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**)

需要全本请访问 www.ertongbook.com

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

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(Mr)＞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 $Ccr\ (ml/min)=\dfrac{(140-年龄)\times体重(kg)}{72\times血清肌酐(mg/dl)}$

女性 $Ccr(ml/min)=\dfrac{0.85\times(140-年龄)\times体重(kg)}{72\times血清肌酐(mg/dl)}$

此公式适用于只经肾小球滤过，而不经肾小管排泌或重吸收的药物，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。对于肾小管既能排泌、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、肾小管的药物排泌

肾小管的排泌作用是指肾小管细胞能将溶质(包括某些药物)由血流转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泌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)
对氨马尿酸(PAH)	甲氨蝶呤	多巴胺	妥拉唑林(tolazoline)
对氨水杨酸(PAS)	乙酰唑胺(acetazolamide)	组胺(histamine)	
头孢菌素类	氯噻嗪(chlorothiaz de)	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)	

需要全本请访问 www.ertongbook.com

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泄，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泄，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)和对氨马尿酸(paraaminohippuric acid，PAH)的排泄，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的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量。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，随尿排泄增加。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，因此由尿中排泄增加。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泄增加，在偏酸性尿中的排泄减少；抗组胺药、氨茶碱、哌替啶(度冷丁)、丙米嗪(imipramine)、苯丙胺(amfetamine)、美卡拉明、氯喹(chloroquine)、奎宁等在偏酸性尿中的排泄增加，在偏碱性尿中的排泄减少。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泄的影响。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泄。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，排泄量增加 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泄。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)等在尿中排泄。

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、呋塞米、华法林（warfalrin）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）及氨苯砜（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，静脉注射呋塞米及吗啡后，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潴留。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□唑(sulfafurazole)、PAS、普鲁卡因胺、肼屈嗪(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氯戊烯炔醇的代谢而延长其半寿期。磺胺类、对氨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

的血浆半寿期有关，滤过率降低常能延长一些主要经肾排泄药物的半寿期，如卡那霉素可随肾小球滤过率的降低，而使药物的血浆半寿期延长。因此，当肾小球滤过率降低时，应及时调整其给药剂量或间隔时间。相反，虽然氨苄西林也主要由肾脏排泄，但由于其安全范围较大，故当肾小球滤过率在很低状态下，也无需调整药物剂量。

2. 肾小管分泌功能　弱酸性和弱碱性药物均可经肾小管分泌，该过程为主动转运机制，需要载体的参与，基本不受药物与血浆蛋白结合的影响。马尿酸(hippuric acid)与青霉素竞争相同的载体，因此可阻止青霉素的排泄，使青霉素血浆半寿期延长。丙磺舒与载体形成较稳定的复合物后，青霉素较难与其竞争性地结合，使青霉素排泄延缓而维持较高的血浓度。呋塞米可阻止水杨酸类、头孢噻啶(cefaloridine)排泄，增加了其肾脏毒性作用。尿毒症时机体内源性有机酸的蓄积，可竞争性地抑制酸性药物的分泌，使之排泄减少，这在临床上可能比有效肾单位减少所致的后果更为严重。因此，一旦进入尿毒症阶段，应用酸性药物必须调整剂量。同样，弱碱性的药物在肾小管分泌中也有竞争性。雷尼替丁(ranitidine)可降低普鲁卡因胺的清除率，这种竞争性抑制作用与剂量有关。当前者用量为 150 mg/12 h 时，可降低普鲁卡因胺清除率 19%；而当用量增加 3 倍时，可使普鲁卡因胺清除率降低达 35%。肌酐是一种弱碱性物质，既可由肾小球滤过，同时也可从肾小管分泌。它的清除率可受弱碱性药物西咪替丁和甲氧苄啶的影响而降低。这种肌酐清除率的降低并不是肾小球滤过率的降低所导致，而是肾小管的分泌被竞争性地抑制所致。因此不能认为这是药物的肾脏毒性表现。地高辛除部分从肾小球滤过外，远端肾单位的分泌也参与了它的排泄，然而奎尼丁、维拉帕米(verapamil)、地尔硫□(diltiazem)、氟卡尼(flecainide)、胺碘酮(amiodarone)、螺内酯(spironolactone)等可阻断地高辛的分泌，使其血药浓度升高。其中奎尼丁作用最为突出，可致 90%病人的地高辛浓度加倍。所以在它们合用时需密切监测地高辛血药浓度。

3. 肾小管重吸收功能　肾小管重吸收属简单扩散，非解离型的弱酸、弱碱性药物在近曲小管和远曲小管可被动重吸收，大部分解离型药物却不被重吸收，一般由肾脏排泄。药物的被动重吸收主要依赖尿液 pH 的改变。当尿液偏碱性时，弱酸性药物排泄较快，因为此时解离型药物增多，使重吸收减少；而当尿液偏酸性时，弱碱性药物排泄则增加，相反弱酸性药物主要以非离子化、极性低的形式存在，则排泄减少。因此临床上在处理药物中毒时，适当地碱化或酸化尿液可加速某些药物的排泄。如巴比妥类或水杨酸盐等酸性药物中毒后，服用碳酸氢钠可加速其排泄。相反，对强碱性药物如氨茶碱、哌替啶等，酸化尿液可使其排泄增加。

第三节　肾脏病的用药原则

一、谨慎选药

药物主要以原形或其代谢产物形式从肾脏排泄，代谢物中有的仍具活性。肾脏病时，具有活性的药物原形及代谢产物蓄积既可使药物治疗效应加强，同时也可能导致毒性反应的发生。例如给尿毒症病人一定剂量的洋地黄毒苷(digitoxin)，虽然该药本身的血药浓度尚在较低水平，但其代谢产物地高辛则已达到治疗浓度；又如肾衰病人长期使用哌替啶，可使其代谢产物去甲哌替啶蓄积，可使部分病人发生震颤和惊厥。有的药物如氨基

糖苷类、多粘菌素(polymyxin)、两性霉素 B(amphotericin B)等均可直接损害肾组织;四环素与皮质类固醇等由于其抗蛋白同化作用,可致机体负氮平衡,从而加重原有肾功能不全病人的氮质血症,使营养状态进一步恶化。为尽量降低药物毒性反应的程度,在严重肾功能不全时用此类药物须调整剂量,甚至避免应用。另有些药物,即使其血浆浓度并未提高,其毒性反应却可因尿毒症而加剧。临床上观察到慢性肾衰病人服用镇静药地西泮(安定,diazepam)或阿片(opium)等后,神经系统的不良反应发生率有所增加,其可能与降解延迟及其与白蛋白结合减少等原因有关。另有一些药物,虽然也以原形经肾排泄,但毒性很小,即使肾功能损害时血药浓度升高,但却很少引起不良反应。不过,临床选用该类药物也应注意选择可获得有效血药浓度的最小剂量。

综上所述,肾功能减退时应用药物必须慎重。应根据具体药物及其代谢产物的毒性大小与性质,肾功能损害的程度与用药目的等仔细斟酌,既应慎重选药,又应适当调整给药方案。肾功能不良时应更换的药物见表 1-3-1。

表 1-3-1 肾功能不全时宜换用的药物

分 类	原用药物	换用药物
全身麻醉药	甲氧氟烷(methoxyflurane)	氟烷(halothane)
抗精神病药	碳酸锂(lithium carbonate)	其他抗精神病药物或监测血浓度
镇痛药	哌替啶	吗啡
解热镇痛药	保泰松	吲哚美辛
抗痛风药	丙磺舒、磺吡酮(sulfinpyrazone)	别嘌醇
肌松药	十烷季铵、加兰他敏(galantamine)	琥珀胆碱(succinylcholine)
抗心律失常药	普鲁卡因胺	奎尼丁、利多卡因
强心药	地高辛	洋地黄毒苷
降血压药	甲基多巴	其他抗高血压药
利尿药	乙酰唑胺、噻嗪类、依他尼酸	呋塞米
	汞利尿药、螺内酯、氨苯蝶啶	呋塞米
降血糖药	醋磺已脲(acetohexamide)氯磺丙脲、	胰岛素(insulin)
	甲苯磺丁脲(tolbgtamide)、苯乙双胍(phenfrmin)	胰岛素
抗菌药	氨基糖苷类、多粘菌素、万古霉素	其他抗生素或减量延长间歇
	头孢噻啶	头孢噻吩或第 2、3 代头孢菌素类
	四环素类	多西环素
	环丝氨(cycloserine)、乙胺丁醇	其他抗结核药
	硝基呋喃类	其他抗菌药
抗癌药	甲氨蝶呤	减量,加强解救
	顺铂(cisplatin)	减量
	链佐星(streptozotcin)	减量

二、肾脏病时的用药调整方法

药物在体内的清除常与肝肾功能的状况、药物的蛋白结合率、药物的主要排泄途径等因素有关。肾脏病尤其是肾功能不全病人体内药物的代谢和排泄过程与正常人不同,

需要全本请访问 www.ertongbook.com

在药物分解代谢方面常表现为氧化速率加快，而还原、水解过程降低，乙酰化过程则正常或降低。在药物排泄方面，随肌酐清除率的降低，其排泄速度减慢。因此，肾功能不全病人对药物的消除能力降低，使药物半寿期延长。除了少数药物及其代谢产物为无毒物质，在肾功能减退时仍可正常给药外，一般大多数药物均需根据肾功能减退的严重程度来调整给药剂量。否则，若按常规给药方案给药，会因蓄积而中毒。如具有严重肾损害的病人应用地高辛，其毒性反应发生率可高达70%。故肾功能减退病人在选用肾脏毒性较大或主要经肾脏排泄的药物时，给药方案应作相应的调整。通常，调整药物的用法包括：①减量法：即药物的初始量不变，用药间期不变，但维持量减少；②间期延长法：药物剂量不变，但延长用药间期。肾功能不全时药物具体剂量及应用方法，可直接通过药物表或列线图来检索，也可根据公式计算，或根据肾功能损害程度来粗略地推算。另外，部分药物在肾衰时应予以更换或禁用。

(一)根据肾功能损害程度估算法

按照肾功能损害程度，粗略估计经肾排泄药物的用量，这是一种简单、实用，且行之有效的方法，但其可靠性还需临床上进一步实践与证实，见表 1-3-2。

表 1-3-2　根据肾功能损害程度估计药物用量

肾功能 Ccr	40～60 ml/min	10～40 ml/min	<10 ml/min
Scr	177 μmol/L(2 mg/dl)	177～884μmol/L(2～10 mg/dl)	>884 μmol/L(10 mg/dl)
BUN	7.1 mmol/L(20 mg/dl)	1～21.4mmol/L(20～60 mg/dl)	>21.4 mmol/L(60 mg/dl)
药物用量	75%～100%	50%～75%	25%～50%

(二)应用病人血清肌酐值(Scr)推算

1. 减量法的药物剂量计算

病人所需药物剂量＝

$$\frac{\text{正常人剂量(mg)}}{\text{病人血肌酐值(mg/dl)}}$$

2. 延长间期法的用药间期计算

病人用药间期(h)＝正常人用药间期(h)×病人血肌酐值

3. 减量＋延长间期法　鉴于延长间期法在 1d 中保持有效血浓度时间往往较减量法为短，可影响危重病人的治疗，故提出每 1.5 个药物半寿期给药一次，给正常量的 1/2，以确保血中药物浓度在其高峰浓度与 1/2 高峰浓度的范围之间，而不影响疗效。

(三)应用病人肌酐清除率(Ccr)推算

这类公式一般比用来推算的公式精确，但较复杂，且须知道药物每小时排泄常数 K(正常人，非肾与经肾排泄的分数(a，b)及正常药物半寿期 t　(表 1-3-3)。具体计算方法列举如下。

1. 减量法的药物剂量计算

病人的剂量＝

$$\text{正常剂量}\times\frac{(a+b)\times Ccr(\text{病人})}{\text{正常人药物排泄常数 K}}$$

2. 延长间期法的用药间期计算　病人用药间期＝正常人用药间期×病人血中药物半寿期＝正常人用药$\times\frac{69.3}{(a+b)\times Ccr(\text{病人})}$

(四)应用肾衰药物诺模图(renal failure drug nomogram)调节用药方案

原理　肾功能不全病人在药物治疗时，其血中浓度应当同正常肾功能时的浓度相同，以达到治疗作用。血中药物浓度 C 如要处于持续稳定的状态，取决于下列两个因素：单位时间进入血中的药物量 R(呈正比)和单位时间内从血中清除量 C_P(呈反比)。即：

$R_i/C_{pi}=C=R_N/CP_N$ 或 $R_i/R_N=C_{pi}/CP_N=K$

表 1-3-3 肾功能减退时药物剂量调整表

药 物	A	b	正常人 k 值	正常半寿期
醋地高辛(acetyldigoxin)	1.0	0.02	3	231.0
氨苄西林	1.1	0.59	70	1.0
羧苄西林	6.0	0.54	60	1.2
头孢氨苄	3.0	0.67	70	1.0
头孢噻啶	3.0	0.37	40	1.7
头孢噻吩	6.0	1.34	140	0.5
氯霉素(chloramphenicol)	20.0	0.10	30	2.3
多粘菌素	8.0	0.23	31.4	2.2
洋地黄毒苷	0.3	0.001	0.7	170.0
地高辛	0.8	0.009	1.0	40.8
多西环素	3.0	0.00	3	23.0
红霉素(erythromycin)	13.0	0.37	50	1.4
氟胞嘧啶(flucytosine)	0.7	0.243	25	2.8
庆大霉素	2.0	0.28	30	2.3
异烟肼(快速)	34.0	0.19	53	1.3
异烟肼(慢速)	12.0	0.11	23	3.0
卡那霉素	1.0	0.24	25	2.75
林可霉素(lincomycin)	6.0	0.09	15	4.6
甲氧西林(meticillin)	17.0	1.23	140	0.5
苯唑西林(oxacillin)	35.0	1.05	140	0.5
青霉素 G	3.0	1.37	140	0.5
多粘菌素 B	2.0	0.14	16	4.3
罗列环素(rolitertaecycline)	2.0	0.04	6	11.6
链霉素	1.0	0.26	27	2.6
毒毛花苷 G(strophanthin G)	1.2	0.038	5	14
磺胺嘧啶	3.0	0.05	8	8.7
磺胺甲□唑(sulfamethoxazole)	7.0	0	7	9.9
4-磺胺二甲嘧啶(sulfadimidine)(儿童)	1.0	0.14	15	4.6
四环素	0.8	0.072	8	8.7
甲砜霉素(thiamphenicol)	2.0	0.24	26	2.7
甲氧苄啶	2.0	0.04	6	12.0
万古霉素	0.3	0.117	12	5.8

式中 i 代表肾功能不全病人，而 N 代表肾功能正常者，K 为清除常数，但通常用其百分数来表示称为消除分数 F(fractional elemination)，即：

$$F = K \times 100\%$$

药物从血中清除有两个途径：即经肾清除与非肾(肝、胃肠等)清除。因此药物的血浆清除分数是经肾清除分数(F_r)与非肾药物清除分数(F_{nr})之和。即：

$$F = F_r + F_{nr}(\%)$$

无尿病人经肾清除分数为 0 即 $R_r = 0$，此时的血浆清除分数等于非肾清除分数称为 F_0。

如果经肾清除分数与肾功能(C_{cr})成比例，则于肾衰药物诺模图上可通过 F_0 与正常血浆清除分数划一连线，"F"以表达不同肾功能的药物血浆清除分数(由肾与非肾 F_0 两部分构成)。式(1)中进入血中药物量 R 可以用服药量 D 除以服药间期 T 来表示($R = D/T$)，可得下式：

$$F = R_i/R_N = (D_i/T_i)/(D_N/T_N) = \frac{D_i T_N}{D_N T_i}$$

故如病人服药间期不变，即 $T_i = T_N$，则 $Di = D_N \cdot F$；服药量不变时，即 $D_i = D_N$，则 $T_i = T_N/F$。服药量与间隔都要改成新的剂量

d 与 t，可先计算出每小时服药量后再乘以 t 即 $d=D_N \cdot F \cdot t/T_i$（间隔 t 小时服药量）。

本方法较经验推算值合理，但也是以肾清除分数与 Ccr 成比例的假设为基础，故仍需注意临床监护，甚至测定血中浓度来调节才更为安全。

举例　病人 60 岁，体重 75 kg，Scr353.6 μmol/L(4 mg/dl)，庆大霉素正常注射量为每 8 h 给 1 mg/kg。

1. 从图表查出庆大霉素 F_0 为 0.03，即无尿时药物非肾清除分数为 3%，自 F_0 至图右上角连线即为庆大霉素的 F 线（不同肾功能时此药的血浆清除分数）；

2. 病人 Ccr 可从 Scr 4 mg/dl 按下公式算出（年龄以岁、身高以 cm，体重以 kg，Scr 以 mg/dl 为单位）；

$$Ccr=\frac{[身高-年龄]\times体重}{72\times Scr}=\frac{(140-60)\times 75}{72\times 4}=21\ ml/min$$

3. 于列线图下轴坐标找出 21 ml/min 处垂直线与 F 线交点为 24(%)

(1)如病人注射剂量不变：间期 = 8 h/0.24 = 33 h，即每 33 h 注射 75 mg。

(2)如病人用药间期不变：则药物维持量为 75×0.24 = 18 mg，即每 8 h 注射一次，每次 18 mg。

(3)剂量与间期均变：由②先计算出每隔 1 h 给的维持量，以后按计划间期计算出剂量，即每小时为 18/8 = 2.3 mg/h。按 12 h 一次即为 2.3×12 h。即每 12 h 注射 27 mg。

某些药物的 F_0 值很小（即大部经肾消除），半寿期又短于用药间期时，可用图右方的药物衰退分数 d 来计算。

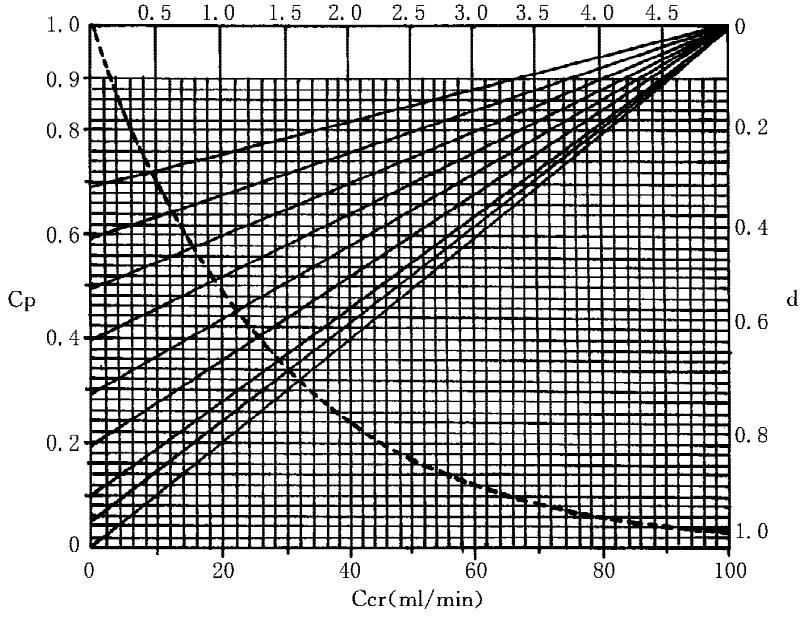

图 1-3-1　肾衰药物诺模算图

左纵坐标　药物非肾消除分数 F_0（斜线 F 与左纵坐标交点）药物血浆消除率 Cp（横线）

右纵坐标　药物衰退分数 d(drug decay fraction)

下横坐标　病人肌酐清除率(Ccr)

上横坐标　药物相对剂量间隔时间 e = T/t(1/2)

（袁伟杰）

参考文献

1 Lam YW, Banerji S, Hatfield C, *et al*. Principles of drug administration in renal insufficiency. Clin Pharmacokinet, 1997; 32: 30－57

2 Kinirons MT, Crome P. Clinical pharmacokinetic considerations in the elderly. An update. Clin Pharmacokinet, 1997; 33: 302－312

3 Keller F, Giehl M, Frankewitsch T, *et al*. Pharmacokinetics and drug dosage adjustment to renal impairment. Nephrol Dial Transplant, 1995; 10: 1516－1520

4 Mahmood I. Prediction of absolute bioavailability for drugs using oral and renal clearance following a single oral dose: a critical view. Biopharm Drug Dis, 1997; 18: 465－473

5 Benet LZ, Zia-Amirhosseini P. Basic principles of pharmacokinetics. Toxicol Pathol, 1995; 23: 115－123

6 Benet LZ, Goyan JE. Bioequivalence and narrow therapeutic index drugs. Pharmacotherapy, 1995; 15: 433－440

7 Gibaldi M. Gastrointestinal absorption-biologic consideration. In Gibaldi M(ed): Biopharmaceutical and Clinical Pharmacokinetics, 4th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1991: 24－39

8 Crouthamel WG, Diamond L, Dittert LW, *et al*. Drug absorption、Ⅶ. Influence of mesenteric blood flow on intestinal drug absorption in dogs. J Pharm Sci, 1975; 64: 664－671

9 Pond, SM, Tozer TN、First-pass elimination. Basic concepts and clinical consequences. Clin Pharmacokinet, 1984, 9; 1－25

10 Koch-Weser J, Sellers EM. Drug therapy. Binding of drugs to serum albumin (second of two parts). N Engl J Med, 1976; 294: 526－531

11 Gibaldi M, Koup JR. Pharmacokinetic concepts －drug binding, apparent volume of distribution and clearance. Eur J Clin Pharmacol, 1981; 20: 299－305

12 Oie S, Tozer TN. Effect of altered plasma protein binding on apparent volume of distribution. J Pharm Sci, 1979; 68: 1203－1205

13 Ike E, Kierulf P, Skuterud B, *et al*. Drug binding in sera deficient in lipoproteins, albumin or orosomucoid. Br J Clin Pharmacol, 1983; 16: 233－239

14 Reidenberg MM, Drayer DE. Alteration of drug-protein binding in renal disease. Clin Pharmacokinet, 1984; 9(Suppl 1): 18－26

15 Janku I. Physiological modelling of renal drug clearance. Eur J Clin Pharmacol, 1993; 44: 513－519

16 Wagner BJ, O. Hara DA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sedatives and analgesics in the treatment of agitated critically ill patients. Clin Pharmacokinet, 1997; 33: 426－453

17 Golper TA, Pulliam J, Bennett WM. Removal of therapeutic drugs by continuous arteriovenous hemofiltration. Arch Intern Med, 1985; 145: 1651－1652

18 Golper TA, Bennett WM. Drug removal by continuous arteriovenous haemofiltration. A review of the evidence in poisoned patients. Med Toxicol Adverse Drug Exp, 1988; 3: 341－349

19 Taylor CA, Abdel-Rahman E, Zimmerman SW, *et al*. Clinical pharmacokinetics during continuous ambulatory peritoneal dialysis. Clin Pharmacokinet, 1996; 31: 293－308

20 Lennernas H, Fager G. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of the HMG-CoA reductase inhibitors. Similarities and differences. Clin Pharmacokinet, 1997; 32: 403－425

21 Murray MD, Brater DC. Effects of NSAIDs on the kidney. Progr Drug Res, 1997; 49: 155－171

22 Konishi K, Suzuki H, Hayashi M, *et al*. Pharmacokinetics of cefuroxime axetil in patients with normal and impaired renal function. J Antimicrob Chemother, 1993; 31: 413－419

23 Wiseman LR, Wagstaff AJ, Brogden RN, *et al*. Meropenem. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. Drugs, 1995; 50: 73－101

24 Barry M, Gibbons S, Back D, *et al*. Protease inhibitors in patients with HIV disease: clinically important pharmacokinetic considerations. Clin Pharmacokinet, 1997; 32: 194－209

25 Matteo RS, Nishitateno K, Pau EK, *et al*. Pharmacokinetics of *d*-tubocurarine in man: effect of an osmotic diuretic on urinary excretion. Anesthesiology, 1980; 52: 335－341

26 Gillis JC, Markham A. Irbesartan. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of hypertension. Drugs, 1997; 54: 885－902

27 Saima S, Echizen H, Yoshimoto K, *et al*. Hemofiltrability of histamine H_2-receptor antagonist, nizatidine, and its metabolites in patients with renal failure. J Clin Pharmacol, 1993; 33: 324－330

第二章　药物性肾损害

第一节　概　　述

肾脏除承担机体代谢终产物的排泄外，还是体内药物代谢和排泄的重要器官，人体服用的各种药物仅小部分需在肾脏代谢转化，而绝大部分以原形或其代谢产物的形式通过尿液排出体外。因此，药物在肾脏代谢转化及排泄过程中，与肾组织充分接触可对肾组织产生毒性损害作用。近年来由于各种抗菌药的广泛应用或非合理性的滥用药物，致使药物引起的急慢性肾衰的报道日益增多，其中急性肾衰约占 34.2%，在老年人及原有肾脏疾病者的发生率更高，更由于部分医师对药物毒副作用认识不足，而不能及早发现药物性肾损害表现，或将药物的中毒症状误认为原发性肾脏疾病表现，而延误诊治，甚至发展为不可逆转的肾衰。因此，了解药物对肾脏的毒性作用，并合理用药，对最大限度地降低药物性肾损害的发生具有重要的临床意义。

一、药物的肾损害易发因素

(一)肾脏血流丰富

双肾的重量虽仅为体重的 0.4%，但每分钟有 25%心排出血量要流经肾脏。若按每 100 g 组织的每分钟血流量计算，肾脏为 300～400 ml，大大超出脑(70 ml)、肝(100 ml)及甲状腺(150 ml)等组织血流量，是接受循环血流灌注最多的器官。由于肾血流量大，药物可随血流大量进入肾脏，因此通过肾脏的药物量也相应较多，容易产生对肾脏的毒性作用。

(二)肾小球内皮细胞表面积大

肾脏具有极为丰富的毛细血管。据统计，双侧肾脏肾小球的总面积与人体腹膜面积相似，约达 1.5 m^2，在大量药物随血流进入肾脏后，毛细血管内皮细胞与其有较大的接触面积，同时也增加了体内药物参与形成的抗原-抗体复合物在肾小球内沉积的机会，故易诱发肾脏损害。

(三)肾小管上皮细胞表面积大

药物原形或其代谢产物随尿液经肾小球基底膜滤过后，在通过肾小管腔时可直接毒害小管上皮细胞。除此之外，随后的重吸收及再排泌等过程，又增加了肾小管上皮细胞与药物的作用机会。

(四)逆流倍增机制的作用

在正常的肾髓质中(从外层到乳头层)存在着渗透压梯度，渗透压梯度的形成及维持主要与肾髓质中的逆流倍增机制(counter-current multiplier mechanism)有关。当药物随尿液经肾小球滤过后，其中水分在逆流倍增机制的作用下被肾小管重吸收。因此，使肾小管内药物浓度逐渐升高，尤其在肾髓质乳头区的浓度更高，故极易发生药物中毒性肾损害。

(五)肾脏耗氧量大

正常肾脏耗氧量极大，需充分的血液和氧的供给，故在缺血、缺氧情况下，使肾脏对药物毒性的敏感性增加。临床上也证实，由

需要上本请访问 www.ertongbook.com