

多重用藥與慢性腎臟病

王一¹ 黃惠勇¹ 吳承誌^{2,3} 王郁青² 李建德¹

高雄長庚紀念醫院 ¹內科部腎臟科 ²藥劑部
³高雄醫學大學 藥學系

摘 要

多重用藥通常定義為每天使用五種以上不同藥物的情況，其原因可能是多重共病症且症狀複雜，而需許多藥物控制，但若其中有一些潛在性不適當用藥或不恰當的處方，則應盡量避免使用，減少藥物不良反應與藥物交互作用。特別是慢性腎臟病患族群常患有其他的慢性疾病，例如糖尿病、高血壓、高血脂、痛風等等，造成用藥量居高不下，使其多重用藥的情形，相較於腎功能正常患者而言更為常見；此外處方的開立會因為腎功能改變而更形複雜，進一步可能導致用藥安全性問題。尤其在當今社會的老化程度持續增加，如何保護年長者的腎臟功能並避免腎臟損傷是很重要的。越來越多證據顯示，多重用藥會帶給病患諸多的負面影響：如增加急診就醫率、住院天數、甚至增加死亡率，也與腎臟功能的惡化息息相關；而潛在性不適當用藥也會加重多重用藥的問題，目前國際上有許多改善用藥的參考定義，用以提升多重用藥的認知與藥物開立的妥適性。我們認為以病人為中心的改善策略，利用最佳且客觀的證據來優化處方與減少藥物副作用，是非常必要的，藉此可以改善多重用藥與提升病患用藥安全。

關鍵詞：多重用藥 (Polypharmacy)
藥物不良事件 (Adverse drug event)
潛在性不適當用藥 (Potentially inappropriate medication)
慢性腎臟病 (Chronic kidney disease)

引 言

多重用藥 (polypharmacy) 泛指病患長期規則使用 5 種藥物以上，特別是口服類型的藥物、使用長達數個月以上，其定義會因不同國家醫療團隊的研究而有所不同¹。造成多重用藥的原因複雜而多樣化，常見於年紀大的老人家，或患有較多慢性病如糖尿病、心臟衰竭等²。在針對慢性腎臟病 (chronic kidney disease)

族群的研究顯示，其用藥數量也會隨著腎臟病期別的嚴重度而增加³。雖病患本身的疾病複雜程度較高時，會因較多的症狀問題需要處理，造成多重用藥現象，而被視為理所當然且必然的結果；但多重用藥亦證實會造成病患許多健康上負面的影響、甚至增加死亡率，同時也與慢性腎臟病的惡化有關⁴。而慢性腎臟病惡化又與年齡老化和糖尿病有密切的關聯性，也是多重用藥的高危險群，勢必導致更多的惡性循

環，此一議題值得大家重視。

多重用藥導致的問題可分為兩大類：合併藥物不良事件 (adverse drug events)、及對健康的危害 (negative outcome)。用藥過多可避免的常見原因如下：重複同類型處方、無適應症的用藥 (off label use)、以及不恰當處方 (inappropriate regimen/contraindication)。能減少用藥，進而減少醫藥資源浪費，甚至於降低藥物彼此間交互作用與增加病患服藥順從性，都是許多國家醫療機構致力研究的方向⁵；如美國 Beers criteria 主要考量老年人藥物特性與副作用所帶來的臨床效益，也會依照腎功能調整藥物⁶；另外起源於歐洲的 STOPP/START criteria 特色是除了建議應刪減或不使用的藥物之外，更進一步提醒在某些情況下開立較有顯著好處的藥物處方，在應用上有更多具體建議^{7,8}；The EU(7)-PIM list 也是來自歐洲 2015 年的臨床工具，列舉 282 個潛在性不適當用藥藥物項併不建議使用的理由、建議調整劑量的方式、以及可以的替代藥物，更加貼近臨床思考與需求⁹；此外日本¹⁰⁻¹²與台灣¹³⁻¹⁵也依據國內研究成果發表 PIM list 以改善潛在性不適當用藥與多重用藥問題。

面對病患複雜疾病與眾多症狀的臨床實際需求、以及龐大醫療體系推動改善政策不易實施，因此要嘗試用一個簡潔有效的制度來簡化多重用藥，仍是高難度的工作，因此希望能藉由探討國內外文獻分析多重用藥的現況，並剖析現行的優化處方改善策略，以提供未來具體可行的方向。

一、常見族群

多重用藥病人其常見臨床特徵如下：貧血、肌酸酐指數高 (包括慢性腎臟病與透析族群)、心血管疾病危險因子及相關疾病 (糖尿病、心衰竭、缺血性心臟病、周邊動脈性疾病)⁴。慢性腎臟病與多重用藥的關係也是緊密的¹⁶，之所以有這樣的關聯性，其原因是多元性、而非單一因素，因而欲減少慢性腎臟病患者多重用藥，會面臨更多挑戰¹⁷。

二、常見藥物

多重用藥會因病人屬性與醫療水準和社會環境等，有較大的差異，也會因不同國家民俗風情或是醫師用藥習慣而改變，因此不同研究可觀察到的差異相當明顯；在優化處方以減少不適當用藥之策略，也面臨如此用藥變異度高的問題。常見情況如疾病需求高的多重慢性病患者，心血管疾病合併高血壓高血脂而同時使用多種降血壓藥與降血脂藥、慢性腎臟病患合併糖尿病使用降血糖藥物或胰島素、因痛風或關節炎使用降尿酸藥與非類固醇止痛藥等。此外無疾病需求也可能有多重用藥問題：如開立制酸劑或氫離子幫浦抑制劑但沒明確胃鏡報告或臨床症狀等適應症、溝通不易導致不同醫師開立重複的同類型藥物。有些藥具明顯副作用，特別對老人或慢性腎臟病等特殊族群需減少使用，包括使用抗組織胺導致排尿困難、使用 $\alpha 1$ 型 - 腎上腺素性阻斷劑 ($\alpha 1$ -blockers) 導致姿勢性低血壓、使用 benzodiazepine (BZD) 為主的鎮靜安眠藥物導致容易跌倒、使用抗血小板藥物或抗凝血劑導致出血併發症、以及藥物劑量應調降而未注意導致過量等等，這些都是臨床常見的問題。

三、負面影響

多重用藥除了用藥數量多，也會衍伸出許多問題 (如表一)，如高齡的慢性腎臟病患者易有高血鉀盛行率增加、心電圖 QTc 延長 (QTc prolongation) 相關心律不整、以及出血的併發症等¹⁸。過去的文獻統計顯示多重用藥會導致顯著增加的潛在性不適當用藥比例、住院天數、死亡率¹⁹；此外也與醫療費用增加 (可達 30%)、藥物不良事件 (常見於抗凝血劑、非類固醇止痛藥 NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs、心血管相關藥物、利尿劑、抗生素、抗癲癇藥、鎮靜劑 benzodiazepines、降血糖藥物)、藥物交互作用增加、藥物不遵從率 (甚至高達 100%)、認知功能減退 (包括瞻妄 delirium 與失智 dementia)、跌倒 (每多一個藥物可能增加 7% 發生率)、尿失禁、營養狀態不佳相關²⁰。

四、世界各國與台灣用藥指引

從 1990 年代有許多研究針對多重用藥分析並提出改善策略，努力降低病人用藥數量與種類^{21,22}。如日本研究指出透析族群是一個需要關注的對象，因為透析病人共病多用藥也多，易有多重用藥問題，若有固定醫療團隊給予適時建議與定期用藥評估，藉由長期穩定建立的醫病關係，改善策略較易執行成功，能確實有效減輕多重用藥⁵。對評估個別病人用藥的適當性，可使用工具包括概括性準則 (implicit criteria)、與條列式準則 (explicit criteria)，以下簡述一些在研究或是臨床上常見常用的評估方式。

概括性準則是指運用開放性語句問題的工具，來重新檢視此病患的使用藥物是否恰當，例如 medication appropriateness index (MAI) 就包含有十個問題，依照問題類型的權重分數進行評估²³。其優點是對於用藥評估完整性較高，且也不太需要隨著時間更新內容，然而缺點是耗費時間比條列式準則更久，且較多是專業人

員主觀意見的見解，在不同專業人員之間常存有誤差，相對條列式準則來說，較難有一致性且客觀的標準。

條列式準則是指一份較為制式化的清單，多半以不適當用藥準則 (PIM) 的格式來呈現，依照藥物種類或是疾病需求作為分類依據，具有較高樣本數基礎與證據力，但可能無法反映出每一個病患個別化狀況，造成評估結果與實際上臨床治療有所誤差；即便如此，條列式準則在臨床運用上仍然比概括性準則實用且容易執行，在世界各國與台灣都有不同版本以符合該國常見藥物種類與病患特色。以下進一步分別介紹一些常見的條列式準則：

(一) Beers criteria

第一版於 1991 年美國老人醫學會提出，依照藥物的種類來按順序編排，內容包括藥物的交互作用，以及藥物與疾病的互相影響，此外也依腎功能調整藥物，並提出替代藥物的建議、或調整減量的方式⁶。之後不斷更新的版本

表一：多重用藥的負面影響

| 影響層面 / 系統 | 測量指標 | 說明 |
|-----------|-----------------------------|------------------------|
| 腎臟系統 | 肌酸酐 (serum creatinine) | 腎功能惡化 |
| 電解質系統 | 鉀離子 (serum potassium) | 增加高血鉀風險 (7.5 倍) |
| 心臟系統 | 心電圖 QTc 延長 (prolongation) | 增加心律不整風險 (3 倍) |
| 凝血功能 | bleeding complications | 增加出血併發症 (增加 42%) |
| 認知功能 | 瞻妄 (delirium) 失智 (dementia) | 認知功能減退 (增加 20-50%) |
| 用藥順從性 | medication adherence | 增加藥物不遵從性 (可以高達 100%) |
| 跌倒 | falls | 增加跌倒事件發生 (每多一種藥物增加 7%) |
| 骨折 | hip fractures | 增加股骨骨折發生 (每多一種藥物增加 7%) |
| 尿失禁 | urine incontinence | 增加尿失禁 (4.1 倍) |
| 藥物交互作用 | drug-drug interaction | 增加藥物交互作用影響 |
| 藥物不良事件 | adverse drug event (ADE) | 增加藥物不良事件 (88%) |
| 死亡 | death | 增加死亡率 (1.2 倍) |
| 醫院住院天數 | hospital stay | 延長住院 (9 天增至 11 天) |
| 再住院率 | readmissions | 增加再住院率 (1.2 倍) |
| 急診率 | emergency department visits | 急診率增加 (51% 增至 57%) |
| 社會醫療成本 | healthcare costs | 醫療成本負擔增加 (可能額外多 30%) |

* 資料來源：參考文獻 2,4,18,19,20。

陸續於 1997~2015 年提出，為了便利臨床醫師的使用，附上專家檢視相關文獻後的證據力強度 (quality of evidence) 與建議強度 (strength of recommendation)。但由於美國藥物與台灣藥物種類差異甚大，Beers criteria 較難應用於國內情形，臨床實用性較低。

(二) STOPP/START criteria

起源於歐洲 2008 年的臨床工具，完整名稱是 STOPP (screening tool of older person's prescriptions) and START (screening tool to alert doctors to right treatment)，其特色是使用德爾非法結構化的決策支持技術 (Delphi consensus methodology) 來整合不同專家的意見，按照生理系統順序編排，更新後版本有列出減少用藥的替代選項、與建議應開立有顯著好處的處方，提供更多的臨床具體改善策略，也同步提醒多重用藥與不適當用藥處方 (inappropriate

prescribing) 具有強烈的關聯性⁷。目前歐洲有五個醫學中心試驗證實，使用 STOPP/START criteria 可以有效改善藥物適當性、降低醫療費用成本、減少病患跌倒次數、減少藥物不良反應事件 (adverse drug reactions)⁸。在歐洲有兩個大型多中心研究 (SENATOR and OPERAM) 正在評估軟體應用的可行性，預計於 2020 年發表成果⁸。反觀台灣的現況，龐大的藥物參考品項與病人的多樣性，讓人為判讀耗時耗力，而倚靠電子資訊系統判讀的困難點是無法精準地過濾出有問題處方的病患，且若有多個醫師同時開立處方，會讓整合藥物變得更加複雜。

(三) The EU(7)-PIM list

歐洲國家發表於 2015 年的臨床工具，完整名稱為 list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries；特色在於列舉 282 個藥物品

表二：世界各國潛在性不適當用藥準則 (potentially inappropriate medication, PIM) 的比較

| 潛在性不適當用藥準則名稱 | 國家年代 | 內容與特色 |
|--|--|---|
| Beers Criteria (American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults) | 美國 1991 1997 2003 2012 2015 2019 | <ul style="list-style-type: none"> 依照藥物名稱或種類逐條列出陳述 在前三版本分兩大類陳述：年齡 >65 歲的所有族群；年齡 >65 歲且有特殊疾病 自 2012 版本起新增第三大類：特定族群會建議謹慎使用的藥物 (may be the best choice) 有提供專家檢視相關文獻後的證據力強度 Quality of Evidence 與建議強度 Strength of Recommendation 有提供可考慮的替代藥物 (假如有的話) 針對腎功能下降幅度有藥物調整建議 |
| STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people | 歐洲 2008 2015 | <ul style="list-style-type: none"> 與美國 Beers Criteria 最大的不同在於提出 potential prescribing omissions (PPOs)：建議在符合相關條件下應該開立的處方，希望能改善以及促進醫療品質 第一版有包含 65 STOPP criteria and 22 START criteria，第二版包含 87 STOPP criteria and 34 START criteria 之後預計每五年更新一次以符合貼近實證精神 |
| The EU(7)-PIM list (a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries) | 歐洲 2015 | <ul style="list-style-type: none"> 編排呈現方式讓醫師使用上更加貼近臨床思考過程，因為描述了不建議使用的理由、若有腎功能下降程度而建議調整劑量的方式、以及可能可以的替代藥物 列舉了 282 個藥物品項 希望讓臨床醫師能夠快速有效的加以處理減少不適當處方的發生，並期待在使用較多經驗之後來回饋驗證讓臨床工具效能能更加進步 |
| JGS drug list of potentially inappropriate medications (PIMs) | 日本 2005 | <ul style="list-style-type: none"> Japan Geriatrics Society (JGS) 日本老年醫學會主要針對年齡 65 甚至 75 歲以上族群 依據 Delphi consensus methodology 整合不同專家與臨床指引，證據等級高 |

* 資料來源：參考文獻 6,7,8,9,10。

項並分門別類，描述不建議使用的理由、建議調整劑量的方式、及可以替代的藥物，更加貼近臨床情境且容易執行⁹。雖然來自七個不同國家，但也是使用德爾菲法來達成較高程度的共識，讓醫師能夠快速有效的加以處理，減少不適當處方的發生，並在臨床使用有較多執行經驗之後持續回饋分析，讓這個臨床工具的效能更加進步。

(四) 日本的潛在性不適當用藥準則

根據老年人常用的 Beers criteria 修正後，日本於 2005 年提出該國的潛在性不適當用藥準則，因此號稱為“日本的 Beers criteria”，含有 45 種不適當用藥的種類¹⁰。後續研究證實用藥過多與藥物不良反應或副作用相關¹¹。在日本全國的大型分析研究中，針對老年族群統計，顯示多重用藥與潛在性不適當用藥的比例，都隨著年齡老化而持續增加，即便如此，不同族群與不同取樣病患的方式，都會影響多重用藥的評估結果與後續分析，導致提出有效的系統性改善措施更加困難¹²。

(五) 台灣潛在性不適當用藥準則：2010 Criteria for potentially inappropriate medication use in persons aged ≥ 65 years (PIM-TAIWAN)

張等人 2012 年的論文，是國內首篇提出的潛在性不適當用藥準則，共含有 81 項藥物，

乃針對國內常用藥物，由專家制訂而成，亦有相關的調整用藥建議或替代方案，可運用於病患身上，且更貼近台灣醫師醫療行為與思考模式¹³。經由分析：40% 的病人有不適當處方的問題，所開立藥物中 7.3% 被認定是不適當用藥，但要評估一位病人的處方並提出相關建議與改善，則需花費 1~2 個小時，要全面篩檢推廣的難度不低。

此準則於 2018 年改版更新，特色為納入台灣健保核准的新藥、依據醫學研究證據與專家建議調整不適當藥物種類、明確定義常規用藥時間為至少持續 28 天、並持續以兩大類呈現：針對所有族群的潛在性不適當藥物與建議 (共 131 項藥物)、與針對特定系統性疾病的不適當藥物建議 (共 9 種慢性疾病狀態 chronic conditions)¹⁴。精確定義使臨床應用更簡潔快速，讓改善策略能更容易執行。根據張等人針對老人族群的台灣本土研究顯示，2012 年評估 89 位病人：平均有 2.4 位醫師開立長期處方簽，使用多達 9.8 種藥物，其中 0.9 種藥物屬潛在性不適當用藥，但經過評估後僅有 0.2 種藥物能有效地減少，顯示治療病人所面對的臨床處境與困難。而 2018 年評估 144 位病人：平均有 2.3 位醫師開立長期處方簽，使用多達 9.4 種藥物，其中 1.6 種藥物屬潛在性不適當用藥，經過評估後 1.2 種藥物能減少。最常被列舉的藥物如下：alprazolam、lorazepam、estazolam、doxazosin、

表三：台灣處方優化的條列式準則 (deprescribing explicit criteria) 的發展

| 發表年代 | 潛在性不適當用藥準則 (PIM) | 內容 (適用對象) | 列舉數量 (medication classification) |
|------|--|---|--|
| 2012 | 2010 Criteria for potentially inappropriate medication use in persons aged ≥ 65 years (PIM-TAIWAN) | 年齡 >65 歲的所有族群 (irrespective of comorbidities) | 24 種類的藥物 (共 86 項藥物) |
| | | 年齡 >65 歲且有特殊疾病 (chronic condition) | 12 種疾病 /6 種類的藥物 (共 99 項藥物) 以上共有 151 項不同藥物 |
| 2018 | PIM-Taiwan criteria 2018 | 年齡 >65 歲的所有族群 (irrespective of comorbidities) | 共 131 項藥物與 9 項併用藥物 (drugs with combinations) |
| | | 年齡 >65 歲且有特殊疾病 (chronic condition) | 9 種疾病 /10 種類的藥物 (共 131 項藥物) 以上共有 169 項不同藥物與 9 項併用藥物 (drugs with combinations) |

* 資料來源：參考文獻 13,14,15。

zolpidem、imipramine、glyburide。由於BZD類的藥物佔大多數，此類藥物的副作用如跌倒是值得關注的。但在缺乏更安全且有效的替代藥物選擇下，目前僅能建議盡量減少開立處方的劑量與縮短用藥的時間。雖然潛在性不適當用藥的條列式準則，可提供簡潔易懂的處方優化策略 (deprescribing)，讓醫師能盡量減少不適當用藥，但能否確實降低多重用藥，改善病患預後，仍待後續觀察與研究，未來還需更多的經驗累積與資訊系統的輔助，讓處方優化策略的效果更加顯著¹⁵。

(六)慢性腎臟病患者的不適當用藥準則

參考以上國內外文獻所提出的不適當用藥準則，目前多針對老年族群，而較缺乏獨立而完整針對慢性腎臟病族群的用藥準則指引，若用藥考量上有腎臟功能不全問題，準則通常採取個別描述或補充說明的方式，零散性也容易造成閱讀上的困難。舉例來說，Beers criteria 只列出針對不同下降程度的腎絲球過濾率所建議的用藥調整處方⁶；The EU(7)-PIM list 則是增列具腎毒性藥物或是標列慢性腎臟病患者避免使用的藥物⁸；台灣版制定的指引，因考量使用上的便利性，並未列入不同階段腎功能族群用藥上的調整建議¹⁵。以上皆顯示腎病患者的用藥複雜度與調控藥物的難度甚高。

此外某些藥物可能本身尚未列入不適當用藥準則，但是有研究確認會有造成腎功能損傷的風險 (renal injury or toxicity)，例如氫離子幫浦抑制劑 (PPI) 在研究上顯示可能有 2.5 倍上升的急性腎損傷風險，其可能是病患本身多重因素或是與藥物引發的急性腎間質腎炎相關²⁴；也有回顧性論文指出 PPI 不但會有較高的急性腎損傷機率，也會導致慢性腎臟病的發生率顯著增加²⁵；此外 fibrate 類降血脂藥物也有在 90 天內可能會增加腎功能損傷的風險性 (肌酸酐上升 2.4 倍)²⁶。在這些可能潛在腎毒性藥物的部分，醫師開立處方必須密切注意病患腎功能狀態，若為慢性腎病患者則更應謹慎或避免使用，不過像上述 PPI 與 fibrate 藥物，目前並不包括在常使用的條列式準則內，也不一定算是

潛在性不適當用藥，但依然在臨床使用上仍有需特別謹慎之處，應隨時評估用藥的適應症與病人停用藥物的時機。

五、慢性腎臟病的疾病特色

慢性腎臟病由於醫療水準進步與壽命延長，近年在全球的盛行率逐漸增加²⁷，其治療的相關議題與保護腎臟功能的重要性被廣泛重視並制定有指引準則^{28,29}。在台灣，慢性腎臟病增加主因是年齡老化與糖尿病腎病變。慢性腎臟病病患在不同的階段，會有相關不同程度的併發症，最終則進展到末期腎病需要腎臟替代治療，包括血液透析、腹膜透析、腎臟移植等，因此會有醫療經濟成本增加的問題³⁰。慢性腎臟病的併發症不只侷限於腎臟，而是系統性、全身性的影響，因此包含各類慢性病的治療³¹。慢性腎臟病也是心血管疾病的高危險因子，此外也與許多疾病共存如：糖尿病、高血壓、高血脂、肥胖；而我們過去的研究也顯示，在規律回診且有效率的用藥與衛教追蹤之下，慢性腎臟病是可以延緩惡化的，若能有效的控制與改善上述這些共病症與危險因子，則腎絲球過濾率下降速率將趨緩，意謂良好治療將有助於保存殘餘腎功能³²。了解各種疾病與併發症在慢性腎臟病中的重要並積極控制，是未來改善醫療品質與促進病患健康的重要課題³³。

常用的 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 指引將慢性腎臟病依照腎絲球過濾率與蛋白尿來分期²⁸，臨床上腎絲球過濾率開始小於 60 mL/min/1.73m² 超過三個月可診斷為慢性腎臟病第三期，介於 15~29 mL/min/1.73m² 為第四期，降到 15 mL/min/1.73m² 以下則為第五期，因腎臟代謝藥物的速度隨著腎功能逐漸下降，腎臟病進展至越晚期就越需要減量使用，否則容易因為藥物過量而導致副作用與不良反應。同時也應更謹慎用藥以避免腎功能惡化，及藥物間的交互作用。總結來說，慢性腎臟病患者因共病多，用藥品項也多，而腎臟代謝藥物能力下降時，更要注意用藥的劑量與種類。

六、慢性腎臟病族群面臨的多重用藥問題

慢性腎臟病與多重用藥之間，存在有緊密的關聯性，隨著慢性腎臟病期別的進展，用藥數量持續增加（符合多重用藥定義比例從第一期 61%，攀升至第五期 91%）¹⁶；但其原因分析顯示為多元性（變項包括腎絲球過濾率、年齡老化、身體質量指數、糖尿病、冠狀動脈疾病、抽菸）、無法歸因於單一因素，這使得慢性腎臟病族群要減少用藥會面臨高難度的挑戰¹⁷。

德國五千多位病患的長期研究顯示 20% 的慢性腎臟病病患長期服用每天超過 10 種藥物，甚至最多可至 30 種藥物³。常見不適當用藥例如 metformin 或是 NSAIDs；約有 6.6% 的病人使用 NSAIDs，而長期追蹤後仍有 5% 的病人持續使用，意謂即使想避免不適當用藥，但仍常遇到困難。另一困難點在於用藥不順從性，在慢性腎臟病越嚴重的病患，越容易有不按時間服藥的情形。此外在透析病患可能遇到的心房顫動使用抗凝血劑問題、以及維生素 D3 的使用時機，目前仍欠缺良好證據提供用藥或停藥的指引，因此在調整藥物上造成許多臨床醫師與病患的困擾。有效改善策略在於鼓勵病患與醫療人員共同討論決定治療用藥、執行決策共享 (shared decision making, SDM)，能進一步改善用藥順從度、且減少不適當用藥。

另一個法國研究顯示長期追蹤腎臟科門診超過三千位病患，隨著疾病的進展，發生不適當用藥比例的比例也逐漸增加（慢性腎臟病第二期低於 30%、第三期大約 30%、第四至五期可高到 50~70%），所謂不適當用藥的定義包括具有禁忌症 (contraindication)、過高的劑量 (overdose)³⁴。研究指出針對慢性腎臟病族群評估的困難點在於腎功能是動態且可能急速的變化，因此要能及時處理腎功能與相對應藥物劑量的調整，對臨床醫師是一個極大的挑戰。

韓國的研究觀察超過一萬四千多位病患，也確認多重用藥的程度與腎功能惡化存有密切相關性³⁵。依據病人過去一年所使用的常規用藥，區分為 polypharmacy (PP：5-10 種藥物)、excessive polypharmacy (E-PP：超過 10 種藥物)、沒有大於五種藥物的病人則歸類

於 non-PP。研究依照有慢性腎臟病、或腎功能正常兩組來互相比較，有慢性腎臟病病患的 non-PP 顯著較低 (58% vs. 69%)，而在多重用藥的程度均顯著較高 (PP: 33% vs. 25%；E-PP: 8.4% vs. 4.9%)。從另一個觀點來看，腎功能惡化事件發生的風險在 PP 與 E-PP 的族群中為 non-PP 的 1.5~2 倍，顯示多重用藥病患會面臨更嚴重的腎臟病惡化問題。

七、慢性腎臟病族群因多重用藥導致的問題

Sakamotoa 等人在觀察 259 位門診病患的研究中，多重用藥者在追蹤一年後，比起非多重用藥者有更快速腎絲球過濾率下降的情況，而在矯正危險因子後，用藥數量與腎功能惡化速度最有相關性，甚至比貧血或是其他共病還重要，顯示多重用藥與慢性腎臟病有高度相關⁴。若改善慢性腎臟病病患的多重用藥，則能減緩腎功能惡化。

慢性腎臟病患因腎功能下降，易因藥物問題導致相關併發症，研究顯示若用藥不恰當可能會造成心律不整、高血鉀、出血等問題，因此建議在慢性腎臟病患中，應謹慎使用高風險 QTc 延長的藥物，例如應避免合併使用 amiodarone, citalopram or ciprofloxacin；在預防高血鉀發生部分，也應避免同時使用 ACEIs, ARBs, MRAs, NSAIDs, heparin, β -blockers, ciclosporin and potassium；在預防出血併發症部分則應避免並用三種抗血小板藥物或抗凝血劑 Triple therapy，例如 aspirin, clopidogrel, 再加上 warfarin¹⁸。

透析病患同樣會因多重用藥而面臨許多風險，包括住院率、併發症、死亡率、藥物不良事件，在透析病患的研究中發現，多重用藥盛行率高達 97.6%，而認定的不適當用藥治療最常見的原因是沒有開立用藥的適應症 (use without indication) 占 36%，其次為使用劑量不足 (subtherapeutic dosing) 占 23%、以及劑量過量 (overdosing) 占 15%³⁶。在另一篇文獻，透析病患的多重用藥來自於各自為政的醫療系統，平均有 4.7 位醫師在缺乏溝通基礎下，開立給同一位病患 10 至 12 種處方，每天服用 19 顆

藥物，而這些醫師可能是在透析醫療中心、急診醫師、專科門診、住院、長照中心等不同系統中工作；因此建議改善的方式例如：藥品核對用藥清單 (medication reconciliation)、用藥整合 (medication review)、制定病人為中心的用藥策略 (patient-centered medication therapy management)，經由規則且週期性的藥物治療回顧與評估，營造出對病人最合適、方便、有效的醫療行為與用藥³⁷。

八、因應策略與作為

根據最新台灣腎病年報，台灣因高齡化社會，透析發生率持續上升。雖台灣腎病相關防治已有成效，未來仍應減少老年人透析之發生。透析患者常有多重共病症，病患要能有完整的透析照護與治療，除了腎臟專科醫師之外，更重要的是整合相關各專科別醫師以及藥師來共同照護³⁸。

如門諾醫院藥劑科曾試著導入潛在性不適當用藥的電腦輔助開方警告系統 (CAPAS)，參考台灣版本的潛在性不適當用藥準則並根據醫院特性調整，然而能使處方數量或潛在性不適當藥物開立數量下降的成效有限³⁹。若有明確可直接替代的處方則較易改善，如 antihistamine (H1 blocker) 及 cimetidine (H2 blocker) 的使用下降更為顯著。台灣北部跨院合作的研究也顯示潛在性不適當用藥準則存在有實際臨床上運用的困境，此研究的族群是急診的老年人，提醒急診醫師須注意避免在老年病患上使用過多或不必要的藥物⁴⁰。

多重用藥的因素眾多且複雜，臨床上不同醫師對於症狀判斷與治療方式的變異性也大，因此不容易改善。依臨床所見，多重用藥的背後通常代表多重共病症，而後者常導致多科就醫及串聯性投藥 (prescription cascade)，特別在老年病患屬於是跨院、多科就診、又經由家屬代為主訴症狀，常使醫師以為原先藥物產生的副作用為新症狀，而又再開藥控制，造成更多的藥物不良反應及藥物疾病間的交互作用⁴¹。越用越多的藥物則易影響腎功能，甚至最終腎臟不堪負荷而進展至末期腎病，這種多醫師多

門診且多重用藥對腎病患者的衝擊，在台灣是不可忽視的問題。

多重用藥因應之道並不容易，除了確實了解每位病人的用藥狀況且反覆評估減少不適當或不必要的用藥，可透過整合照護門診制度，鼓勵病患與單一醫師建立深遠長期的互信關係，也讓醫師更能掌握單一病患的身體狀況與所有用藥情形而易於簡化藥物；此外也可利用健保雲端藥歷系統，在開立處方時經由電腦連結畫面，來審視病患在不同醫療院所曾經使用過的用藥清單，可以更清楚評估原本用藥或是新開立處方是否有相衝突之處，或是對於後續病患狀況、腎功能變化、副作用發生等，再次檢視是否需要更改或減少藥物，進而能簡化藥物，達到降低多重用藥的目的，也是可以改善慢性腎臟病多重用藥的方法之一。

結 論

多重用藥在治療複雜疾病是很難避免的，但也容易有負面影響，改善策略可以嘗試使用潛在性不適當用藥準則 (PIM)，醫師應謹慎開立處方並評估用藥安全，醫療機構應提升軟硬體設施與電子化病歷設計來提高照護品質和有效率的管理；而政府應持續推動相關計畫來減輕不必要的醫療資源浪費，避免併發症耗用醫療成本。完整的臨床評估與醫病共享決策也是改善多重用藥的要件。慢性腎臟病患甚至是長期透析患者，因其慢性病共病多，藥物交互作用與副作用可能性高，更應密切評估藥物處方。建構以病患為中心的思維，避免落入個別疾病用藥之迷思，優化處方減少多重用藥與不適當用藥，進而可以改善醫療品質、用藥安全、並達到減緩腎功能惡化之目標。

參考文獻

1. Fincke BG, Snyder K, Cantillon C, et al. Three complementary definitions of polypharmacy: methods, application and comparison of findings in a large prescription database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14:121-8.
2. Morin L, Johnell K, Laroche ML, Fastbom J, Wastesson JW. The epidemiology of polypharmacy in older adults: register-based prospective cohort study. *J Clin Epidemiol* 2018;10:289-98.

3. Parker K, Wong J. Is polypharmacy an increasing burden in chronic kidney disease? The German experience. *Clin Kidney J* 2019;12:659-62.
4. Sakamoto JI, Shikata T, Ito S, et al. Polypharmacy is associated with accelerated deterioration of renal function in cardiovascular outpatients. *Cardiol Res* 2020;11:15-21.
5. Kondo N, Nakamura F, Yamazaki S, et al. Prescription of potentially inappropriate medications to elderly hemodialysis patients: prevalence and predictors. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:498-505.
6. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel, Fick DM, Semla TP, Steinman M, et al. American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:674-94.
7. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015;44:213-8.
8. O'Mahony D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people: origin and progress. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020;13:15-22.
9. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU (7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:861-75.
10. The Japan Geriatrics Society. Guidelines for medical treatment and its safety in the elderly. Tokyo: Medical View 2005 (in Japanese).
11. Akishita M, Arai H, Arai H, et al. Survey on geriatricians' experiences of adverse drug reactions caused by potentially inappropriate medications: commission report of the Japan Geriatrics Society. *Geriatr Gerontol Int* 2011;11:3-7.
12. Suzuki Y, Sakakibara M, Shiraishi N, et al. Prescription of potentially inappropriate medications to older adults. A nationwide survey at dispensing pharmacies in Japan. *Arch Gerontol Geriatr* 2018;77:8-12.
13. Chang CB, Yang SY, Lai HY, et al. Using published criteria to develop a list of potentially inappropriate medications for elderly patients in Taiwan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21:1269-79.
14. Chang CB, Lai HY, Hwang SJ, et al. The application of updating PIM-Taiwan criteria in clinic-visiting older patients with polypharmacy. *Ther Adv Chronic Dis* 2018;9:699-709.
15. Chang CB, Lai HY, Hwang SJ, et al. The updated PIM-Taiwan criteria: a list of potentially inappropriate medications in older people. *Ther Adv Chronic Dis* 2019;10:1-21.
16. Schmidt IM, Hübner S, Nadal J, 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.
17. Sutaria A, Liu L, Ahmed Z. Multiple medication (polypharmacy) and chronic kidney disease in patients aged 60 and older: A pharmacoepidemiologic perspective. *Ther Adv Chronic Dis* 2016;10:242-50.
18. Sommer J, Seeling A, Rupprecht H. Adverse drug events in patients with chronic kidney disease associated with multiple drug interactions and polypharmacy. *Drugs Aging* 2020;37:359-72
19. Xing XX, Zhu C, Liang HY, et al. Associations between potentially inappropriate medications and adverse health outcomes in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2019;53:1005-19.
20. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:57-65.
21. Motter FR, Fritzen JS, Hilmer SN, PanizEV, Paniz VMV. Potentially inappropriate medication in the elderly: A systematic review of validated explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;74:679-700.
22. Gray SL, Marcum ZA, Schmader KE, Hanlon JT. Update on medication use quality and safety in older adults, 2017. *J Am Geriatr Soc* 2018;66:2254-8.
23. Hanlon JT, Schmader KE. The medication appropriateness index at 20: where it started, where it has been, and where it may be going. *Drugs Aging* 2013;30:893-900.
24. Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, et al. Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: A population-based cohort study. *CMAJ Open* 2015;3:166-71.
25. Moledina, DG, Perazella, MA. PPIs and kidney disease: from AIN to CKD. *J Nephrol* 2016;29:611-6.
26. Zhao YY, Weir MA, Manno M, et al. New fibrate use and acute renal outcomes in elderly adults: A population-based study. *Ann Intern Med* 2012;156:560-9.
27. Chen N, Hsu CC, Yamagata K, Langham R. Challenging chronic kidney disease: experience from chronic kidney disease prevention programs in Shanghai, Japan, Taiwan and Australia. *Nephrology* 2010;15:31-6.
28. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.
29. Massry SG, Coburn JW, Chertow GM, et al. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;42(4 Suppl 3):S1-S201.
30. Wang V, Vilme H, Maciejewski ML, Boulware LE. The economic burden of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Semin Nephrol* 2016;36:319e30.
31. Hazzan AD, Halinski C, Agoritsas S, Fishbane S, DeVita MV. Epidemiology and challenges to the management of advanced CKD. *Adv Chronic Kidney Dis* 2016;23:217-21.
32. Wang Y, Lee YT, Lee WC, Ng HY, Wu CH, Lee CT. Goal attainment and renal outcomes in patients enrolled in the chronic kidney disease care program in Taiwan: A 3-year observational study. *Int J Qual Health Care* 2019;31:252-60.
33. Levey AS, Atkins R, Coresh J, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives—a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int* 2007;72:247-59.
34. Laville SM, Metzger M, Stengel B, et al. Evaluation of the adequacy of drug prescriptions in patients with chronic

- kidney disease: results from the CKD-REIN cohort. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:2811-23.
35. Kang H, Hong SH. Risk of kidney dysfunction from polypharmacy among older patients: A nested case-control study of the south Korean senior cohort. *Sci Rep* 2019;9:1-11.
36. Alshamrani M, Almalki A, Qureshi M, Yusuf O, Ismail S. Polypharmacy and medication-related problems in hemodialysis patients: A call for deprescribing. *Pharmacy* 2018;6:76-85.
37. St Peter WL. Management of polypharmacy in dialysis patients. *Semin Dial* 2015;28:427-32.
38. 許志成。台灣腎病年報 2019，一版：國家衛生研究院；台灣腎臟醫學會。中華民國一零九年六月。
39. 鄭育宛。老人潛在性不適當用藥之型態分析及臨床應用。 *臺灣臨床藥學雜誌* 2016;24:209-21.
40. Chang CB, Lai HY, Hwang SJ, et al. Prescription of potentially inappropriate medication to older patients presenting to the emergency department: a nationally representative population study. *Sci Rep* 2018;8:1-8.
41. DeRhodes KH. The dangers of ignoring the Beers criteria—the prescribing cascade. *JAMA Intern Med* 2019;179:863-4.

Polypharmacy and Chronic Kidney Disease

Yi Wang¹, Hwee-Yeong Ng¹, Cheng-Chih Wu^{2,3}, Yu-Chin Lily Wang², and Chien-Te Lee¹

¹*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, ²Department of Pharmacy, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital and Chang Gung University College of Medicine;*
³*School of Pharmacy, Kaohsiung Medical University*

Polypharmacy is usually defined as consuming more than 5 different types of drug per day. It could be due to multiple comorbidity and varied symptoms, and increased medications are required. However, if there are any potentially inappropriate medications, these drugs should be avoided to reduce adverse events and drug-drug interactions. In patients with chronic kidney disease (CKD), they are usually complicated with other chronic diseases, such as diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, gout, and thus associated with large medication burden. Polypharmacy is frequently observed in CKD patients than those with normal kidney function. Moreover, prescription would be complex according to alterations of renal function, leading to drug safety issue. As the aging of our society is continuing, it is important to prevent and protect elderly from kidney dysfunction. Accumulating evidence has clearly indicated that polypharmacy is closely related to unfavorable effects, such as increase in emergency visit, hospitalization, and even death. Polypharmacy is also accompanied by deterioration of renal function. Potentially inappropriate medication (PIM) makes polypharmacy worsening, currently several international criteria are available to increase awareness and medication appropriateness. A patient-centered strategy to improve polypharmacy and patient safety is mandatory to optimize medications with best evidence and reduce adverse outcomes. (*J Intern Med Taiwan* 2021; 32: 98-107)