

基于肾功能水平的合理用药临床决策支持系统的研究进展[△]

王瑾^{1,2*}, 李晨³, 陈孟莉^{2#} (1. 解放军医学院, 北京 100853; 2. 中国人民解放军总医院药剂科, 北京 100853; 3. 中国人民解放军总医院转化医学研究中心, 北京 100853)

中图分类号 R97 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)08-1014-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.08.026

摘要 慢性肾脏病患者由于肾功能降低, 药物代谢及排泄减慢, 发生用药差错及不良反应事件的风险增加, 这对临床医师在选择药物及确定药物剂量方面提出了更高的要求。目前, 临床决策支持系统(CDSS)已被广泛应用于减少药物差错、提高药物安全性, 为辅助医师基于患者肾功能水平进行用药决策提供了新思路。本文旨在对基于肾功能水平 CDSS 的构建方式、有效性验证、不足及优化等方面进行综述, 为构建高效的基于肾功能水平的 CDSS 提供参考。

关键词 临床决策支持系统; 肾功能; 用药差错

Progress of Kidney Function-Based Clinical Decision Support System for Rational Drug Use[△]

WANG Jin^{1,2}, LI Chen³, CHEN Mengli² (1. Medical School of Chinese PLA, Beijing 100853, China; 2. Dept. of Pharmacy, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 3. Center of Translational Medicine Research, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

ABSTRACT Patients with chronic kidney disease are at increased risk of medication errors and adverse events due to decreased renal function, slowed drug metabolism and excretion, which puts forward higher requirements for clinicians in drug selection and drug dose determination. At present, clinical decision support system (CDSS) has been widely used to reduce drug errors and improve drug safety, providing a new idea for assisting clinicians to make drug decisions based on patients' renal function level. This paper aims to review the construction methods, validation, deficiencies and optimization of CDSS based on renal function level, and provide reference for constructing efficient CDSS based on renal function level.

KEYWORDS Clinical decision support system; Renal function; Medication errors

肾脏不适当用药 (renally inappropriate medication, RIM) 指慢性肾病患者使用有肾脏禁忌证的药物, 或未调整药物剂量或给药间隔, 大剂量使用药物, 文献报道, 门诊和住院肾功能不全患者的 RIM 发生率分别为 9.4% ~ 81.1% 和 13% ~ 80.50%^[1]。Hug 等^[2]对肾功能不全患者进行的研究结果显示, 90 例由经肾脏排泄药物或肾毒性药物引起的药品不良反应中, 91% (82 例) 是可以预防的, 其中 46 例为严重不良反应, 4 例危及生命。因此, 寻找一种高效、便捷的方法减少 RIM、减少药品不良事件的发生具有十分重要的意义。

临床决策支持系统 (clinical decision support system, CDSS) 是一种借助计算机技术, 改善临床诊断和治疗决定的智能化系统, 是减少用药差错、进行药物安全评估首选的干预措施之一。基于肾功能水平的 CDSS 通过建立肾脏相关药物剂量调整规则库, 提取患者部分基本信息及实验室检验指标, 自动评估患者肾功能状况后, 将医师开具的处方与规则进行匹配, 对

存在不适当用药等情况进行预警, 提醒医师及时调整用药方案。目前, 国外有大量文献报道基于肾功能水平的 CDSS, 但 CDSS 的设计、开发以及验证等过程各有不同, 而国内基于肾功能水平 CDSS 的报道相对较少。因此, 本文回顾国内外文献报道的基于肾功能水平 CDSS 的设计、开发及验证过程, 探究其对减少患者不适当用药、改善患者临床结局等方面的有效性, 并总结使用过程中的不足之处, 为如何构建高效的基于肾功能水平的 CDSS 提供建议。

1 基于肾功能水平 CDSS 的构建

CDSS 的构建主要为 2 个部分, 即干预方式的选择和警示内容的确定。不同的干预方式和警示内容直接影响到 CDSS 的有效性和实用性, 良好的、适度的、分级警示的干预方式以及针对性、权威性的干预内容能极大地提高医师对 CDSS 干预的接受度, 降低警示的覆盖率, 使 CDSS 发挥良好的预警作用。

1.1 干预方式

CDSS 的干预方式主要有三要素, 即预警时间、预警对象以及预警方式。根据预警时间和预警对象的不同, 可分为实时 (直接) 预警与非实时 (间接) 预警。大多数 CDSS 为实时预警, 预警对象为处方者, 即在开具处方的同时对 RIM 情况直接

△ 基金项目: 国家重点研发计划项目 (No. 2020YFC2005005)

* 药师。研究方向: 临床药学。E-mail: wangjin_smile123@163.com

通信作者: 副研究员。研究方向: 临床药学。E-mail: hellolily301cn@126.com

进行预警^[3-5]。这种干预方式是在处方生效前对不适当用药情况进行预警,保证了警示的时效性,但若干预内容的权威性与 CDSS 的特异性不高,该警示方式就容易造成警示疲惫,从而降低医师的接受度。非实时预警的预警对象为药师,极少数的面向护士,主要表现为系统进行医嘱审核后,向药师提示患者的 RIM 情况,由药师对警示内容的可靠性、适宜性进行评估后,通过电话或者邮件等形式选择性地向医师进行警示^[6-8]。这种干预方式提高了警示内容的特异度,减少了过度预警造成的警示覆盖率过高问题,但时效性无法得到保证,一般仅适用于住院患者。

警示方式按照是否中断医师的处方行为分为侵入式和非侵入式 2 种^[9]。侵入式警示方式直接中断医师的处方行为,医师修改处方或药师审核通过后才能继续开具处方,该警示方式能最大程度地减少 RIM 的发生,但会在一定程度上妨碍医师的工作。非侵入式警示方式仅对医师的处方行为进行提示,医师可选择接受与否,该警示方式干扰医生工作的程度较低,但医师可能会忽视警示,无法达到干预效果。

1.2 警示内容

基于肾功能水平 CDSS 的警示内容主要包括以下 4 种:(1)提醒医师避免使用直接肾毒性药物;(2)提示调整药物剂量;(3)使用肾脏相关药物时,提示缺少肾功能相关指标的评估;(4)提示用药风险,进行用药监测。目前,开发商设计的 CDSS 极少包含肾脏药物相关模块,因此,基于肾功能水平 CDSS 的警示内容大多由各医院自行设置,主要区别在于目标人群、覆盖药物品种及数量、肾功能评估公式的不同。常见的肾脏药物相关 CDSS 一般为结合医院用药实际情况,根据药品说明书、用药指南等制定相关用药规则,设计常用肾脏高风险药物的 CDSS^[4-5,10]。此外,也有专门针对特定人群,设计某种或某类药物的 CDSS,例如,针对具有肾毒性的抗菌药物的 CDSS^[11];针对糖尿病肾病患者设计的口服降糖药的 CDSS^[12];针对急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)合并严重慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者设计的抗凝血药的 CDSS^[13]等。

2 基于肾功能水平 CDSS 的验证及优化

2.1 基于肾功能水平 CDSS 的有效性

验证 CDSS 的有效性主要包括评估其对改变医师处方行为、降低 RIM 发生率等过程结局的影响,以及其对缩短患者住院时间、减少药品不良反应和降低死亡率等临床结局的影响。

Chertow 等^[14]进行了一项为期 8 个月的前瞻性研究,该研究由肾科医师、药师和内科医师共同设计包含 500 种肾脏相关药物的 CDSS,评估该系统是否能提高处方合格率及改善患者的预后。该研究共发现 7 490 例患者有一定程度的肾功能不全,其中 97 151 张处方使用经肾脏清除药物或肾毒性药物。研究结果显示,与对照组(无 CDSS)相比,干预组(有 CDSS)患者肾脏药物处方合格率显著提高($P < 0.001$),平均住院时间显著缩短($P = 0.009$),差异均有统计学意义;两组患者在住院费用、延缓肾功能降低等方面的差异无统计学意义($P > 0.05$)。

Awdishu 等^[4]设计了一种仅包含 20 种肾脏相关药物的 CDSS,用 Cockcroft-Gault (C-G) 公式评估患者的肾功能,药物

剂量建议规则来自文献、用药指南以及第三方药物数据库,并在一所大学医疗机构中评估该系统是否能改变医师的处方行为。该研究随机将医师分为对照组或干预组,干预组医师会收到 CDSS 的警示,而对照组医师的 CDSS 处于静默状态。研究结果显示,与对照组相比,干预组医师调整处方的行为显著增加($OR = 1.89, 95\% CI = 1.45 \sim 2.74$)。

Milani 等^[13]评估了 CDSS 对 CKD 合并 ACS 患者抗血栓用药差错发生率及对院内出血的影响。该研究共纳入 80 例 ACS 合并 CKD 患者,对照组(未使用 CDSS)47 例,干预组(使用 CDSS)33 例,CDSS 会根据患者的肌酐清除率及体重给出药物剂量建议,并限制给严重肾功能损害的患者开具禁忌药物。研究结果显示,服用禁忌性抗血栓药会导致住院出血率升高($P = 0.002$)、住院时间延长($P = 0.10$);CDSS 能明显降低禁忌药物使用率($P = 0.01$)。

总之,大多数文献报道,基于肾功能水平的 CDSS 可以有效改变医师的处方行为,降低 RIM 的发生率,减少药品不良事件;但其在改善患者死亡、延缓肾功能降低等临床结局的有效性还有待验证,可能是因为随访时间较短、样本量不足,加之上述结局指标易受其他因素的影响等造成的。

2.2 基于肾功能水平 CDSS 的警报负担及覆盖率

警报负担及覆盖率是衡量 CDSS 有效性的重要评价指标之一,警报负担及覆盖率较高,会增加遗漏重要警示的风险,降低 CDSS 的有效性及应用性。随着肾脏药物相关 CDSS 被广泛应用,警示内容越来越丰富,部分研究者发现肾脏药物相关 CDSS 的警报负担及覆盖率较高,严重影响了 CDSS 的有效性。

Desmedt 等^[10]设置 1 个包含 85 种常用药品的肾脏 CDSS,用 C-G 公式和肾脏病饮食调整研究(MDRD)公式分别计算患者的肾小球滤过率,取最大值,用于患者肾功能的评估,通过比较 CDSS 实施前后的 RIM 发生率来评估 CDSS 的有效性。研究结果显示,CDSS 的实施并未显著降低肾功能不全患者的 RIM 发生率($OR = 0.97, 95\% CI = 0.72 \sim 1.29$),可能是由于警报被不适当覆盖造成的。

Shah 等^[15]对直接购买的商业的肾脏 CDSS 警报的适应性及警报覆盖的危害进行评估。结果显示,在 CDSS 实施 1 年后,由于警报的特异性较差,几乎所有警报均被覆盖;此外,在确定的 5 起严重药品不良事件中,4 起是由于警报不适当覆盖导致的。

Czock 等^[16]在一项前瞻性观察性研究中比较了不同生成警报的策略对警报负担的影响。策略 A 在药物特定信息可用时生成警报;策略 B 仅在患者估算肾小球滤过率低于药物特定值时生成警报;策略 C 和策略 D 包括进一步的患者特征和药物特定信息,以生成更具体的警报。该研究共纳入 512 例患者,1 012 张处方,结果显示,上述四种警报的平均每张处方警报概率分别为 87.5%、39.3%、13.5% 和 7.81%,警报策略对警报负担产生显著影响。

2.3 基于肾功能水平 CDSS 的优化

针对上述肾脏 CDSS 的警报高负担及高覆盖率问题,Choi 等^[17]探讨了指定药师干预是否能提高医师对肾脏相关药物 CDSS 建议的接受度。研究期间,CDSS 共对 1 336 张处方进行预警,研究组由指定药师与 CDSS 共同干预;对照组在 CDSS 预

警后,医师选择性地通过电话与药师沟通。研究结果显示,在指定药师参与下,CDSS 警报的覆盖率降低,医师对 CDSS 建议的接受率显著提高(研究组为 54.4%,对照组为 47.0%),差异有统计学意义($P=0.0233$)。

Hirsch 等^[3]开发了一个“the Adult Dosing Methodology (ADM)”模块,实施后,医师对其给出的剂量建议的接受度高达 96%。其主要有 4 种警示方式:(1)提醒医师患者肾功能不稳定(96 h 内血清肌酐水平升高 50%或者降低 25%)或缺少血清肌酐水平检测值;(2)针对肾脏禁忌药物,采用一个侵入式的警示方式,中断处方开具;(3)在医师开具处方时,可以选择适应证,随后根据患者的肾功能和适应证,自动给出剂量建议,医师可选择接受与否,若不接受,可手动进行剂量调整并说明理由;(4)当 C-G 公式与慢性肾脏病流行病合作研究(CKD-EPI)公式评估的患者肾功能相差 30%时,提示医师注意患者肾功能评估的准确性。ADM 模块对患者适应证进行规范,自动给出用药建议,减少医师开具不适当处方后的修改过程;针对禁忌药物和剂量调整药物,采取选择不同的干预方式;同时,考虑到了不同肾功能评估公式的差异。因此,ADM 模块提高了警报的特异性、准确性和可参考性,降低了警报的覆盖率。

综上所述,CDSS 被证明在提高肾功能不全患者合理用药方面具有明显优势,但警报的高负担及高覆盖率严重影响了 CDSS 的有效性。目前,基于现有技术水平,优化警报策略或通过人工辅助来减少 CDSS 警报的警报负担、降低覆盖率是目前研究的热点问题。

3 国内相关领域的研究进展

与国外相比,我国 CDSS 起步较晚,普及率较低,主要表现为处方前置审核,部分包含用药安全警示、临床用药辅助管理等。李汶睿等^[18]分析了 2020 年 3 月以前文献报道的我国医疗机构开展处方前置审核的现状,发现仅 29 家医疗机构开展了处方前置审核工作,其中 86.21%为三级甲等医院。目前,国内的 CDSS 以“药物-药物”审查模式为主,如药物剂量及剂型、药物相互作用和重复用药等^[19];在普通药品的基础上,逐渐完善中成药^[20]、麻醉药品和精神药品^[21]等特殊药物的审核规则。同时,在精细化设置中增加“药物-患者-疾病”审查模式,增加儿童、妊娠期妇女和肾功能不全患者等特殊人群用药安全警示^[22-23]。

基于肾功能水平的 CDSS 充分体现了“药物-患者-疾病”的审查模式,是研究的热点问题之一。2011 年,翟晓波等^[24]首次报道构建了一个“智能化用药监控警示互动系统”,将给药剂量、频次与患者年龄、体重、肌酐清除率和体表面积相链接,以达到对肾功能不全患者进行安全警示。段晓红等^[25]介绍了基于肾功能水平风险警示系统的构建、运行及效果评价全过程,结果显示,医师接受度较高,RIM 风险降低。上海交通大学医学院附属新华医院合理用药软件涉及针对 CKD 患者禁忌药物的警示^[26]。徐丽丽等^[27]发现,CDSS 能提高医师和药师的互动率,降低肾内科药品不良反应的发生率。石秀等^[9]详细描述了肾功能不全儿童不合理用药规则的构建。

目前,基于肾功能水平 CDSS 的知识库构建以药品说明书

为主,但国内药品说明书存在更新不及时、与国内外最新指南不一致等情况,需要药师结合临床经验制定相关规则。另外,国内极少有针对基于肾功能水平 CDSS 的警报覆盖率、系统特异度及有效性验证的报道,亟需进一步探讨。

4 结语

基于肾功能水平的 CDSS 能精确提取患者信息,评估患者肾功能,给出药物剂量建议,在提醒非肾科医师注意患者肾功能的同时,也弥补了医师对肾脏相关药物知识的不足,在减少 RIM 方面具有独特的优势。本文从干预方式和警示内容 2 个方面描述了如何构建基于肾功能水平的 CDSS,讨论了基于肾功能水平 CDSS 的有效性、不足之处及优化过程,发现肾脏药物相关 CDSS 被证明在改善医师处方行为、提高患者用药安全性方面有一定的作用,但其存在改善患者临床结局不明显、覆盖率高和警示疲劳等问题。目前,我国基于肾功能水平 CDSS 的研究和实践较少,仍处于探索阶段,需充分借鉴国外相关经验,构建适用于自身医疗机构、特异性高的基于肾功能水平的 CDSS。

参考文献

- [1] TESFAYE W H, CASTELINO R L, WIMMER B C, et al. Inappropriate prescribing in chronic kidney disease: a systematic review of prevalence, associated clinical outcomes and impact of interventions[J]. *Int J Clin Pract*, 2017, 71(7): e12960.
- [2] HUG B L, WITKOWSKI D J, SOX C M, et al. Occurrence of adverse, often preventable, events in community hospitals involving nephrotoxic drugs or those excreted by the kidney [J]. *Kidney Int*, 2009, 76(11): 1192-1198.
- [3] HIRSCH J S, BRAR R, FORRER C, et al. Design, development, and deployment of an indication-and kidney function-based decision support tool to optimize treatment and reduce medication dosing errors[J]. *JAMIA Open*, 2021, 4(2): oaab039.
- [4] AWDISHU L, COATES C R, LYDDANE A, et al. The impact of real-time alerting on appropriate prescribing in kidney disease: a cluster randomized controlled trial[J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2016, 23(3): 609-616.
- [5] SHEMEIKKA T, BASTHOLM-RAHMNER P, ELINDER C G, et al. A health record integrated clinical decision support system to support prescriptions of pharmaceutical drugs in patients with reduced renal function: design, development and proof of concept[J]. *Int J Med Inform*, 2015, 84(6): 387-395.
- [6] NIEDRIG D, KRATTINGER R, JÖDICKE A, et al. Development, implementation and outcome analysis of semi-automated alerts for metformin dose adjustment in hospitalized patients with renal impairment [J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2016, 25(10): 1204-1209.
- [7] SUCH DÍAZ A, SAEZ DE LA FUENTE J, ESTEVA L, et al. Drug prescribing in patients with renal impairment optimized by a computer-based, semi-automated system[J]. *Int J Clin Pharm*, 2013, 35(6): 1170-1177.
- [8] NASH I S, ROJAS M, HEBERT P, et al. Reducing excessive medication administration in hospitalized adults with renal dysfunction[J]. *Am J Med Qual*, 2005, 20(2): 64-69.
- [9] 石秀,舒成仁. 肾功能不全儿童用药的临床决策与处方审核[J]. *智慧健康*, 2021, 7(5): 133-137, 140.

(下转第 1019 页)