

中图分类号: R969.3 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)20-0119-03
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.20.028



慢性肾脏病矿物质与骨异常治疗方案评价标准的建立及应用*

竭小玲, 赵霞[△], 毛楠

(成都医学院第一附属医院, 四川 成都 610500)

摘要:目的 建立慢性肾脏病矿物质与骨异常(CKD-MBD)治疗方案评价标准。方法 根据国内外CKD-MBD相关指南、文献资料及药品说明书建立CKD-MBD治疗方案评价标准。回顾医院2020年收治的512例CKD3a-5D期患者的CKD-MBD治疗方案并进行评价与分析。结果 建立的CKD-MBD治疗方案以血清校正钙、血清磷、甲状旁腺激素水平为调控目标,评价标准中包含磷结合剂和活性维生素D使用是否合理。512例患者CKD-MBD治疗方案不合理率为26.95%,其中磷结合剂(醋酸钙片、碳酸司维拉姆片、碳酸镧咀嚼片、碳酸钙D₃片)的使用不合理率为16.80%,活性维生素D(骨化三醇软胶囊)的使用不合理率为11.52%。结论 建立的CKD-MBD治疗方案评价标准具有针对性强、干预方便、实用性强等优点,可规范CKD-MBD治疗方案,促进临床合理用药。
关键词:慢性肾脏病矿物质与骨异常;药物治疗方案;评价标准;合理用药

Formulation and Application of Evaluation Criteria for Treatment Regimens of Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder

JIE Xiaoling, ZHAO Xia, MAO Nan

(The First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan, China 610500)

Abstract: Objective To formulate the evaluation criteria for the treatment regimens of chronic kidney disease - mineral and bone disorder (CKD - MBD). **Methods** The evaluation criteria for CKD - MBD treatment regimens were formulated based on domestic and international CKD - MBD guidelines, literature and drug instructions. The treatment regimens of 512 patients with CKD - MBD in CKD3a - 5D phase admitted to the hospital in 2020 were retrospectively evaluated and analyzed. **Results** The formulated CKD - MBD treatment regimens were aimed at adjusting the serum corrected calcium, serum phosphorus and intact parathyroid hormone levels, and the criteria mainly involved the rationality evaluation of the use of phosphate binders and active vitamin D. The irrational rate of treatment regimens in 512 patients with CKD - MBD was 26.95%, among which the irrational rate of using phosphate binders (Calcium Acetate Tablets, Sevelamer Carbonate Tablets, Lanthanum Carbonate Chewable Tablets, Calcium Carbonate and Vitamin D₃ Tablets) was 16.80%, and that of using active vitamin D (Calcitriol Soft Capsules) was 11.52%. **Conclusion** The formulated evaluation criteria for CKD - MBD treatment regimens are targeted, convenient and practical, which can be used to standardize CKD - MBD treatment regimens and promote rational clinical drug use.

Key words: chronic kidney disease - mineral and bone disorder; drug treatment regimen; evaluation criteria; rational drug use

2016年慢性肾脏病(CKD)在全球导致过早死亡的病因排序中位列第16位,预计到2040年将跃升至第5位^[1],我国正面临日益增长的CKD疾病负担^[2]。慢性肾脏病矿物质与骨异常(CKD-MBD)是CKD患者的常见并发症,指由于CKD诱发的人体内矿物质与骨代谢异常的全身性疾病^[3],其临床主要表现为增加心血管钙化、活性维生素D代谢异常、骨代谢异常、继发性甲

状旁腺功能亢进(SHPT)等^[4]。近10余年包括DOPPS、CORES等大型临床结果研究显示,与CKD-MBD相关尤其是生化指标血清磷、血清钙及甲状旁腺激素(iPTH)水平的升高或降低均为导致CKD-MBD患者生存质量下降、心血管事件增加、死亡率升高的主要原因^[5-6]。CKD-MBD的治疗以降低过高血清磷,维持正常血清钙,同时调控iPTH水平为目标,防止恶性循环。

*基金项目:四川省医学科研课题[S22008]。

第一作者:竭小玲,女,大学本科,主管药师,研究方向为临床药学,(电子信箱)21773019@qq.com。

[△]通信作者:赵霞,女,大学本科,主管药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)1050401909@qq.com。

[13] 王 稳,孙 莉. 阿片类药物相关性便秘的研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志,2016,22(5):378-382.
[14] 吴 斌,吴逢波,罗 敏,等. MedEx在FAERS药品名称标准化中的应用[J]. 中国医院药学杂志,2019,39(19):1989-1992.
[15] 于 跃. 基于大数据挖掘的药品不良反应知识整合与利用研究[D]. 长春:吉林大学,2016.

[16] 谢新希,邓艳萍,史录文. 美国阿片类药物滥用危机与中国镇痛药使用与监管[J]. 中国药物滥用防治杂志,2020,26(4):192-197.
[17] 隆清娥,赵 丽,张程亮. 972例阿片类药物不良反应/事件的回顾性研究[J]. 药物流行病学杂志,2019,28(5):314-318.
(收稿日期:2023-10-07;修回日期:2024-05-16)

目前磷结合剂和活性维生素 D 及其类似物等药物的使用极大地改善了 CKD - MBD 患者疾病状态,但在临床治疗过程中仍有患者未能及时有效落实。由于肾病科临床药师有限,为有效改善和促进 CKD - MBD 治疗方案评价的规范性,本研究中拟建立治疗方案评价标准,以提高药学人员对 CKD - MBD 治疗药物合理性评价水平。现报道如下。

1 CKD - MBD 评价标准建立

1.1 血清校正钙、血清磷、iPTH 目标

2017 年改善全球肾脏病预后组织指南^[7]和 2019 年《中国慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南》^[8]均建议 CKD3a - 5D 期将血清磷水平降至接近正常范围,以及避免高钙血症,CKD5D 期患者的 iPTH 水平应为正常上限的 2 ~ 9 倍(130 ~ 600 pg / mL)。成人正常血清磷范围为 0.87 ~ 1.45 mmol / L,成人正常校正血清钙范围为 2.10 ~ 2.50 mmol / L。

1.2 药物使用合理性评价标准

主要治疗药物有磷结合剂(醋酸钙片、碳酸钙 D₃ 片、碳酸镧咀嚼片、碳酸司维拉姆片)和活性维生素 D (骨化三醇软胶囊),并对其适应证、用法用量等指标进行合理性评价。CKD - MBD 治疗方案评价标准见表 1。

表 1 CKD - MBD 治疗方案评价标准

Tab. 1 Evaluation criteria for CKD - MBD treatment regimens	
药物类别	合理标准
磷结合剂	①CKD3a - 5D 期患者,血清磷 > 1.45 mmol / L,使用
	②血清校正钙 > 2.5 mmol / L,停用含钙磷结合剂
	③血清磷 < 0.87 mmol / L,禁用
	④合并血管钙化的高磷血症患者使用碳酸镧或司维拉姆
	⑤用法用量按药品说明书常规剂量
活性维生素 D	①CKD3 - 5 期非透析患者,iPTH 持续高于正常值上限,使用
	②CKD5D 期患者,iPTH 高于正常值上限的 2 ~ 9 倍,使用
	③使用前,血清校正钙 < 2.5 mmol / L 且血清磷 < 2.26 mmol / L

2 评价标准应用实例

2.1 资料收集

选取 2020 年 1 月至 12 月医院肾病科收治的 CKD3a - 5D 期患者 512 例。患者基本资料完整;有生化指标(血清钙、血清磷、iPTH)检测值;医嘱处方有完整用药名称,用法用量。排除合并恶性肿瘤及精神异常患者。本研究经成都医学院第一附属医院医学伦理委员会批准(批件号:2024CYFYIRB - BA - Mar06)。收集患者基本情况、临床诊断、医嘱处方用药、用法用量、用药疗程及各生化指标检测值等信息。512 例患者中,男 289 例,女 223 例;CKD3、4、5 期分别有 62 例(12.11%)、53 例(10.35%)、83 例(16.22%);CKD5D 腹膜透析、血液透析分别有 91 例(17.77%)、223 例(43.55%)。患者生化指标检测结果见表 2,用药情况见表 3。

表 2 患者生化指标检测结果(n = 512)

Tab. 2 Results of biochemical indicator detection of patients (n = 512)				
指标	范围	均值($\bar{X} \pm s$)	例次	构成比(%)
血清钙 (mmol / L)	≤ 2.10	1.74 ± 0.343	255	49.80
	$> 2.10 \sim 2.50$	2.27 ± 0.089	230	44.92
	> 2.50	2.67 ± 0.185	27	5.27
血清磷 (mmol / L)	≤ 0.87	0.64 ± 0.142	36	7.03
	$> 0.87 \sim 1.45$	1.22 ± 0.165	125	24.41
	> 1.45	2.18 ± 0.312	351	68.55
iPTH (pg / mL)	≤ 130	89.39 ± 38.78	67	13.08
	$> 130 \sim < 300$	235.43 ± 46.46	167	32.62
	$300 \sim < 600$	391.11 ± 63.37	166	32.42
	≥ 600	824.44 ± 147.87	112	21.88

表 3 患者用药情况(n = 512)

Tab. 3 Medication information of patients (n = 512)				
药品名称	例数	占比(%)	药品名称	例数 占比(%)
醋酸钙片	241	47.07	碳酸钙 D ₃ 片	44 8.59
碳酸司维拉姆片	63	12.30	骨化三醇软胶囊	291 56.84
碳酸镧咀嚼片	71	13.87		

2.2 评价结果

住院患者中医嘱处方用药不合理率为 26.95% (138 例)。其中磷结合剂不合理 86 例(包括适应证未使用 68 例,无适应证使用 18 例),不合理率 16.80%;活性维生素 D 不合理 59 例(其中有适应证未使用 35 例,无适应证使用 24 例),不合理率 11.52%。

3 讨论

3.1 血清校正钙对评价结果的影响

人体血中的钙为总钙,主要以离子钙及非离子钙形式存在,其中离子钙为血钙生理活性形式,在人体中发挥不可替代的作用,而大部分非离子钙主要与血浆蛋白结合形成蛋白结合钙,因血浆蛋白来源于血清白蛋白,所以血清中白蛋白浓度降低将引起蛋白结合钙降低,进而引起总钙浓度的降低^[9],因此当患者血清白蛋白降低时,正常的血清钙浓度可能代表着异常升高的离子钙浓度,形成假性低钙血症。目前检测的血钙为总钙,临床以其作为初步诊断标准并不能完全反映真实情况,特别是严重低白蛋白血症患者可能出现血清钙、离子钙仅其中之一正常的情况,因此对血清钙进行校正临床尤为重要^[10]。计算公式为,校正钙(mmol / L) = 血清总钙 + [40 - 血清白蛋白质量浓度(g / L)] × 0.025^[11],即当患者血清白蛋白浓度 < 40 g / L 时,每降低 5 g / L 的血清白蛋白浓度,将有 0.125 mmol / L 血清钙被校正,这样可确保白蛋白低下患者存在高钙血症时不被遗漏。本次评价分析对 512 例患者的血清钙进行了校正。对于长期进行维持性腹膜透析患者,持续容量负

荷增加或高容量状态,易使患者出现低白蛋白血症^[12],且长期进行维持性腹膜透析的患者易发生腹膜炎,而炎症因子会促进肝脏急性期反应,减少人体内白蛋白合成并增加分解,造成白蛋白降低,导致低白蛋白血症^[13],这样双重影响下长期进行维持性腹膜透析患者低白蛋白血症发生率较高,在选择药物治疗高磷血症及甲状旁腺功能亢进时更应对患者血清钙进行校正。我院长期进行维持性腹膜透析患者有78例,其中有29例患者伴低白蛋白血症,现利用校正钙公式对该部分患者血清钙值进行校正得到校正血清钙。校正后,低钙患者占比由27.6%降至6.9%,正常钙患者由65.5%降至20.7%,而高钙患者由6.9%升至72.4%,且校正后血清钙浓度由 (2.237 ± 0.209) mmol/L升至 (2.550 ± 0.225) mmol/L,差异显著。

3.2 建议及措施

我院高钙血症患者占比为5.27%,高磷血症患者为68.55%,iPTH > 600 pg/mL患者为21.88%,主要存在磷达标率低的情况。降低高磷血症,维持正常血钙主要治疗措施(“三D”原则)包括^[14]:1)控制饮食,限制磷的摄入;2)合理使用磷结合剂;3)充分透析,个体化调整透析方案。针对我院CKD-MBD患者用药情况提出以下建议。1)针对CKD患者建立档案,详细记录患者信息、用药情况及实验室指标等,定期评估患者用药方案。2)临床药师做好患者用药方案的评估,及时优化药物治疗方案。3)临床药师加强患者用药教育,提高患者对高磷血症、高iPTH危害的认识,提高患者用药依从性^[15]。4)护士对患者进行饮食指导,鼓励患者阅读食品成分表,倡导患者选择低磷饮食,健康饮食,限制患者磷摄入量^[16]。5)营养师针对慢性肾脏病患者制订合理饮食方案,保证患者机体蛋白质、热量需要,同时达到控制血磷的目标^[17]。通过医师、患者、护士、临床药师共同协助,预防CKD-MBD进展。

药物治疗方案的优化是临床药师参与临床治疗有值的实践工作,临床药师通过结合药物治疗指南、药物的药理作用、药效、药物代谢动力学及查房观察药物治疗过程参与药物治疗方案进一步优化,能更好地减少药物相关损害和提高患者用药安全。CKD-MBD是CKD最常见的并发症,本研究中的CKD-MBD治疗方案评价具有较强的指导意义和针对性,内容清晰明确,便于临床药师干预,可以规范CKD-MBD的治疗方案,进一步提升磷结合剂及活性维生素D的用药规范性,合理性。

参考文献

[1] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study

2017[J]. Lancet, 2020, 395(10225): 709–733.

- [2] 赵明辉,张路霞. 中国肾脏疾病科学报告(第2版)[M]. 北京:科学出版社,2021:125.
- [3] MOE S, DRÜEKE T, CUNNINGHAM J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) [J]. Kidney Int, 2006, 69(11): 1945–1953.
- [4] TAIBAKHSH R, JOSHAGHANI HR, BAYZAYI F, et al. Association between pruritus and serum concentrations of parathormone, calcium and phosphorus in hemodialysis patients[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2013, 24(4): 702–706.
- [5] ZHAO X, NIU Q, GAN L, et al. Baseline data report of the China Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS)[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 873–882.
- [6] NAVES-DÍAZ M, PASSLICK-DEETJEN J, GUINSBURG A, et al. Calcium, phosphorus, PTH and death rates in a large sample of dialysis patients from Latin America. The CORES Study[J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(6): 1938–1947.
- [7] Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) CKD-MBD update work group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD)[J]. Kidney Int Suppl, 2017, 7(1): 1–59.
- [8] 刘志红,李贵森. 中国慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南概要[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2019, 28(1): 52–57.
- [9] 杨奕,宋校,吴博,等. 骨痛-高钙血症-高甲状旁腺素血症-术后持续低钙血症[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2021, 14(1): 60–65.
- [10] 彭千涯,马瑞娟,郭睿娜,等. 淋巴细胞/单核细胞比率与校正血钙作为新诊断多发性骨髓瘤预后标志物的意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(1): 152–157.
- [11] 徐可,刘敏,郭利芹,等. Kt/V, CRP/ALB, UA与腹膜透析钙磷代谢紊乱关系及预测颈动脉硬化价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13(6): 1006–1014.
- [12] 热沙来提古·白和提亚尔,姜占本,黄萍,等. 腹膜透析患者血清白蛋白、铁调素 25、25 羟维生素 D 水平与动脉僵硬关系研究[J]. 临床军医杂志, 2019, 47(7): 718–720.
- [13] 陈元,全蕾,骆素平,等. 改善腹膜透析患者低白蛋白血症的临床路径及实施效果[J]. 中国血液净化, 2016, 15(10): 517–521.
- [14] 贺西南,石宏斌. 慢性肾脏病继发性甲状旁腺功能亢进的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(5): 456–459.
- [15] 余兆兰,胡济继. 维持性血液透析高磷血症患者血磷控制自我效能和遵医行为研究进展[J]. 中国社区医师, 2022, 38(32): 5–7.
- [16] 洪海娟,范燕琴,姜鹤,等. 基于框架效应的宣教方式对血液透析患者高磷血症治疗效果的影响[J]. 上海医药, 2023, 44(6): 47–50.
- [17] 柴春丽,刘松梅,赵丹丹. 医护-营养师一体化综合管理模式对血液透析 CKD-MBD 患者的影响[J]. 护理实践与研究, 2022, 19(21): 3216–3221.

(收稿日期:2024-01-05;修回日期:2024-06-26)