

XIANDAI

SHENZANGBINGYAOWUZHILIAOXUE

现代

肾脏病

药物治疗学

◎袁伟杰 主编 ◎崔若兰 主审



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PUBLISHER

现代肾脏病药物治疗学

XIANDAI SHENZANG BING YAOWUZHILIAOXUE

袁伟杰 主 编
崔若兰 主 审



人民军医出版社

Peoples Military Medical Publisher

北 京

图书在版编目(CIP)数据

现代肾脏病药物治疗学/袁伟杰主编. —北京:人民军医出版社,2001,6
ISBN 7-80157-289-0

I. 现… II. 袁… III. 肾疾病—药物治疗法 IV. R692.05

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 032704 号

人民军医出版社出版
(北京市复兴路 22 号甲 3 号)
(邮政编码:100842 电话:68222916)
潮河印刷厂印刷
春园装订厂装订
新华书店总店北京发行所发行

*

开本:787×1092mm1/16·印张:30.5·字数:706 千字

2001 年 6 月第 1 版(北京)第 1 次印刷

印数:0001~4000 定价:55.00 元

(购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换)

W. 300

内 容 提 要

《现代肾脏病药物治疗学》除阐述了肾脏病发生的病因、机制及临床表现外,尤其详细地介绍了各种肾脏病的常规治疗原则及药物治疗原则,同时探讨了治疗药物的作用机制,临床药物的选用和常见药物副作用,以及综述了肾脏病在基因治疗领域等发展的国际新趋势。该书既有国内、外各型肾脏病的药物规范性治疗方法,也结合了编者的临床用药经验,并系统地介绍了肾脏与药物之间的关系、肾脏药效学、药物生化代谢学等基础内容。另外对特殊类型的病人如艾滋病病毒相关性肾病和肾脏病替代治疗病人的用药也加以讨论。该书可作为临床肾脏病医师、药师及有关研究人员参考用书。

责任编辑 姚 磊 缪其宏

编著者名单

主 编 袁伟杰
主 审 崔若兰
副主编 于建平 于 光 许 静
编辑助理 孙莉静 于 光
编 者 (按姓氏笔画排序)
于 光 于建平 叶志斌 孙莉静 许 静
刘 彧 朱 琴 吴 灏 张国兆 陈 红
易万强 邹 密 赵东宝 俞国庆 殷 蓓
袁伟杰 郭志勇 黄 勤 崔若兰 梅小斌
韩星海 傅 鹏 湛冯岚 蔡 青 缪明永
穆瑞斌

序 一

药物治疗是肾脏病治疗的重要组成部分。由于肾脏是药物代谢、排泄的重要器官；另外，肾脏病中，由于蛋白尿、电解质、以及酸碱平衡障碍等，使药物在体内分布、结合以及解离等一系列药代动力学改变更趋复杂化，因此在应用药物治疗肾病时，不仅要考虑到其在本病中的特殊作用，还要根据具体肾脏功能加以考虑。目前我国，临床上药物治疗参考书籍虽有一些，但真正针对肾脏病而著的药物治疗学还未见到。由长海医院袁伟杰主任主编、崔若兰教授主审的《现代肾脏病药物治疗学》无疑是一部很有参考价值的著作。

本书前六章从药物与肾脏关系的角度讨论了药物与肾脏之间相互关系。其后在第七章从总体肾脏病共同特点介绍了肾脏病时最常使用药物的选择，而后的许多章节则就具体各原发性及继发性各型肾脏病，讨论他们的药物治疗。为了使对这些疾病用药有更清晰的理解，在这些章节中也就这些疾病的病因、发病机制等等作了讨论，从而使读者更清楚在这些具体疾病中需要用这些药物治疗的原因。相信这种方式的叙述，对于读者就这方面知识的理解会有很大的帮助。

全书除了对本领域有较深造诣的专家编写以外，还有不少经过博士、硕士训练的中青年学者参加，因此内容中既有部分作者个人临床经验，也有反映崭新知识的内容，例如基因治疗等章节。因此本书可供从事临床肾病工作的医师们参考，也可供肾科研究生等参考，相信通过本书的出版，能为我国肾脏病学术领域增添一份力量。

中华肾脏病分会主任委员
上海市肾脏病分会主任委员
《中华肾脏病杂志》总编辑
国际肾脏病学会全球发展委员会委员
复旦大学附属华山医院终身教授

林善铎

序 二

迎接新世纪,一部内容新颖,全面阐述肾脏病药物治疗的专著问世了。这部专著是由第二军医大学附属长海医院肾内科从事临床工作数十年的老专家以及在第一线工作的优秀的中青年专家编写而成。书中阐述了各种肾脏病的病因和发病机制、临床表现、治疗原则、药物的选择及作用、剂量及不良反应、注意事项等。既有基本理论和基本知识,同时又结合丰富的临床实践经验以及国内外最新进展。在其他有关专著中虽有类似内容,但限于篇幅,不可能展开。这部专著内容更加丰富、详实,增加了深度和广度。

肾脏不仅是人体重要的排泄器官,而且在调节水电解质、酸碱平衡以及内分泌方面起重要作用。肾脏疾病严重影响人类健康。除原发性肾脏病外,多种疾病如糖尿病、风湿病、肝病等,以及药物如抗菌药、免疫抑制药、解热镇痛药等,特别是不合理用药均可引起肾损害。近年来随着我国医疗卫生事业的快速发展以及医疗保健水平的相应提高,药物的品种日益增多,加之对一些新药的毒副作用尚未充分了解,以致不合理用药的情况较为普遍,致使肾脏疾病的发生率日益增多。因此对肾脏病的治疗引起医药界的广泛关注。本书为临床医师在药物治疗中的合理选药、用药提供了基础理论知识及实践指导;对药学工作者,大专院校师生也具有重要的参考价值。

《现代肾脏病药物治疗学》的编写和出版,标志着我国、我军在肾脏病药物治疗方面的发展已达相当水平,相信将为广大读者所欢迎。随着知识更新周期的缩短,期望作者们继续努力,争取再版的问世。

中国药学会常务理事
国家新药审评委员会委员
全军药学专业委员会主任委员

芮耀诚

前 言

肾脏病中有诸多的常见病,如所谓的“肾炎”早在16世纪即有记载,可谓是古老的病种了。但“肾脏病”作为临床学科中一门独立的专科,从筹划、起步、建立,至不断扩充、发展,在国内的历史尚不满30年。现今它已是独立于内科范畴,拥有相当数量专业医师的新兴学科。反思肾脏病专业的迅速发展,除了其专业队伍中精英的不懈努力(人的因素)之外,更由于肾脏病本身属一种危害极大且又值得医学界花大量人力、物力去攻克的常见病、多发病。因此,近几十年来有关肾脏病的新疗法不断出现,其中最主要的是,它已具有一套较其他专业更为成熟的肾脏替代疗法——血液净化和肾移植。它使濒于死亡的肾脏病患者获得重生,使双肾失去功能的病人再次获得新肾。神话般的疗效,不仅吸引了众多的病人及医师;而且已有多部相关专著在国内外问世。在阅读血液净化及肾移植专著的同时,临床医师们也需要一本“肾脏病药物治疗学”的愿望在我科医师中印象颇深,感谢人民军医出版社,给了我们完成上述愿望的机会。

“药物治疗”虽是一种传统的治疗方法,但它以自己的“方便”、“有效”、“不断更新”及“毒、副反应可防治”等优点,使病人乐于接受,从而至今仍为应用最广泛的治疗方法。除药物治疗之外,肾脏病的治疗方法尚有手术治疗、放射治疗、各种物理疗法及器官移植等;中医尚有针灸、推拿等治疗。但上述种种疗法,有者“必需”,有者“最好”与药物合并应用才能取得预期的疗效,如各种器官移植,如不应用免疫抑制药,绝难成功。在基础药理学的基础上衍生出来的临床药理学及药物治疗学的建立,表明临床药物治疗,在不断的完善,不断的规范。

在新世纪来临的第一年,由第二军医大学第一附属医院——上海长海医院肾内科医师编写的,以药物治疗为主的《现代肾脏病药物治疗学》即将面世。它是一本理论与治疗实践紧密结合的治疗学专著,全面论述了各种肾脏病的传统治疗及新疗法,适合各级内科或肾脏病专科医师参考,也适合于从事肾脏病科研的医师,相信会给予帮助和启示。全书共分21章,前6章从各个侧面论述肾脏、肾脏病与药物的相互关系;第7章谈及肾脏病常用的药物疗法;自第8章起陈述各种常见肾脏病的具体药物治疗。为了实习医师及低年资住院医师方便,每种疾病治疗前,仍以“概述”、“病因与发病机制”、“临床表现”、“诊断”等作为铺垫。但与其他本专业书籍不同之处,在于尽可能缩减非治疗部分的篇幅,扩大药物治疗部分的容量,使本书更为“名符其实”。

由于水平有限,错误在所难免,我们真诚地欢迎读者的批评、指正。

袁伟杰

于第二军医大学长海医院

目 录

第一章 肾脏与药物	(1)
第一节 药物的肾脏排泄.....	(1)
第二节 肾脏病对药动学的影响.....	(4)
第三节 肾脏病的用药原则.....	(7)
第二章 药物性肾损害	(14)
第一节 概述	(14)
第二节 常用药物的肾毒性损害	(17)
第三章 肾脏病与药物治疗学	(37)
第一节 药物治疗学的基本概念	(37)
第二节 肾脏病与药物治疗学的相互关系	(40)
第三节 肾脏病对药物治疗学的具体影响	(41)
第四节 肾脏病影响药物治疗学的临床例证	(43)
第四章 肾脏病的药效学与药动学	(47)
第一节 药效学	(47)
第二节 药动学	(57)
第五章 肾脏药物生化代谢学	(74)
第一节 肾脏的能量代谢	(74)
第二节 蛋白质、肽和氨基酸代谢.....	(84)
第三节 肾脏的生物转化功能	(89)
第四节 肾脏内分泌	(92)
第六章 肾脏替代治疗对药物代谢的影响	(107)
第七章 肾脏病常用药物	(131)
第一节 选择降压药的应用.....	(131)
第二节 免疫抑制药.....	(166)
第三节 促红细胞生成素.....	(183)
第四节 活性维生素 D ₃	(197)
第五节 α -酮酸	(206)
第六节 利尿剂.....	(214)
第八章 原发性肾小球疾病的药物治疗	(225)
第一节 急性肾小球肾炎的药物治疗.....	(225)
第二节 急进性肾炎的药物治疗.....	(233)
第三节 慢性肾炎的药物治疗.....	(239)
第四节 隐匿性肾小球肾炎的药物治疗.....	(244)
第五节 IgA 肾病的药物治疗.....	(246)

第六节	肾病综合征的药物治疗	(255)
第九章	代谢性肾脏疾病的药物治疗	(266)
第一节	糖尿病肾病的药物治疗	(266)
第二节	肾淀粉样变性的药物治疗	(273)
第三节	良、恶性小动脉性肾硬化的药物治疗	(280)
第四节	脂质性肾损害的药物治疗	(293)
第五节	痛风性肾病的药物治疗	(301)
第十章	结缔组织病性肾损害的药物治疗	(316)
第一节	狼疮性肾炎的药物治疗	(316)
第二节	类风湿性关节炎性肾损害的药物治疗	(325)
第三节	血管炎病肾损害的药物治疗	(329)
第四节	过敏性紫癜性肾炎的药物治疗	(340)
第十一章	肝病性肾病的药物治疗	(348)
第一节	乙型肝炎病毒相关肾炎	(348)
第二节	丙型肝炎病毒感染与肾小球肾炎	(351)
第十二章	多发性骨髓瘤性肾病的药物治疗	(358)
第十三章	肾小管-间质性疾病的药物治疗	(368)
第一节	急性肾小管-间质性肾炎的药物治疗	(368)
第二节	慢性肾小管-间质性肾炎的药物治疗	(371)
第三节	肾小管性酸中毒的药物治疗	(374)
第十四章	肾功能衰竭的药物治疗	(379)
第一节	急性肾衰的药物治疗	(379)
第二节	慢性肾衰的药物治疗	(386)
第十五章	尿路感染的药物治疗	(396)
第一节	病因和发病机制	(396)
第二节	临床表现	(398)
第三节	治疗	(399)
第十六章	肾移植的药物治疗	(410)
第十七章	人类免疫缺陷病毒相关性肾病的药物治疗	(418)
第十八章	老年肾脏疾病的药物治疗	(426)
第一节	老年肾脏的特点	(426)
第二节	老年人药动学、药效学变化	(427)
第三节	老年人用药原则	(428)
第四节	老年常见肾脏病用药原则	(429)
第十九章	基因治疗在肾脏疾病中的应用	(432)
第一节	基因治疗的概述	(432)
第二节	基因治疗的策略	(433)
第三节	基因治疗的方法	(433)
第四节	肾脏疾病的基因治疗	(437)

第五节	基因治疗的安全性问题·····	(439)
第六节	有关问题介绍·····	(440)
第二十章	抗凝药物在肾脏疾病中的应用·····	(450)
第一节	肾脏疾病抗凝治疗的重要性·····	(450)
第二节	常用抗凝药物作用机制介绍及进展·····	(452)
第三节	抗凝药物应用特点及相应关系·····	(456)
第四节	肾脏疾病中抗凝药物的选择·····	(457)
第五节	血液透析抗凝药物选用·····	(460)
第二十一章	药物和营养的相互作用·····	(466)

第一章 肾脏与药物

在维持水电解质、酸碱平衡及清除代谢产物中,肾脏起到极其重要的作用。然而,肾脏既是药物代谢及排泄的场所,又是药物发

挥作用或产生毒性反应的器官。尤其在肾脏病时,药物及其活性代谢产物的药理作用强度及维持时间均受到明显影响。

第一节 药物的肾脏排泄

进入机体的药物主要通过生物转化及排泄两种方式被清除,肾脏是排泄药物及其代谢产物的重要器官,其中部分药物在体内不被转化、代谢,以原形从肾脏排泄。通常药物及其代谢产物在肾脏排泄是经过肾小球滤过

(glomerular filtration)与肾小管排泌(renal tubular secretion)两个环节来完成。另外肾小管的重吸收作用对某些药物的清除也有一定影响。

表 1-1-1 主要由肾脏排泄的药物

药 物	药 物
氨基糖苷类	其他抗感染药
阿米卡星(amikacin)	四环素(tetracyclin)
卡那霉素(kanamycin)	博来霉素(bleomycin)
奈替米星(netilmicin)	乙胺丁醇(ethambutol)
妥布霉素(tobramycin)	氯喹(chloroquine)
链霉素(streptomycin)	万古霉素(vancomycin)
新霉素(neomycin)	乙胺嘧啶(pyrimethamine)
庆大霉素(gentamicin)	其他类药物
青霉素类	阿替洛尔(atenolol)
阿莫西林(amoxicillin)	氯噻酮(chlortalidone)
氨苄西林(ampicillin)	氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide)
羧苄西林(carbenicillin)	氨苯蝶啶(triamterene)
替卡西林(ticarcillin)	呋塞米(furosemide)
双氯西林(dicloxacillin)	西咪替丁(cimetidine)
头孢菌素类	可乐定(clonidine)
头孢氨苄(cefalexin)	地高辛(digoxin)
头孢噻吩(cefalotin)	丙吡胺(disopyramide)
头孢唑林(cefazolin)	普鲁卡因胺(procainamide)
磺胺类	锂盐(lithium salt)
磺胺嘧啶(sulfadiazine)	新斯的明(neostigmine)
甲氧苄啶(trimethoprim)	吡斯的明(pyridostigmine)

一、肾小球的药物滤过

当循环血液进入肾小球毛细血管网时,血浆中的水、小分子物质及少量的低分子量血浆蛋白可被滤过,进入囊腔而形成原尿,物质的滤过与肾小球滤过膜的通透性及溶质分子量有关。相对分子质量(M_r) $>690\ 000$ 的大分子物质如球蛋白、纤维蛋白原等不能通过滤过膜。然而大多数药物都属于小分子物质,它们随血流到达肾脏后,可以自由通过肾小球滤过,但与血浆蛋白结合的药物则不能从肾小球自由滤过,因此药物的血浆蛋白结合率对其能否从肾小球滤过有较大的影响。临床常以内生肌酐清除率来表示肾小球滤过率。研究证实,药物经肾排泄与肾小球滤过率呈相关关系。肾脏病病人药物清除率的降低大致与肌酐清除率的变化相一致,故目前多主张用肌酐清除率作为判断药物经肾脏清除的指标。常用 Cockroft 和 Gault 公式来计算肌酐清除率(Ccr)。

男性 Ccr (ml/min)=

$$\frac{(140 - \text{年龄}) \times \text{体重(kg)}}{72 \times \text{血清肌酐(mg/dl)}}$$

女性 Ccr(ml/min)=

$$\frac{0.85 \times (140 - \text{年龄}) \times \text{体重(kg)}}{72 \times \text{血清肌酐(mg/dl)}}$$

此公式适用于只经肾小球滤过,而不经肾小管排泄或重吸收的药物,例如氨基糖苷

类(aminoglycosides)抗生素,也适用于在血浆中呈游离状态的药物或其代谢物。对于肾小管既能排泄、又能重吸收的药物,以及肥胖过度、水肿和肝硬化的病人不宜用此公式来计算药物的排泄率。当药物与血浆蛋白结合后其滤过速度及量则受肾小球滤过膜及血浆蛋白结合程度的影响。肾小球滤过率降低或血浆蛋白结合率增加,均可使滤过的药量减少。有的药物如多巴胺(dopamine)能扩张肾血管,增加肾血流量,提高肾小球滤过率,可以促进药物的排泄。

二、肾小管的药物排泄

肾小管的排泄作用是指肾小管细胞能将溶质(包括某些药物)由血流入肾小管管腔的主动转运过程。目前已证实肾小管对药物的排泄至少有两类主动转运途径:一种为排泄有机酸类途径,如青霉素类(penicillins)、头孢菌素类(cephalosporins)、磺胺类(sulphonamides)、呋塞米(速尿)、噻嗪类利尿药(thiazide diuretics)、苯巴比妥(phenobarbital)、水杨酸盐(salicylates)、保泰松(phenylbutazone)以及丙磺舒(probenecid)等。另一为排泄有机碱类途径,如利尿药(如阿米洛利,amiloride)、降压药(如美卡拉明,mecamylamine)、抗心律失常药(如普鲁卡因胺)及奎尼丁(quinidine)等(表 1-1-2)。

表 1-1-2 肾小管分泌的某些药物及有关物质

酸性物质		碱性物质	
磺胺类	噻嗪类利尿药	阿米洛利	5-羟色胺(serotonin)
对氨基尿酸(PAH)	甲氧蝶呤	多巴胺	妥拉唑林(tolazoline)
对氨基水杨酸(PAS)	乙酰唑胺(acetazolamide)	组胺(histamine)	
头孢菌素类	氯噻嗪(chlorothiazide)	美卡拉明	
保泰松	氯磺丙脲(chlorpropamide)	吗啡(morphine)	
吲哚美辛	呋塞米	哌替啶(pethidine)	
葡萄糖醛酸结合物	青霉素类	普鲁卡因(procaine)	
甘氨酸结合物	丙磺舒	季铵类化合物	
硫酸酯	尿酸(uric acid)	奎宁(quinine)	

肾小管排泌药物是主动转运过程,需要载体参与,因此有饱和现象。当两种药物都通过同一种主动转运机制从肾小管排泌时,它们将在该转运途径上发生竞争,从而相互干扰药物的排泌,例如丙磺舒与青霉素(penicillin)合用,可延长青霉素血中有效浓度的维持时间。通常青霉素主要以原形从肾排泌,其中大部分(约90%)通过肾小管排泌,而丙磺舒可能竞争性地与青霉素主动转运机制的载体结合形成较稳定的复合物,阻碍青霉素的排泌,使其血浓度提高,治疗效果加强。丙磺舒也可抑制吲哚美辛(消炎痛, indometacin)和对氨基马尿酸(paraaminohippuric acid, PAH)的排泌,如用PAH检测肾功能,丙磺舒将会影响其化验结果。临床上还有阿司匹林(aspirin)妨碍甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)的排泌,增强后者的毒性;双香豆素(dicoumarol)及保泰松抑制氯磺丙脲的肾小管排泌,加强后者的降血糖效应;氢氯噻嗪(双氢克尿噻)、呋塞米及依他尼酸(利尿酸, etacrynic acid)等阻碍尿酸的排泌,引起高尿酸血症;呋塞米可抑制水杨酸盐排泌,产生蓄积中毒等。碱性药之间也可相互竞争排泌机制,如美卡拉明(美加明)和奎尼丁可通过此种方式增强氯筒箭毒碱(tubocurarine chloride)及戈拉碘铵(弛肌碘, gallamine triethiodide)的肌松弛作用。

三、肾小管的药物重吸收

肾小管有重吸收功能。原尿中99%的水分被重吸收,只有1%被排出体外,而葡萄糖被全部重吸收入血。近曲小管是重吸收的主要部位。肾小管的重吸收分为被动和主动两种。前者是由于肾小管细胞膜两侧浓度差使溶质从浓度高的一侧向浓度低的一侧进行扩散,或者由于电位差而进行扩散。后者是指肾小管上皮细胞能逆着浓度差和电位差,将小管内溶质主动转运到小管周组织间液的过程,这种重吸收需要消耗能量。

1. 肾小管被动重吸收 正常时原尿中的NaCl和水约有60%~80%在近端曲管被重吸收,使原尿中的药物浓度比血浆中高出2.5~5倍,因而形成一种由肾小管向血浆被动扩散的驱动力。药物的被动扩散程度与其脂溶性有关,脂溶性高者易透过生物膜,故可通过简单扩散方式由肾小管重吸收;而脂溶性低者,则肾小管重吸收降低,随尿排泌增加。在肾小管尿液中,药物以两种形式存在:解离型与非解离型,前者脂溶性低,后者脂溶性高。弱酸性药与弱碱性药的解离度取决于其所处液体环境的pH值,酸性药在酸性环境以及碱性药在碱性环境的解离度小,脂溶性高,易于被动扩散重吸收;反之,酸性药在碱性环境或碱性药在酸性环境的解离度大,脂溶性低,不易被重吸收,因此由尿中排泌增加。阿司匹林、保泰松、苯巴比妥、萘啶酸(nalidinic acid)、磺胺类及双香豆素类在偏碱性尿中的排泌增加,在偏酸性尿中的排泌减少;抗组胺药、氨茶碱、哌替啶(度冷丁)、丙米嗪(imipramine)、苯丙胺(amphetamine)、美卡拉明、氯喹(chloroquine)、奎宁等在偏酸性尿中的排泌增加,在偏碱性尿中的排泌减少。有的药物能够改变尿液的酸碱度,例如碳酸氢钠(sodium bicarbonate)和乙酰唑胺可使尿碱化,氯化铵(ammonium chloride)可使尿液酸化,合用时应考虑它们对上述药物排泌的影响。在处理药物中毒时,适当地碱化或酸化尿液可以加速某些药物的排泌。如尿液pH值在5~8时,对弱酸性或弱碱性药物影响最大。例如水杨酸(salicylic acid)(酸性药物)在尿液pH从6.4上升到8(碱性尿)时,排泌量增加4到6倍,其非解离型的药物从1%降到0.04%;而在巴比妥类或水杨酸盐等酸性药物中毒时,服用碳酸氢钠可加速其排泌。相反,酸性尿液可促进弱碱性药物如哌替啶、氨茶碱或阿托品(atropine)等在尿中排泌。

2. 肾小管主动重吸收 肾小管中的主

动转运机制也可使某些物质主动地重吸收,如葡萄糖、氨基酸、三羧酸循环的中间产物、维生素 C、胆盐、尿酸等。这种重吸收需要载体蛋白。转运葡萄糖和转运氨基酸的载体蛋

白可能是不同的,提示载体蛋白具有特异性。丙磺舒可抑制主动转运系统,阻滞尿酸在肾小管中的主动重吸收,有促进尿酸排泄的作用。

表 1-1-3 依赖尿 pH 清除的药物

弱酸性药物(碱性尿增加排泄)	弱碱性药物(酸性尿增加排泄)
氯磺丙脲	苯丙胺
甲氨蝶呤	麻黄碱(ephedrine)
苯巴比妥	美西律(mexiletine)
水杨酸盐	伪麻黄碱(pseudoephedrine)
磺胺类	奎尼丁
甲氧苄啶	妥卡尼(tocainide)

第二节 肾脏病对药动学的影响

肾脏病除使机体体液的某些化学成分发生改变,又可改变药物的代谢动力学(或称药代动力学,药动学)特性,即影响了药物的吸收、分布、代谢和排泄等体内过程,使药物的药理作用减弱或增强,甚至失效或出现毒性反应。

一、肾脏病对药物吸收的影响

肾脏病对药物的吸收和生物利用度影响的研究目前还很缺乏。但已证实胃肠道功能紊乱、胃液 pH 的变化和抗酸药物均可影响药物的生物利用度。与肾功能正常者相比较,肾功能不全病人口服氯磺丙脲等药物后,吸收速率减慢,吸收总量减少。这种影响可能与肾病时血浆蛋白结合率降低有关。肾功能不全时还可影响某些药物的首过效应。有报道,普萘洛尔(propranolol)首过效应显著降低,而血药浓度明显高于健康者。可能为肝脏降低了对普萘洛尔摄取率的结果。此外,肾功能衰竭(肾衰)病人由于氨的含量增多而使胃内 pH 升高,常伴有恶心、呕吐、腹泻等胃肠道症状,以及由于限盐、脱水而干扰

肌肉和肠壁的血液灌流,从而影响药物的吸收和生物利用度。

二、肾脏病对药物的血浆蛋白结合及分布的影响

慢性肾功能衰竭可影响药物与血浆蛋白结合,通常酸性药物与血浆白蛋白结合力明显降低,使其游离药物浓度增加,如巴比妥类、磺胺类、氯贝丁酯(安妥明,clofibrate)、苯妥英钠、保泰松、吠塞米、华法林(warfarin)以及氨苄西林等,透析不能纠正慢性肾衰时药物与血浆蛋白的结合,却能使急性肾衰时酸性药物如苯妥英钠与蛋白的结合力恢复。然而,慢性肾衰对碱性药物与白蛋白结合的影响却不一致,吗啡、氨苯蝶啶等与蛋白结合减少,地昔帕明(desipramine)及氨苯砒(dapsone)则无变化。某些弱碱性药物如双嘧达莫(dipyridamole)、奎尼丁及利多卡因(lidocaine)等主要与 α_1 -酸性糖蛋白结合,在慢性肾脏病时由于 α_1 -酸性糖蛋白浓度增加,故与上述弱碱性药物的结合量增加。普萘洛尔、氯丙嗪(chlorpromazine)与白蛋白平均结合

值同正常人相比较无明显差异,但个体差异较大。肾脏移植可清除药物白蛋白结合的抑制物,使酸性药物的蛋白结合率恢复至正常。但在急性排斥反应时蛋白结合率又可降低。

影响药物与血浆蛋白结合的原因较复杂,可能主要与蛋白质从尿中丢失,以及小肠对氨基酸吸收障碍而导致的低蛋白血症有关。此外还可能包括下列因素:①慢性肾衰病人血中存在某些竞争性抑制物或取代物,阻止药物与白蛋白的结合,如肾功能障碍病人血中的酸性代谢产物及部分芳香族氨基酸、肽类可降低酸性药物的蛋白结合率;②由于蛋白质结构改变而降低其与药物的亲和力。有报道,正常人和尿毒症病人白蛋白的氨基酸组成有差异,且构型也不相同;③由于药物代谢产物的蓄积而影响药物与血浆蛋白的结合,导致药物与白蛋白结合部位的亲和力下降。如在慢性肾衰时,苯妥英钠和华法林的蛋白结合率随尿毒症病情的加重而降低。

药物血浆蛋白结合率减少可影响其分布与消除,并影响着药物的疗效。在肾病综合征时,由于血浆白蛋白浓度降低,引起苯妥英钠与血浆白蛋白结合的减少,使游离型血药浓度增加,因此所需的药物剂量应相应降低,此时血药浓度的监测应包括游离药物浓度的测定。肾病综合征时由于细胞外液容积和白蛋白含量增加,使药物的分布容积也随之发生改变。尿毒症时蛋白结合力的下降改变了游离和药物总量在血浆中的比值,也改变了分布容积。临床上虽然尿毒症和肾病综合征时苯妥英钠结合型的血药浓度都降低,但由于其分布容积加大,药物的代谢也将增加,不过游离型的苯妥英钠浓度仍保持不变,这样苯妥英钠总血浆浓度和疗效之间的关系将发生改变。许多药物的活性与药物在受体部位的浓度有关。但通常在该处的药物浓度是无法测定的。能测定的仅为游离的血药浓度。一般游离药物浓度是体内药物总量、分布容

积及清除率的函数。肾衰时地高辛的分布容积要比正常人降低 25%~30%,而苯妥英钠、二氮嗪(diazoxide)、氯贝丁酯、多西环素(doxycycline)、甲状腺素(thyroxine)、青霉素、磺胺类等却在肾衰时分布容积增加。一般肾功能不全可能通过以下几个方面影响药物分布:①酸中毒:酸碱平衡发生变化可影响药物解离型与非解离型的比例,从而间接影响药物的分布。酸血症可使弱酸性药物的非解离型部分增加,导致药物在细胞内蓄积。另外,酸血症也可使碱性药不易进入细胞内或转出细胞外,引起药物在细胞外蓄积。通常这种再分布所发挥的药理效应在某种程度上与药物作用的部位有关。②氮质产物蓄积:尿毒症时的大量氮质产物可以把药物从结合部位置换下来,从而影响药物在作用部位的浓度或其排泄速度。尿毒症时苯妥英钠与血浆白蛋白结合的减少,以及地高辛与主要靶组织—横纹肌的结合减少致其分布容积降低,即为该因素所致。③机体脂肪减少:尿毒症时因摄入减少、吸收障碍及分解代谢亢进,易并发营养不良及脂肪分解增加,故根据体重计算药物剂量时应予充分考虑。例如尿毒症病人因脂肪组织摄取药物量的减少,在以硫喷妥钠(thiopental sodium)麻醉时所给予诱导及维持麻醉的剂量均应减少,以免药物过量。

三、肾脏病对药物代谢的影响

肾脏是一个仅次于肝脏的代谢药物器官。已证明依赖细胞色素 P-450 的混合功能氧化酶(MFO)亦存在于肾脏,虽其量不如肝脏多,但亦有重要的临床意义。目前已发现,很多药物的代谢场所就在肾脏,其中肾小管上皮细胞中含有高浓度的葡萄糖醛酸转移酶及硫酸转移酶等,静脉注射吠塞米及吗啡后,约 20%药物可在肾脏内进行葡萄糖醛酸化,机体约 50%胰岛素也在肾脏内代谢。另外一些药物,如水杨酸盐、胆碱(choline)、儿茶

酚胺 (catecholamine)、5-羟色胺及苯乙胺等均可在肾小管分解转化。然而肾功能低下时各种药物的代谢过程、转化速率及途径都将受到不同程度的影响,其中体内氧化代谢速率可加快,还原、水解和乙酰化过程则减慢,而葡萄糖醛酸化、硫酸酯化则属正常。如尿毒症时奎尼丁的氧化、结合反应多属正常,而乙酰化反应往往减慢,但苯妥英钠的氧化代谢速率却明显加快,其常规剂量将难以控制癫痫发作。由于肾衰时肾脏对胰岛素降解减少,因此对胰岛素的需要量也应降低。若药物代谢产物的消除主要由肾脏完成,则肾衰时由于肾脏排泄药物代谢产物的能力降低,该药的活性代谢产物将会滞留。因此,此时使用别嘌醇(别嘌呤醇, allopurinol)、哌替啶、普鲁卡因胺等药物应该慎重。

肾脏可排泄许多经肝脏转化后的药物及其代谢产物,但当肾功能不全时仅部分药物及代谢产物通过胆汁排泄。在这些药物的代谢产物中,一部分有活性作用。有的代谢产物作用与母药相似,例如扑米酮 (primidone);有的与母药一样,如依那普利 (enalapril);有的作用却与母药不同,如母药哌替啶有中枢抑制和镇痛作用,而其代谢物去甲哌替啶却有中枢兴奋作用。因此,为了在肾功能不全时安全用药,除了要知道母药的药理作用外,也应了解其代谢物的作用。最好肾脏疾病时尽量避免应用其代谢物有活性作用的药物。

肾脏病时的药物代谢转化还可影响药物在肝脏的代谢。尿毒症时可降低氢化可的松 (hydrocortisone) 还原为四氢氢化可的松的速率,同样地也使磺胺异噁唑 (sulfafurazole)、PAS、普鲁卡因胺、胍屈嗪 (hydralazine) 和异烟肼 (isoniazid) 的乙酰化反应减慢,并能抑制血浆酯酶的活性,而延长酯类药物如普鲁卡因的作用。使上述药物发生蓄积中毒的可能性加大。如肾衰病人可能因抑制肝脏对乙氧戊烯炔醇的代谢而延长其

半寿期。磺胺类、对氨基水杨酸及异烟肼等乙酰化可因药物在体内停留时间延长而增加,阿托品也可因肾消除减慢而引起肝脏生物转化作用的代偿性加速。

四、肾脏病对药物排泄的影响

肾脏是药物和其代谢产物的主要排泄器官。肾功能不全时,主要经肾脏排泄的药物将在体内蓄积,致药物血浆半寿期延长,使药效提高,甚或发生毒性反应。如在使用相同的地高辛剂量下,尿毒症病人的地高辛血浓度一般都比正常人高,半寿期可由正常的 33 h 延至 83 h,临床上也发现在地高辛中毒病例中约有 70% 病人伴有肾功能不全。肾功能不全时不但原药排泄速度减慢,其代谢产物的排泄速率也同时减慢,从而引起药物及代谢产物蓄积,若代谢产物有活性,即会出现药理作用。如应用普鲁卡因胺后,可因其活性代谢产物 N-乙酰普鲁卡因胺的蓄积而使原药普鲁卡因胺的作用增强。当然,药物活性代谢产物的蓄积也能引起不良反应,如哌替啶的活性代谢产物去甲哌替啶有致惊厥作用,易导致肾衰病人发生激动、震颤、抽搐、惊厥等不良反应。另外,肾衰时甲基多巴 (methyldopa) 的降压作用增强,呋喃妥因 (nitrofurantoin) 致外周神经炎等也与它们各自的活性代谢物蓄积有关。影响药物从肾脏排泄有以下几个因素。

1. 肾小球滤过率 药物的滤过量依赖于血药浓度、药物与蛋白的结合率以及肾小球滤过率等因素。滤过的药量与游离的血药浓度有线性关系,游离药物的浓度越高,滤过的药量也越大。肾病综合征破坏了肾小球滤过膜的完整性,使结合型和游离型的药物都能从尿中排出;当发生急性肾小球肾炎时,由于肾小球滤过率降低,药物的滤过量也随之减少。肾脏血流速率的变化一般对肾小球滤过率影响不大,但当肾脏严重缺血时,肾小球滤过率将明显减少。肾小球滤过率与多数药物