

湘雅名医

谈合理用药

主 编 陶立坚



人民卫生出版社

湘雅名医

谈合理用药

主 编 陶立坚

副 主 编 袁 洪

统筹策划 刘笑春

编 者 (以姓氏笔画为序)

丁依玲	王 维	尹 飞	艾宇航	左晓霞	卢光琇
叶启发	齐 琳	刘伏友	刘笑春	陆前进	陈方平
易著文	赵靖平	胡建国	袁 洪	夏晓波	徐军美
唐罗生	陶立坚	舒 畅	谢红付	谢鼎华	廖二元
翦新春	薛 敏				

学术秘书	肖 婷	万齐全	马 颖	王 华	毛俊峰	李 莹
	黎 明					

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

湘雅名医谈合理用药 / 陶立坚主编. —北京: 人民卫生出版社, 2015

ISBN 978-7-117-21115-4

I. ①湘… II. ①陶… III. ①用药法 IV. ①R452

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 212262 号

人卫社官网 www.pmph.com 出版物查询, 在线购书
人卫医学网 www.ipmph.com 医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

湘雅名医谈合理用药

主 编: 陶立坚

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京汇林印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 710 × 1000 1/16 印张: 14

字 数: 259 千字

版 次: 2015 年 10 月第 1 版 2015 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-21115-4/R · 21116

定 价: 33.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

编者单位 (以编者姓氏笔画为序)

- | | |
|-----|---------------|
| 丁依玲 | 中南大学湘雅二医院 |
| 王 维 | 中南大学湘雅三医院 |
| 尹 飞 | 中南大学湘雅医院 |
| 艾宇航 | 中南大学湘雅医院 |
| 左晓霞 | 中南大学湘雅医院 |
| 卢光琇 | 中信湘雅生殖与遗传专科医院 |
| 叶启发 | 中南大学湘雅三医院 |
| 齐 琳 | 中南大学湘雅医院 |
| 刘伏友 | 中南大学湘雅二医院 |
| 刘笑春 | 中南大学湘雅医学院 |
| 陆前进 | 中南大学湘雅二医院 |
| 陈方平 | 中南大学湘雅三医院 |
| 易著文 | 中南大学湘雅二医院 |
| 赵靖平 | 中南大学湘雅二医院 |
| 胡建国 | 中南大学湘雅二医院 |
| 袁 洪 | 中南大学湘雅三医院 |
| 夏晓波 | 中南大学湘雅医院 |
| 徐军美 | 中南大学湘雅二医院 |
| 唐罗生 | 中南大学湘雅二医院 |
| 陶立坚 | 中南大学湘雅医院 |
| 舒 畅 | 中南大学湘雅二医院 |
| 谢红付 | 中南大学湘雅医院 |
| 谢鼎华 | 中南大学湘雅二医院 |
| 廖二元 | 中南大学湘雅二医院 |
| 翦新春 | 中南大学湘雅医院 |
| 薛 敏 | 中南大学湘雅三医院 |

前言

本书开宗明义,提出了一个十分重要而又沉重的话题——“合理用药”。这不仅是医师对患者负责的最基本要求,也是对广大病患及其亲属提出的要求。因为只有医患双方共同努力,乃至全社会共同努力,才能确保患者安全、合理地使用药物。

在当今临床实践中,医药一体,尚未分家,也分不了家。患者渴望药到病除,然而,是药三分毒。在许多时候,医师诊断了疾病,药用下去,不仅疾病未见除去,相反倒引发了药源性疾病,甚至导致患者无辜死亡。这类事件屡见不鲜。

本来,药品是用来治疗某一种疾病或改善、消除某种症状的,应根据患者的身体状况,选择最为适当的药物,并要严格遵照医嘱或说明书规定的剂量服药:有的药物需要饭前服用,有的需要饭后服用,有的要在两餐之间服用。如果不遵守一定的服药方法,随意服用,就会影响效果或对胃肠道造成刺激。可以口服使用的药物,就尽量不要采用静脉给药;一定要使用注射或静脉输注药物时,待症状被控制之后,就应改换口服药物以进行巩固治疗。任何药物治疗某种疾病是有规定疗程的,不宜随意延长给药时间,因为延长给药时间就容易在人体内产生药物蓄积中毒、细菌耐药性、药物依赖性等不良反应。有时症状一得到控制就马上停药,又担心不能彻底治愈疾病,这就要靠医师把握好用药周期,以取得事半功倍的效果。

实际情况是,与世界上没有两片完全相同的树叶一样,人与人之间都是有个体差异的。同一种病发生在两个人身上,由于个体间的差异,即便使用同一种药物,也会因人而异,一个治疗方案不可能适用于所有的人。因此,临床药理学家提倡个性化用药。

医师对每一个患者都要确定适当的治疗目标。患者往往希望药到病除,彻底根治,或者不切实际地要求使用没有毒副作用的药物。这时医患双方就要根据具体情况,采取积极、正确、客观的态度,达成共识。

在实际生活中,人们为了确保合理用药的目标,总结了一些用药原则:如先用食疗后用药;风寒性感冒初起可喝点姜片红糖水;治疗便秘可食菠菜粥等。如经食疗后不见好转,可考虑用按摩、理疗、针灸等方法,最后再考虑药物治疗。用药时先考虑外用后服用内服药,这样可以减少药物对机体的毒害,能用外用药治疗的疾病如皮肤病、牙龈炎、扭伤等外敷外用药解毒、消肿,最好

不用内服消炎药。先用内服药物后用注射剂型也是一个重要原则。有些老年人一有病就想注射针剂,以为用注射来得快。其实不然,药剂通过血液、血管壁流向全身,最后进入心脏,是会直接危及血管壁和心脏的。因此,能用内服药缓解疾病的,就不必用注射剂。近年来,新药不断涌现,一般来说,新药在某一方面有独特疗效,但由于应用时间短,其缺点和毒副作用尤其是远期副作用还没有被人们认知。因此,中老年人患病时最好选用有确切疗效而毒副作用较小的药物,确实需要使用新药时要慎之又慎。

以上只是老百姓用药的一些常识而已。实际生活中,药品种类繁多,人体的生理生化反应错综复杂,临床上要做到量体裁衣式地合理用药确实不易,需要医患双方严肃认真对待,仔细琢磨、推敲,因为这是要对患者的生命负责的。

在中南大学有一大批拥有丰富临床经验的湘雅医学名家。在近3年中,我们邀请社会知名专家参与,帮助我们选拔了100名“湘雅名医”。他们都是各临床专科的主任医师、教授,具有较高的学术素养,应该说,他们才是临床合理用药的行家。

本书就是由中南大学的首届“湘雅名医”对合理用药的思考和总结,供大家参考。

陶立坚

2015年5月19日

目 录

• 切实把握好肾脏疾病治疗药物的合理使用	1
• 血液病治疗的合理用药	13
• 谈谈妊娠期合理用药	20
• 常见阴道炎症的合理用药	28
• 坚持常见风湿免疫疾病治疗药物的合理使用	37
• 坚持个体化用药,不断提高生殖医学水平	47
• 仁心行医,艺术用药	54
• 谈谈眼科疾病治疗中的合理用药	70
• 谈谈泌尿外科的药物合理使用	81
• 皮肤病治疗的合理用药	90
• 口腔常见病的合理用药	95
• 儿童肾病综合征治疗合理用药的几个问题	100
• 注重给药方式与途径,确保眼科合理用药	111
• 肝肾移植患者免疫抑制剂的合理应用	118
• 影像检查中对比剂的合理使用	131
• ICU患者的合理用药	138
• 常见耳鼻咽喉疾病治疗药物的合理使用	141
• 抗癫痫药物在儿童癫痫患者治疗中的合理应用	153
• 临床麻醉中的合理用药	158
• 关于血管外科合理用药的几点意见	163
• 关于糖皮质激素和抗组胺药的合理应用	169
• 人工心脏瓣膜置换术后的抗凝治疗	179
• 谈谈抗心血管病药物合理应用的问题和建议	194
• 抗精神病药物的安全性与耐受性: 风险认识与管理	206



切实把握好肾脏疾病治疗药物的合理使用

中南大学湘雅二医院肾内科 刘伏友



刘伏友,内科学教授、一级主任医师、博士生导师,中南大学首届“湘雅名医”。

1975年湖南医科大学医疗系毕业后留校工作至今。1993—1996年在美国犹他大学医学院留学。1997年破格晋升为教授、主任医师,并享受政府特殊津贴。1992—2013年任肾内科主任、中南大学肾脏病研究所所长;兼任中华医学会理事、中华医学会肾脏病学分会委员;第七和第八届中华肾脏病学会常委兼秘书长;中华医院协会血液净化中心管理分会副主任委员;湖南省医师协会副会长;湖南省肾脏病专业委员会主任委员;湖南省医师协会肾脏内科医师分会会长。1996年获美国EGP课题资助(中国境内首次)。先后主持国家级课题13项(其中国家自然科学基金2项、负责或参与国家973课题3项、连续获卫计委重点项目3项)、省部级课题10项;已发表学术论文321篇,其中被SCI收录58篇,影响因子在5.0以上的18篇;获科研成果及专利5项;主编国内首部《腹膜透析》及肾脏病专著、教材等10多部;参与或主持制定国家卫生计生委《腹膜透析标准操作规程》与《血液透析标准操作规程》。

一、尿路感染时抗生素的合理用药

尿路感染是指病原体侵犯尿道黏膜或组织引起的尿道炎症。根据感染部位,尿路感染可分为上尿路感染(肾盂肾炎)和下尿路感染(膀胱炎)。根据有无基础疾病、是否存在尿道解剖或结构异常,可分为复杂性尿感和非复杂性尿感。对尿路感染控制不佳者,轻者可出现不适,严重者可出现败血症或肾功能损害等并发症。因此,如何根据患者尿路感染的特点及临床药理学原理合理应用抗生素,对于减轻患者的经济负担、避免耐药菌产生及达到最佳治疗效果具有重要的临床意义。

(一)急性非复杂性膀胱炎

患者大多数为年龄15~50岁的非妊娠期女性,磺胺甲噁唑的耐药率较低,

可采用磺胺甲噁唑三日疗法作为一线治疗:复方磺胺甲噁唑(SMZ/TMP)每12小时1片,连续3天口服,常见的副作用包括食欲减退、呕吐、皮疹、恶病质、Stevens-Johnson综合征;或甲氧苄啶(TMP)每12小时100mg,连续3天口服,常见的副作用包括腹泻、皮疹、恶病质及味觉改变等。不能耐受SMZ/TMP或存在SMZ/TMP耐药风险(新近使用过SMZ/TMP、近半年内尿路感染史、老年患者或复发性尿路感染)者,可使用3天喹诺酮类作为替代治疗方案:左氧氟沙星片,每12小时250mg,口服;环丙沙星片,每12小时250mg,口服;或加替沙星片,每12小时400mg,口服。注意喹诺酮类的常见副作用包括头痛、头晕、恶心、腹泻、精神异常及肌腱断裂等。对于不适宜使用磺胺甲噁唑和喹诺酮类者,可使用 β -内酰胺类抗生素7日疗法:呋喃妥因片(100mg)每12小时口服1次;阿莫西林/克拉维酸片(500/125mg)每12小时口服1次;或头孢氨苄胶囊(250mg)每8小时口服1次。采用上述疗法治疗失败者,应考虑复杂性尿路感染,需给予14天的抗生素治疗。

(二)急性肾盂肾炎

对于轻症急性非复杂性肾盂肾炎患者,如无全身感染中毒症状且可以口服用药,可口服氟喹诺酮类、复方磺胺甲噁唑、阿莫西林或阿莫西林/克拉维酸钾等药物治疗,疗程为14天。对于不能坚持多饮水或服药、依从性差、复杂性尿感或有全身感染中毒症状者,应给予静脉抗生素治疗。静脉使用氟喹诺酮类或广谱头孢菌素类抗生素联合或不联合氨基糖苷类、厄他培南或哌拉西林/他唑巴坦可覆盖足够的病原体范围。对于 β -内酰胺类抗生素和喹诺酮类抗生素耐药者,可选用氨曲南治疗。对于可疑铜绿假单胞菌所致者,应考虑使用抗假单胞菌抗生素如头孢他啶、头孢吡肟、亚胺培南或美罗培南联合或不联合应用氨基糖苷类抗生素。用药过程中应根据尿培养结果选用敏感抗生素口服治疗,一般14天后改用口服抗生素治疗。

由于存在各种基础疾病,复杂性急性肾盂肾炎患者易出现肾脏皮质脓肿、肾周脓肿及肾乳头坏死等严重并发症,这类患者需要住院治疗。首先应该及时有效控制糖尿病、尿路梗阻等基础疾病,必要时需要与泌尿外科等相关专科医师共同治疗,否则单纯使用抗生素治疗很难治愈本病;其次,根据经验静脉使用广谱抗生素治疗。在用药期间,应该及时根据病情变化和(或)细菌药物敏感试验结果调整治疗方案,部分患者尚需联合用药,疗程至少为10~14天。

(三)男性尿路感染

所有男性膀胱炎患者均应该除外前列腺炎。对于非复杂性急性膀胱炎可口服复方磺胺甲噁唑或喹诺酮类药物,剂量同女性患者,但疗程需要7天;而对于复杂性急性膀胱炎患者,可口服环丙沙星或左氧氟沙星,连续治疗7~14天。

对于急性细菌性前列腺炎患者,应根据尿培养和药敏试验结果选择敏感

抗生素进行治疗。经验性治疗可选用氟喹诺酮类抗生素(环丙沙星500mg每12小时1次或左氧氟沙星500mg每日1次)或SMZ/TMP(1片每12小时1次),连续使用4~6周。不能口服或伴有严重全身感染中毒症状者应给予静脉抗生素治疗,可选用喹诺酮类抗生素联合或不联合氨基糖苷类抗生素,症状好转后改用口服抗生素治疗至完成4~6周的疗程。对于治疗无效者,应考虑是否存在前列腺脓肿。

对于复发性男性尿路感染患者,多存在解剖异常、腐生葡萄球菌或铜绿假单胞菌感染。对于复发者可长程抑菌治疗,复发时重复4~12周的治疗,尽可能纠正解剖异常。

(四)妊娠期尿路感染

妊娠期尿路感染的发病率为4%~7%。妊娠早期易发生无症状性细菌尿,而此易导致急性肾盂肾炎,因此建议在妊娠早期应该常规对孕妇进行尿培养检查,以便及时发现无症状性细菌尿患者。对于妊娠期无症状性细菌尿和下尿路感染治疗与非孕妇下尿路感染相同。妊娠期急性肾盂肾炎与非妊娠期女性急性肾盂肾炎的治疗方案相同,主要使用静脉抗生素治疗,在体温正常后48小时或临床症状明显改善后可改为口服抗生素治疗。妊娠期尿路感染治疗时应注意母婴安全,避免使用对母婴导致不良影响的药物。妊娠早期可选用磺胺类抗生素、呋喃妥因、氨苄西林和头孢氨苄。临产期应避免使用磺胺类抗生素,以免诱发胆红素脑病。喹诺酮类抗生素和四环素可影响胎儿软骨发育,应避免使用。

(五)无症状性细菌尿

对于绝经前女性、非妊娠患者、糖尿病患者、老年人、脊髓损伤及留置导尿管的无症状性细菌尿的患者不需要治疗。然而,对于经尿道行前列腺手术或其他可能导致尿道黏膜出血的泌尿外科手术或检查的无症状性细菌尿患者,应该根据细菌培养结果采取敏感抗生素治疗。

(六)留置导尿管相关性尿路感染

留置导管相关性尿路感染不仅是院内感染最常见的原因,也是院内革兰阴性菌败血症最常见的来源。高龄、潜在疾病恶化者长时间留置导尿管是发生留置导管相关性尿路感染的特异性危险因素。大多数留置导管相关性尿路感染患者常无症状,无须使用抗生素治疗,如出现感染症状和体征,应按复杂性尿路感染采用抗生素治疗。膀胱内留置导管导尿是诱发尿路感染的常见原因,应尽可能避免留置导尿或早期拔除留置导尿管。拔除导尿管后48小时观察尿液性状,如考虑感染应根据尿培养结果使用敏感抗生素治疗14天。膀胱内留置导管患者常见脓尿,需注意有症状时才能考虑尿路感染并给予抗生素治疗。



二、肾性贫血相关治疗药物的合理应用

肾性贫血是慢性肾脏病(CKD)尤其是透析患者的主要并发症之一,不仅是慢性肾病患者高心血管病发病率和病死率的独立危险因素,也是导致慢性肾病患者生活质量下降的重要原因。有效治疗肾性贫血对减少慢性肾病患者的心血管事件、改善患者的脑功能和机体活动能力、提高生活质量、降低患者的住院率和病死率具有十分重要的临床意义。肾性贫血治疗的主要措施包括:①补充红细胞生成刺激剂(ESA);②补充铁剂,保证造血原料的供给;③纠正各种促进贫血或影响红细胞生成刺激剂疗效的因素(透析不充分、缺铁、出血、感染、营养不良等),其中合理、规范性使用ESA及铁剂,避免使用不当所出现的疗效欠佳以及副作用是肾性贫血治疗的基本环节。

(一)红细胞生成刺激剂的合理使用

1. 慢性肾脏病贫血治疗的靶目标值 慢性肾脏病贫血治疗时血红蛋白(Hb)靶目标值 $>110\text{g/L}$,在一般情况下,使用红细胞生成刺激剂(ESA)维持Hb不应超过 115g/L ;对所有患者,不应试图使用ESA将Hb升高超过 130g/L ;缺血性心脏病、糖尿病等心血管病高风险患者,Hb不宜高于 120g/L ;而合并慢性缺氧性肺病的患者则推荐维持较高的Hb水平。血红蛋白靶目标值低于 110g/L 时患者的生活质量差,易发生心脑血管事件,病死率增加;Hb值超过 130g/L 时脑卒中、高血压危象、心肌梗死、血管通路血栓形成、肿瘤增长加速等发病率增加。因而应用ESA时,既要使血红蛋白浓度达到相对理想的水平以达到纠正贫血、保护靶器官、提高生存率和生活质量的目标,又要尽可能地避免使用不当带来的风险。

2. 红细胞生成刺激剂的使用时间 未透析的慢性肾脏病患者可在Hb为 110g/L 时,应根据患者是否存在贫血相关症状、Hb的下降速度以及红细胞生成刺激剂治疗相关的风险(如脑卒中、血管通路血栓形成、高血压)等情况,决定是否开始应用红细胞生成刺激剂治疗。透析患者的Hb为 $90\sim 100\text{g/L}$ 时即应开始红细胞生成刺激剂治疗。老年患者、慢性阻塞性肺疾病患者等容易出现贫血症状的患者宜早期开始治疗。使用红细胞生成刺激剂前,应首先针对铁缺乏、感染等所有可纠正的病因进行处理,如贫血仍不能纠正则可启动红细胞生成刺激剂使用。既往有脑卒中、恶性肿瘤等病史的CKD患者应慎用ESA。

3. 红细胞生成刺激剂的剂量和选择给药方式 第一代红细胞生成刺激剂为人重组促红细胞生成素(rHuEPO): α 、 β 和 δ 型,前两种为一种免疫学及生物学特性均与人内源性红细胞生成素极其相似的唾液酸蛋白激素,半衰期短; δ 型rHuEPO(dynepo)皮下给药的半衰期为 $27\sim 33$ 小时,每周用药 $1\sim 3$ 次。第二代ESA为达依泊汀 α ,也称新红细胞刺激蛋白(NESP),为一种高度糖基化的

rHuEPO类似物,其半衰期可达rHuEPO的3倍以上,每周或每2周给药1次。第三代红细胞生成刺激剂为持续性红细胞生成素受体激动剂(CERA),为一种化学合成的持续性红细胞生成素受体激活剂,由于其独特的作用机制,相比目前临床应用的重组人红细胞生成素具有半衰期长(静脉或皮下注射的半衰期约130小时)、给药次数少等优势。

血液透析患者可选择静脉或皮下注射红细胞生成刺激剂,而腹膜透析和未透析患者一般采用皮下注射。红细胞生成刺激剂的使用频率应结合病情、治疗效果和患者依从性等综合考虑。目前国内使用的红细胞生成刺激剂多为短效制剂,可根据单支剂量规格给予每周1次或分次注射。第二和第三代红细胞生成刺激剂由于半衰期较长,可减少给药次数,能减少患者皮下注射的痛苦、改善依从性,减少医护人员的工作量,若条件许可,是一种较好的选择。

一般rHuEPO, α 和 β 的初始治疗剂量为每周50~100IU/kg体重,皮下或静脉给药。慢性肾脏病透析患者和慢性肾病5期透析患者,CERA的初始剂量建议为0.6 μ g/kg体重,皮下或静脉给药,每2周1次;慢性肾病非透析患者,CERA的初始剂量建议为1.2 μ g/kg体重,皮下给药,每4周给药1次。有高血压、心血管疾病、血管栓塞或癫痫病史的患者,初始治疗时剂量应更低。NSEP的起始剂量为0.45~0.75 μ g/kg体重,每周1次,静脉或皮下注射。初始红细胞生成刺激剂治疗的目标是血红蛋白每月增加10~20g/L。初始治疗期间应每月至少监测血红蛋白水平1次;维持治疗期间,慢性肾病非透析患者每3个月至少监测血红蛋白1次,慢性肾脏病5期透析患者每月至少监测血红蛋白1次。推荐在红细胞生成刺激剂治疗4周后再调整剂量,红细胞生成刺激剂剂量调整的最小间隔时间为2周。如血红蛋白升高未达目标值,可将rHuEPO α 和 β 的剂量增至每次20IU/kg体重,每周3次。血红蛋白升高且接近130g/L时,应将剂量降低约25%。如血红蛋白持续升高,应暂停给药直到血红蛋白开始下降,然后将剂量降低约25%后重新开始给药,或者在考虑停止给药前于更短的时间间隔(如每周1次)内再次重复检测血红蛋白,对血红蛋白的进一步升高进行评估,尤其是网织红细胞计数及其变化方向。如果在任意2周内的血红蛋白水平升高超过10g/L,应将剂量降低约25%。调整红细胞生成刺激剂剂量的频率应该根据红细胞生成刺激剂起始治疗期间血红蛋白的上升速度、红细胞生成刺激剂维持治疗期间血红蛋白的稳定性情况以及血红蛋白的监测频率来决定。红细胞生成刺激剂剂量调整时应注意避免血红蛋白波动。

4. 红细胞生成刺激剂的使用注意事项

(1) 血压升高: 约23%的患者用药后出现高血压或血压升高,与EPO引起血管壁反应性增加以及红细胞增加致使血流动力学改变有关。有高血压病史者、快速纠正贫血者、大剂量应用红细胞生成素者易发生血压升高,使用红细

胞生成刺激剂应注意监测和控制血压,尽可能减少红细胞生成刺激剂的用量,避免血红蛋白升高过快和过高。如饮食控制和药物治疗血压不能得到有效控制,应减少红细胞生成刺激剂的剂量甚至停药。

(2) 癫痫: 癫痫病史非红细胞生成刺激剂的使用禁忌证。但患者伴有不可控制的高血压或体重增加过多时,应防止治疗过程中的癫痫发作。

(3) 过敏样反应: 通常发生在应用红细胞生成素1~2小时后,表现为肌痛、骨骼疼痛、低热、出汗等症状,可持续12小时,2周后可自行消失。症状较重者可给予非类固醇类抗炎药治疗并减慢细胞生成素的输注速度,出现严重变态反应者应停药并永久停止使用红细胞生成刺激剂。

(4) 红细胞生成刺激剂低反应性: 在体内铁储备充足的情况下,静脉给予450IU/(kg·w)或皮下注射30IU/kg体重4~6个月后,Hb/Hct不能达目标值或不能保持目标值则为红细胞生成刺激剂反应低下。透析不充分、继发性甲状旁腺功能亢进、感染与炎症状态、营养不良、甲状腺功能低下、隐性消化道出血、合并使用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)类药物等为常见原因,去除上述原因有助于纠正红细胞生成刺激剂低反应性。红细胞生成刺激剂的剂量与慢性肾病患者的全因病死亡率、心血管疾病病死率以及住院率升高密切相关,对合并血红蛋白病、骨髓疾病等不可纠正的因素的患者,不可盲目地增加红细胞生成刺激剂的剂量。

重组人红细胞生成素治疗超过4周,但出现以下情况: 血红蛋白以每周5~10g/L的速度快速下降; 需要输注红细胞才可维持血红蛋白水平; 血小板和白细胞计数正常,且网织红细胞绝对计数 $<10\text{g/L}$,应怀疑PRCA的可能。重组人红细胞生成素抗体检测阳性,以及骨髓提示严重红系增生障碍可确诊重组人红细胞生成素诱导的PRCA。凡疑似或确诊的患者应停用任何红细胞生成素制剂。应用免疫抑制剂、雄激素、大剂量的静脉丙种球蛋白治疗,必要时输血,最有效的治疗是肾移植。

(二) 铁剂的合理使用

足够的铁储存是ESA发挥最大作用的基本保证。对肾性贫血的临床治疗中,导致红细胞生成刺激药物(红细胞生成刺激剂)抵抗最常见的原因是铁缺乏和铁利用障碍,而足够的铁储存是红细胞生成刺激剂发挥最大作用的基本保证。如何合理使用铁剂对于有效纠正慢性肾病贫血而又避免可能出现的副作用具有重要的临床意义。

1. 对铁代谢状态的评估 对肾性贫血治疗前应对患者的铁缺乏状态进行评估。铁缺乏分为绝对铁缺乏和功能性铁缺乏,血清铁蛋白(SF)反映铁储存状况,而转铁蛋白饱和度(TSAT)则反映循环中可利用铁的水平。一般建议慢性肾病血液透析患者的SF水平为200~500mg/L, TSAT水平以30%~50%为宜;

而非透析慢性肾病患者以SF>100mg/L、TSAT>20%为宜。网织红细胞血红蛋白含量(CHr)和低色素红细胞百分比(%HRC)可较好地反映机体功能性铁含量的状况。尽管血清铁蛋白水平能很好地反映机体的铁储存状态,但铁蛋白是急性时相反应蛋白之一,炎症、肿瘤及肝病时其水平均会明显增加,这时所获得的结果不能反映机体的铁储存状态。慢性肾病如增加红细胞生成刺激剂的剂量, SF水平降低为功能性铁缺乏;如果每周给予患者50~125mg静脉铁剂8~10次以后,血红蛋白未上升,而SF水平进一步增加,则需要排除导致SF升高的其他原因。

2. 铁剂治疗的目标值与监测 透析前慢性肾脏病和腹膜透析患者铁剂治疗的目标值是SF>100ng/ml,一般不超过500ng/ml; TSAT 20%~25%,一般不超过50%。血液透析患者因透析所致的铁丢失及可能存在微炎症状态,为保证ESA的生物学效应,要求更高水平的SF, SF目标值应>200ng/ml,在SF>500ng/mL和(或)TSAT>50%时应停止铁剂的使用。在初始红细胞生成刺激剂负荷剂量时,应该每个月监测SF和TSAT;当铁剂补充达到目标值后,可以每3个月监测1次。红细胞生成刺激剂低反应、近期有出血、外科手术后、住院患者等应增加监测的频率。

3. 静脉铁剂使用方法及剂量 慢性肾病(CKD)患者的血红蛋白低于110g/L且伴绝对铁缺乏或功能性铁缺乏时,均应使用红细胞生成刺激剂和铁剂治疗,铁剂应在红细胞生成刺激剂治疗前开始应用。重症贫血及血透患者优先考虑应用静脉注射铁剂,一部分腹膜透析及非透析慢性肾病患者也需要静脉注射铁剂治疗,尤其是口服补铁仍不能使血红蛋白达到靶目标值,且检查提示铁缺乏者。目前可供静脉使用的铁剂有蔗糖铁、右旋糖酐铁、葡萄糖酸亚铁等。对血液透析患者,若TSAT<20%和(或)SF<200ng/ml,需给以铁负荷治疗,在每次透析后静脉注射铁剂100~125mg,连续8~10次,使铁负荷剂量达到1000mg。如果血红蛋白达到靶目标,但TSAT<20%、SF<200ng/ml,可再次给予1000mg的铁负荷剂量。对于达到靶目标的患者,为了维持红细胞生成刺激剂的作用,大多数血液透析患者需要持续补铁,应每周给予100~125mg静脉铁剂维持。在静脉使用右旋糖酐铁时应该先行敏感试验,将右旋糖酐铁25mg加生理盐水50ml静脉滴注,观察15~60分钟后若未发生反应再输入剩余治疗剂量的铁剂。由于蔗糖铁和葡萄糖酸亚铁具有较低的铁剂过敏者,无须进行敏感试验,因而慢性肾病静脉补铁最好选用蔗糖铁和葡萄糖酸亚铁。

4. 口服铁剂的使用方法及剂量 慢性肾病患者在使用红细胞生成刺激剂时口服补铁很难满足人体对铁的需求,且口服补铁耐受性差,常导致胃部不适而被误认为尿毒症症状,因而非慢性肾病患者补铁的常规途径。但对于尚未进入透析的慢性肾病患者和腹膜透析患者,由于血液丢失机会相对要少,可尝

试先给予口服铁剂以纠正铁缺乏。按照K/DOQI推荐,肾性贫血患者每天口服200mg元素铁。临床常用口服铁剂元素铁的含量如下:硫酸亚铁20.0%、葡萄糖酸亚铁12.3%、富马酸亚铁33%、多糖铁复合物46.0%,可由此推算出每种铁剂的每日口服剂量。食物和制酸剂可能降低肠道铁的吸收,铁剂应该在两餐之间服用,如果患者能够耐受,留1剂在夜间服用能更有效增加铁剂吸收。口服铁剂改为静脉铁剂的指征为补铁1~2个月,TSAT<20%,SF低于100ng/ml;每周使用ESA 100~150IU/kg体重,但血红蛋白仍不能达标;口服铁剂不能耐受患者。

三、糖皮质激素类药物在肾病中的合理应用

免疫异常是众多肾病的始动环节,免疫调节或免疫抑制是免疫性肾病治疗的重要方法。由于糖皮质激素具有强大的抗炎和免疫抑制作用,广泛应用于治疗各种免疫性肾病,但使用不足或使用过量可能影响疗效或出现严重的副作用。因此,在肾病中根据患者病情正确、合理应用糖皮质激素以提高疗效、减少不良反应具有关键性意义。

(一)糖皮质激素应用的基本原则

1. 严格掌握糖皮质激素治疗的适应证 糖皮质激素作用广泛,广泛应用于免疫性肾病的治疗。临床上主要用于原发性肾小球疾病、继发性肾小球疾病(如狼疮肾炎、紫癜性肾炎、肝炎病毒相关性肾炎等)及间质性肾炎等。肾病患者出现中等程度以上的蛋白尿、肾活检示肾小球或肾间质活动性病变、肾功能进行性损害者,如无糖皮质激素使用禁忌证,可考虑使用肾上腺糖皮质激素。

2. 选择合理的糖皮质激素治疗方案

(1) 种类选择:应根据不同疾病、患者的肝功能和水肿情况以及各种糖皮质激素的特点正确选用糖皮质激素品种。肾病患者糖皮质激素的使用疗程多较长,为避免可能出现的副作用,临床上最常选用中效糖皮质激素,即泼尼松、泼尼松龙和甲泼尼龙。一般患者可选用泼尼松,但伴有肝功能损害、胃肠道水肿、不能口服或大剂量激素冲击治疗者宜选用泼尼松龙口服或甲泼尼龙静脉内用药。

(2) 给药剂量:生理剂量和药理剂量的糖皮质激素具有不同的作用,应按不同的治疗目的选择剂量。一般认为泼尼松给药剂量分为以下几种情况:①长期服用维持剂量:2.5~15.0mg/d,②小剂量: $\leq 0.5\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,③中等剂量:0.5~1.0mg/(kg·d),④大剂量: $> 1.0\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$;冲击剂量:甲泼尼龙250~1000mg/d,连续3~5天,重复1~2个疗程。一般患者可口服中等或大剂量的泼尼松(中度程度以上的蛋白尿、肾病综合征、结缔组织相关性肾损害等),如

伴有肝功能损害、消化性溃疡、高度水肿者可口服或静脉使用等效剂量的泼尼松龙；对难治性肾病综合征、原发性或继发性新月体肾炎、重症狼疮肾炎、系统性血管炎肾损害等需采用甲泼尼龙进行冲击治疗。对于肾病患者，多需采用长程肾上腺糖皮质激素治疗。

3. 合理联合使用免疫抑制药 大部分免疫性肾病患者单用糖皮质激素疗效欠佳，多需合并使用其他免疫抑制药。初治单纯性肾病综合征、微小病变肾病、病理改变轻微的狼疮肾炎、急性药物过敏间质性肾炎等可单纯使用肾上腺糖皮质激素；对难治性肾病综合征、FSGS、膜性肾病、病变较重的狼疮肾炎等则需肾上腺糖皮质激素联用其他免疫抑制药。难治性肾病综合征、急进性肾炎综合征、重症狼疮等可采用大剂量肾上腺糖皮质激素和环磷酰胺进行双冲击治疗。

4. 对激素治疗反应的判断 肾病综合征患者使用激素后应根据患者的尿蛋白和尿量变化判断治疗反应。可分为：①激素敏感：足量泼尼松 $1.0\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 或甲泼尼龙 $0.8\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 治疗8周内，连续3天24小时尿蛋白定量 $<0.3\text{g}$ 。FSGF患者激素疗效判断时间可延长到16周。②激素依赖：激素治疗有效，但在减量过程中或停药2周内复发，连续2次以上。③激素抵抗：足量泼尼松 $1.0\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 或甲泼尼龙 $0.8\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 治疗8周，FSGS治疗16周无效。

5. 重视免疫性肾病的综合治疗 在许多情况下，糖皮质激素治疗仅是疾病综合治疗的一部分，应结合患者的实际情况，联合应用其他治疗手段。如对严重感染患者，在积极有效的抗感染治疗和各种支持治疗的前提下，为缓解症状，确实需要的可使用糖皮质激素。

6. 监测糖皮质激素的不良反应 糖皮质激素的不良反应与用药品种、剂量、疗程、剂型及用法等明显相关，在使用中应密切监测不良反应，如感染、代谢紊乱（水、电解质、血糖、血脂）、体重增加、出血倾向、血压异常、糖皮质激素性骨质疏松（GIOP）、股骨头坏死、青光眼、白内障等。应注意停药反应和反跳现象。

（二）糖皮质激素在肾脏病治疗中的个体化使用

1. 原发性肾小球疾病

（1）微小病变肾病：儿童患者推荐泼尼松口服 $60\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ （不超过 $80\text{mg}/\text{d}$ ），4~6周尿蛋白转阴后改为隔日泼尼松 $40\text{mg}/\text{m}^2$ ，标准疗程为8周，但停药后易复发。为减少复发率，可在隔日疗法4周后，每月减少总剂量的25%，总疗程持续6个月以上。第一次复发者，可仍单用足量糖皮质激素；频繁复发者，则糖皮质激素加用免疫抑制剂。

成人患者的糖皮质激素起始剂量以泼尼松 $1\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ （最大剂量不超过 $80\text{mg}/\text{d}$ ）。约60%的患者于足量糖皮质激素治疗8周可获得缓解，尚有

15%~20%的患者于治疗后12~16周获得缓解。完全缓解2周后开始减量,每2周减去原剂量的5%~10%,并以每日或隔日5~10mg维持较长时间后再停药,根据病情选择疗程,一般总疗程不短于4~6个月。对于复发者,建议足量糖皮质激素加用免疫抑制剂治疗。

(2)局灶节段性肾小球硬化:表现为肾病综合征者,糖皮质激素治疗方案可参照微小病变肾病,但维持治疗时间需酌情延长。对于糖皮质激素依赖或反复复发的患者,需加用免疫抑制剂治疗。

(3)膜性肾病:一般主张严重肾病综合征或肾功能减退时使用糖皮质激素联合细胞毒性药物或免疫抑制剂。糖皮质激素的剂量为泼尼松0.5~1mg/(kg·d),如治疗获得完全或部分缓解,则糖皮质激素酌情减量并维持,总疗程至少6~12个月。

(4)膜增生性肾小球肾炎:目前无统一治疗方案,且糖皮质激素和免疫抑制剂的疗效也不肯定。但糖皮质激素治疗对改善以内皮下免疫复合物沉积为特征的I型膜增生性肾小球肾炎患者的肾功能有效,尤其对儿童患者有效。

(5)系膜增生性肾小球肾炎

1)IgA肾病:原发性IgA肾病患者应根据肾脏病理和临床情况选择适当的治疗方法,强调糖皮质激素联合其他药物(免疫及非免疫药物)的综合治疗。尿蛋白定量<1.0g/24h者,尚无足够证据表明糖皮质激素治疗有效;尿蛋白定量为1.0~3.5g/24h者,可以糖皮质激素治疗或联合免疫抑制剂,用法为泼尼松0.5~1.0mg/(kg·d),6~8周后渐减量,减量至每日或隔日5~10mg时维持,总疗程为6个月或更长时间;尿蛋白定量>3.5g/24h但病理表现轻微者,治疗同微小病变肾病。病理呈局灶节段性硬化改变者治疗同局灶节段性肾小球硬化,但肾小球硬化比例高及间质重度纤维化,一般不主张糖皮质激素治疗,以避免不必要的副作用。

临床表现为急进性肾炎,肾脏病理提示为IgA肾病-细胞性新月体肾炎类型的,甲泼尼龙0.5~1g/d冲击3天,根据病情可重复1~2个疗程;之后泼尼松0.6~1.0mg/kg口服治疗,疗程为6个月或以上。若病理显示以纤维性新月体为主,则不主张强有力的糖皮质激素治疗;若表现为细胞纤维性新月体,则根据具体临床表现和病理检查结果来决定。

临床表现为单纯性镜下血尿,不主张用糖皮质激素治疗;但若病理显示较明显的细胞增生性改变或纤维素样坏死,则可予中等剂量的糖皮质激素短期治疗。肾功能明显减退,病理表现为重度慢性硬化性病变,不建议用糖皮质激素治疗。

2)非IgA系膜增生性肾小球肾炎:根据临床表现和病理改变进行治疗(同IgA肾病),并在随访中根据治疗效果调整方案。