(如初级保健机构 vs. 医院)的专业间沟通也存在差异, 。

在荷兰, DDSI实践的优势之一是经过多年的发展, 药师掌握了较为广泛的药理学知识和实践能力, 在日常实践中具备较多实施临床决策支持的经验。自80年代以来, DDSI预警一直是临床决策支持系统的一部分^[31], 这一实践从最开始来自于专家意见演变成为一种结合系统文献综述和多学科专家小组的、透明的、标准化方法^[7]。另一优势是在所有系统和临床实践中, 在医疗机构医生开处方或药师配药都可发生DDSI预警。如果需要采取行动, 医生和药师可立即进行干预。在荷兰, 药师和医生针对处方开具和用药安全进行DDSI的沟通已非常普遍^[29]。这种做法促进了跨专业交流: 预警可能会对其他学科的医生有提示作用。药师可获取患者完整用药史, 因此他们可成为传达预警并进行适当的沟通和行动的理想桥梁。

下面将讨论在其他国家广泛实施和采用本最佳实践建议的三个障碍。首先, 可能会出现大量无效预警。在这种情况下, 医疗专业人员接触到过多CDSS发出的预警, 这可能导致一些潜在的重要预警被意外覆盖。这些不会导致患者急性风险或不需要药师采取行动的报警会导致无效预警和覆

盖预警。警报缺乏特异性或敏感性也可能导致无效报警。这可以通过在预警中加入更多的患者特征来解决，但需要关于基本数据交换达成多学科协议，再对CDSS软件进行重大调整，以促进复杂的决策规则和跨学科数据交换^[23,32]。为了最大限度降低无效预警的风险，在DDSI的整个评估过程中应牢记在临床实践中的完整性和可行性之间的平衡。其次，维护大量的DDSI需要付出大量的努力^[33]。实施的建议受到临床证据和新上市药物不断变化的影响。约有五名药师负责数据日常维护工作，并每年组织两次多学科专家小组会议。最后，本实践嵌入到荷兰的医疗体系和监管中。其他国家的实践组织或立法组织可能各不相同，并可能限制这一实践建议的落地实施。例如，德国最近才在社区药房中引入电子病历^[34]，以助于提供更完整的病历资料和DRPs。执行这一最佳实践的法律前提是实践建议在一些情况下允许超SmPC等文档的用药。这一最佳实践有时允许给有药物SmPC禁忌症的患者开具处方。虽然大多数欧洲国家在一定程度上允许超说明书用药，但仍需遵循法律限制^[35]。另一项法律限制可能是新的医疗器械条例（Medical Device Regulation, MDR）。条例将某些软件视为医疗设备，如CDSS，且须强制遵守这一规定。目前尚不清楚MDR是否会影响在本最佳实践制定并在CDSS中实施的药理学知识或其他方面。

尽管这种最佳实践的完全实施可能会遇到一些法律、技术和实践方面的障碍，但仍然有可能实施。由于CDSS的实施成本可能非常高，在临床规范下或通过方案逐步实施可能更容易组织，成本更低。技术上的必要条件是对数据进行编码，以保证系统和医疗专业人员之间的兼容性和数据交换。本文可以作为实施DDSI预警的一个开始。所有国家的药理学机制是相似的，但对临床相关性的评估可能会因医学专业和国家而异。因此，作者建议通过逐个实施DDSI预警，“从低开始，慢慢完善”，随时间推进DDSI体系的搭建。在国际上实施这一事件将有助于接收更广泛的观点，并将为讨论和改进在荷兰的实践建议提供建议。未来的研究应将通过评估产生预警的数量和医疗专业人员采取的行动，来探讨本文所描述的最佳实践的临床影响。

结论

在荷兰，基于药理学考虑和专家意见，针对57种疾病和临床状况制定了药物-疾病相互作用的实践建议。这些建议已经应用于临床决策支持系统中，通过在即时医疗实施时预警药物-疾病相互作用以支持药师和医生的工作，从而提高用药安全性。这一实践也可被其他国家所采用，并有助于更安全地用药。

翻译：郭 珩（武汉市第一医院）

审译：刘 韬、张云惠（中山大学肿瘤防治中心）

Conflicts of interest Maaïke M. E. Diesveld, Suzanne de Klerk and Sander D. Borgsteede are employed at Health Base Foundation (HBF), an independent, non-commercial foundation that maintains a drug information database (Pharmabase) and supports health care professional with a clinical decision support system. The drug-disease interactions studied in this manuscript are subject to medical information provided by HBF.

参考文献

- van Loon WE, Borgsteede SD, Baas GW, Kruijtbosch M, Buurma H, De Smet PAGM, et al. Nature and frequency of prescription modifications in community pharmacies: a nationwide study in the Netherlands. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(3):1455–65.
- Hailu BY, Berhe DF, Gudina EK, Gidey K, Getachew M. Drug related problems in admitted geriatric patients: the impact of clinical pharmacist interventions. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):13.
- Garin N, Koyanagi A, Chatterji S, Tyrovolas S, Olaya B, Leonardi M, et al. Global multimorbidity patterns: a cross-sectional, population-based, multi-country study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(2):205–14.
- Hopman P, Heins MJ, Korevaar JC, Rijken M, Schellevis FG. Health care utilization of patients with multiple chronic diseases in the Netherlands: Differences and underlying factors. *Eur J Intern Med*. 2016;35:44–50.
- Royal Dutch Pharmacists Association (KNMP). KNMP-richtlijn Medicatiebewaking [Guideline]. <https://www.knmp.nl/patienzenzorg/medicatiebewaking/knmp-richtlijn-medicatiebewaking> Accessed 01 April 2021.
- Kheshti R, Aalipour M, Namazi S. A comparison of five common drug-drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *J Res Pharm Pract*. 2016;5(4):257–63.
- van Tongeren JMZ, Harkes-Idzinga SF, van der Sijs H, Atiqi R, van den Bemt BJF, Draijer LW, et al. The development of practice recommendations for drug-disease interactions by literature review and expert opinion. *Front Pharmacol*. 2020;11:707.
- Dutch Foundation for Pharmaceutical Statistics (SFK). Data en feiten 2020 - Het jaar 2019 in cijfers. 2020.
- CBS StatLine. Nabijheid voorzieningen; afstand locatie, regionale cijfers [updated 22 February 2021]. <https://opendata.cbs.nl/statline/#/CBS/nl/dataset/80305ned/table?fromstatweb>. Accessed 11 May 2021
- The Dutch College of General Practitioners (NHG). GPs and the Dutch healthcare system. <https://www.nhg.org/english/gp-dutch-healthcare-system>. Accessed: 11 May 2021
- Buurma H, Bouvy ML, De Smet PA, Floor-Schreuderling A, Leufkens HG, Egberts AC. Prevalence and determinants of pharmacy shopping behaviour. *J Clin Pharm Ther*. 2008;33(1):17–23.
- Nictiz. eHealth-monitor - Electronic data exchange and communication between healthcare providers 2019. <https://www.nictiz.nl/wp-content/uploads/Theme-discussion-5-Electronic-data-exchange.pdf>.
- Cheung KC, de Bie J. Pharmacist in the WGBO. Practice, knowledge and expectations of pharmacists and pharmacy technicians for inclusion of the pharmacist in the WGBO.: KNMP/SIR; 2007.
- van Mil JW. Pharmaceutical care in community pharmacy: practice and research in the Netherlands. *Ann Pharmacother*. 2005;39(10):1720–5.
- Multidisciplinary. Richtlijn Overdracht van Medicatiegegevens in de keten - Revision 2018/2019 [Guideline]. <https://www.knmp.nl/downloads/herziene-richtlijn-overdracht-van-medicatiegegevens-in-de-keten.pdf>. Accessed: 11 May 2021
- Vries T, Richir M, Tichelaar J. WHO Guide to Good Prescribing. The Politics of Medicines (e-Encyclopaedia). 2012. <https://haiweb.org/encyclopaedia/who-guide-to-good-prescribing/>. Accessed 11 May 2021
- Eppenga WL, Derijks HJ, Conemans JM, Hermens WA, Wensing M, De Smet PA. Comparison of a basic and an advanced pharmacotherapy-related clinical decision support system in a hospital care setting in the Netherlands. *J Am Med Inform Assoc*. 2012;19(1):66–71.
- Becker ML, Baypinar F, Pereboom M, Lilih S, Kingma HJ, van der Hoeven RTM. Het positieve effect van klinische beslissingsregels
- getoond op het moment van voorschrijven. <https://www.npfo.nl/artikel/het-positieve-effect-van-klinische-beslisregels-getoond-op-het-moment-van-voorschrijven>. Accessed 11 May 2021
- Zuidema S, Smalbrugge M, Bil W, Geelen R, Kok R, Luijendijk H, et al. Multidisciplinaire Richtlijn probleemgedrag bij dementie 2018. <https://www.verenso.nl/richtlijnen-en-praktijkvoering/richtlijnen-database/probleemgedrag-bij-mensen-met-dementie>. Accessed 11 May 2021
- Echeverry D, Duran P, Bonds C, Lee M, Davidson MB. Effect of pharmacological treatment of depression on A1C and quality of life in low-income Hispanics and African Americans with diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2009;32(12):2156–60.
- Derijks HJ, Heerdink ER, De Koning FH, Janknegt R, Klungel OH, Egberts AC. The association between antidepressant use and hypoglycaemia in diabetic patients: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(4):336–44.
- Volksgesondheidszorg.info Bithoven: RIVM; 2021. <https://www.volksgesondheidszorg.info/>. Accessed 18 May 2021
- Heringa M, Floor-Schreuderling A, Tromp PC, de Smet PA, Bouvy ML. Nature and frequency of drug therapy alerts generated by clinical decision support in community pharmacy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016;25(1):82–9.
- Medicines Information Centre. Contra-indicatie aandoeeningen. Royal Dutch Pharmacists Association (Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie, KNMP), the Netherlands. <https://kennisbank.knmp.nl>. Accessed: 4 June 2021
- Borgsteede SD, Pham TKL, Eimermann VM, De Klerk S, Tsoi KY, (Eds.). Commentaren Medicatiebewaking; Health Base Foundation, the Netherlands. 2020. www.commentarenmedicatiebewaking.nl. Accessed 04 June 2021
- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982–3021.
- Vinks AA, Peck RW, Neely M, Mould DR. Development and implementation of electronic health record-integrated model-informed clinical decision support tools for the precision dosing of drugs. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107(1):129–35.
- Brabers AE, Van Dijk L, Bouvy ML, De Jong JD. Where to buy OTC medications? A cross-sectional survey investigating consumers' confidence in over-the-counter (OTC) skills and their attitudes towards the availability of OTC painkillers. *BMJ Open*. 2013;3(9):e003455.
- Sinnige J, Korevaar JC, van Lieshout J, Westert GP, Schellevis FG, Braspenning JC. Medication management strategy for older people with polypharmacy in general practice: a qualitative study on prescribing behaviour in primary care. *Br J Gen Pract*. 2016;66(649):e540–51.
- Weissenborn M, Haefeli WE, Peters-Klimm F, Seidling HM. Interprofessional communication between community pharmacists and general practitioners: a qualitative study. *Int J Clin Pharm*. 2017;39(3):495–506.
- De Gier JJ. Commentaren Medicatiebewaking Pharmacom Stichting Health Base. Houten: Data Partners BV; 1986.
- van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc*. 2006;13(2):138–47.
- Bates DW, Kuperman GJ, Wang S, Gandhi T, Kittler A, Volk L, et al. Ten commandments for effective clinical decision support: making the practice of evidence-based medicine a reality. *J Am Med Inform Assoc*. 2003;10(6):523–30.
- Eickhoff C, Griese-Mammen N, Müller U, Said A, Schulz M. Primary healthcare policy and vision for community pharmacy and pharmacists in Germany. *Pharm Pract (Granada)*. 2021;19(1):2248.

35. Weda M, Hoebert J, Vervloet M, Puigmarti CM, Damen N, Marchange S, et al. Study on off-label use of medicinal products in the European Union: European Commission; 2017. https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/documents/2017_02_28_final_study_report_on_off-label_use_.pdf. Accessed 11 May 2021

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Reprinted from articles originally published in English in *International Journal of Clinical Pharmacy* Volume 43 Issue 4-6 © 2021 Springer Nature Limited

This translation is © 2023 by Shanghai Springer Nature Information Consulting Service Co., Ltd. BJ Branch. All Rights Reserved

Translated and distributed by Springer Healthcare. Although great care has been taken in the translation of this publication, Springer Healthcare takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and are not liable for any errors which may occur.

No part of this publication may be reproduced, transmitted or stored in any form or by any means either mechanical or electronic, including photocopying, recording or through an information storage and retrieval system, without the written permission of the copyright holder. Although great care has been taken in compiling the content of this publication, the publisher and its servants are not responsible or in any way liable for the currency of the information, for any errors, omissions or inaccuracies, or for any consequences arising therefrom. Inclusion or exclusion of any product does not imply its use is either advocated or rejected. Use of trade names is for product identification only and does not imply endorsement. Opinions expressed do not necessarily reflect the views of the Publisher, Editor or Editorial Board. Please consult the latest prescribing information from the manufacturer before issuing prescriptions for any products mentioned in this publication.



RM 408-412, Beijing Ideal Plaza, No. 58 Northwest, 4th Ring Road, Haidian District, 100080, Beijing, China
+86 10 8341 5020
www.springerhealthcare.com

Part of the Springer Nature group

Printed in Mainland China