

## 第十章 肝、肾功能障碍患者的合理用药

- 药物作用的强度和维持时间主要取决于药物的消除，药物在体内的消除主要通过肝代谢和肾排泄，因此，肝、肾功能障碍势必影响药物的体内过程及药物效应。临床用药时，要根据肝、肾功能障碍情况下的药动学及药效学特点，制订相应的用药方案，调整用药剂量，以达到提高疗效、减轻药物不良反应的目的。

# 第一节 肝功能障碍患者的合理用药

## 一、肝功能障碍对药动学的影响

许多肝疾病最终都可产生相似的肝病理生理学变化，造成肝血流量减少、肝外或肝内血液分流、血浆蛋白含量减少、肝细胞代谢酶活性下降、胆汁分泌量减少，进而影响药物的吸收、分布、代谢和排泄过程。

- 1. 药物代谢减慢 肝病变（肝炎、脂肪肝、肝硬化等）时，肝血流量、有效肝细胞数、门静脉血流量均减少，肝细胞对药物的提取率（extraction ratio, ER）即药物通过肝从门静脉消除的分数也减少，从而消除也减少。减少的程度取决于药物的ER。对于高 ER（ $>0.7$ ，首过效应大）的药物如利多卡因、吗啡、哌替啶、普萘洛尔、拉贝洛尔、维拉帕米等，肝功能不全时清除率均可减少 50%， $t_{1/2}$  明显延长，血中药物浓度明显升高，药物效应（毒性）增强；而对低 ER（ $< 0.3$ ）药物，代谢的影响视肝消除能力而定，药物效应可能是增加（如巴比妥类、地西泮、喷他佐辛）或不变（苯妥英、奎尼丁、甲苯磺丁脲等）。肝损害时，肝微粒体酶合成减少，细胞色素  $P_{450}$  含量降低，使药物代谢特别是氧化代谢的速率减慢。如肝硬化和肝炎时，地西泮经氧化反应的消除减慢，清除率从 26.6ml/min 减小至 13.8ml/min，而对奥沙西泮（经葡萄糖醛酸结合）代谢的影响不大，故慢性肝病患者宜选用奥沙西泮。少数需经肝活化的药物如环磷酰胺、泼尼松等，在肝疾病时药效减弱。

- 2. 血浆中游离型药物增多 肝功能不全时，其合成蛋白能力下降，使与药物结合的白蛋白、 $\alpha_1$ 酸性糖蛋白等含量减少，药物与血浆蛋白的结合率降低。此外，慢性肝病时胆红素及其他内源性物质也可和药物竞争蛋白结合部位，导致药物血浆蛋白结合率降低，使游离型药物浓度升高。游离型药物增加可使其组织分布增加，表观分布容积增加，药物消除减慢，半衰期延长，使得药物易在体内蓄积，导致毒性增加。如肝病患者服用氨茶碱、泼尼松龙、苯妥英、地西洋等药物时，其不良反应发生率均会升高。

## 肝疾病时部分药物的半衰期和用药注意事项

药 物	半衰期 (小时)		用药注意事项
	正常人	肝病患者	
对乙酰氨基酚	2	3.3	避免使用
哌替啶	3	7	减量
苯巴比妥	86	130	减量
苯二氮卓类	29~90	105~164	减量或选用奥沙西洋
普萘洛尔	2.9	9.8~22.7	明显减量
利多卡因	1.78	5	负荷量不变, 维持量减半
氨茶碱	3~12	10~59	减半或更多

- 有些药物如利福平、红霉素、四环素等主要经胆汁排泄，慢性肝损害时，胆汁分泌受阻，导致这类药物的排泄受阻，血浆中药物浓度升高。另外有些药物如依那普利、氟罗沙星、洛美沙星、雷尼替丁、法莫替丁、地高辛等主要经肾排泄，但是在肝硬化时常伴肾功能降低，使这些药物的肾清除率亦下降。若肝硬化并发肝肾综合征，其肾清除率下降更为明显，半衰期延长。

## ○ 二、肝功能障碍对药效学的影响

- 肝功能障碍时机体的药效学改变与作用部位的药物浓度或药物的分子状态有关。严重肝疾病可引起药物浓度 - 效应关系的变化。

- 1. 对镇静药敏感性增加 严重肝疾病患者对具有中枢抑制作用的药物，如镇静催眠药苯二氮卓类和巴比妥类药物、镇痛药物吗啡和哌替啶、抗精神失常药氯丙嗪、抗组胺药异丙嗪及麻醉药乙醚等敏感性均增加，当剂量为常用量  $1/3 \sim 1/2$  时，就可明显引起脑电图异常，甚至诱发肝性脑病。这是由于严重肝病时机体代谢紊乱，使中枢受体对药物的敏感性增加以及受体密度增加所致。



- 2. 对袢利尿药的反应性降低 肝病腹水患者钠潴留增多，此外重症肝病患者常有不易觉察的肾功能降低，可使袢利尿药转运到达肾小管作用部位的药量减少，从而造成袢利尿药反应性降低。
- 另外，过多应用呋塞米、噻嗪类利尿药也会诱发或加重脑病。因为这些药物通过留钾利尿可造成低血钾性碱中毒，使体内氨增加，氨易透过血脑屏障进入中枢神经系统，诱发或加重肝性脑病

- 3. 对肝素及口服抗凝药的敏感性增加 肝疾病时，患者对肝素及口服抗凝药的敏感性增加，使抗凝作用增强，甚至引起出血，其原因与肝疾病时合成凝血因子减少及游离型药物增加，而使肾单位数目减少和肾单位的反应性降低有关。
- 4. 对血管紧张素转化酶抑制药和非甾体抗炎药引起的急性肾衰竭的风险增高。

### 三、肝功能障碍时用药的注意事项

肝功能障碍时，患者用药应根据药物的药效学改变及药物本身可能对肝造成损害程度等因素，综合衡量用药利弊。

- 1. 尽量选择不经肝清除又对肝没有毒性的药物。
- 2. 精简用药种类，减少或停用无特异性治疗作用的药物。肝是体内唯一能调节自身生长和保持自身总量的器官。许多情况下，停止用药、充分的卧床休息，要比使用疗效不确切的“保肝药”对肝的修复效果更好。因为后者本身也会加重肝清除的负担。

- 3. 肝功能障碍时用药一般需要从低剂量开始逐渐增加剂量，并密切监测血药浓度，严密观察药物疗效，直至剂量增加到产生最佳的疗效而不良反应最小为止。
- 4. 肝功能障碍时，用药通常要做首剂调整。对于肝提取率高的药物，剂量一般调整为常用量的 10% ~ 50%，而对于肝提取率低的药物，剂量一般调整为常用量的 50%。若患者伴有黄疸、低白蛋白血症、腹水等，则首剂为常用量的 25%。

- 5. 避免或慎用对肝有损害的药物。很多药物可引起急性或慢性肝损害，根据其作用原理可分为两类：一类是可预见的，与药物使用剂量和疗程有关的固有肝毒性药物如乙醇、四环素、利福平和对乙酰氨基酚等；另一类是不可预见的，与药物剂量无关而由特异质或过敏体质所决定的肝损害药物如苯妥英、对氨基水杨酸、氯丙嗪、氨茶碱、依托红霉素、西咪替丁、雷尼替丁等。

常见易致肝损害的药物有抗生素与磺胺药、抗结核药与抗麻风药、抗癌药与免疫抑制剂药、解热镇痛药与抗风湿药、激素与内分泌疾病用药、地西泮与抗癫痫药、心血管病用药、麻醉药等。药物所致肝损害的类型有肝细胞坏死、急性肝炎、小叶性肝炎、慢性活动性肝炎、脂肪肝、肝内胆汁淤积、肝血管病变、肉芽肿、肝肿瘤等。在肝功能不全时，药物在体内滞留时间长，对肝的毒性更大，应避免使用。

- 6. 充分考虑肝功能障碍时机体对某些药物敏感性的变化。重症肝病患者慎用中枢抑制药，以免诱发肝性脑病。这类患者应避免使用血管紧张素转化酶抑制药和非甾体抗炎药，以免诱发急性肾衰竭。

## 第二节 肾功能障碍患者的合理用药

- 一、肾功能障碍对药动学的影响
- 1. 对药物吸收的影响 肾是消除药物和药物代谢产物的主要器官，并在维持机体体液和电解质平衡方面起重要作用。肾疾病导致肾衰竭时，往往出现泌尿功能障碍、内环境紊乱以及多器官系统功能障碍，所有这些情况均可影响药物的体内过程。

在急性肾衰竭少尿期，高血钾会导致胃肠道功能紊乱，患者出现食欲缺乏、恶心、呕吐、腹泻及胃肠道水肿，影响药物吸收。

在尿毒症时，一些药物如氯唑西林、氯磺丙脲和吲哚洛尔等吸收减少。

由于首过代谢降低，一些首过消除明显的药物如普萘洛尔、双氢可待因、右丙氧芬在肾病患者的生物利用度增加。

肾病患者有效肾单位数减少以及肾小管性酸中毒时，均可影响经肾处理药物的吸收，如25-羟维生素 D<sub>3</sub>不能被转化成活化型 1, 25-二羟维生素 D<sub>3</sub>，使钙的肠道吸收减少。

肾病患者如发生代谢性酸中毒、酸血症，可造成一些药物如苯二氮卓类、苯妥英钠在肌肉注射及皮下注射时沉积在注射部位，使得吸收时间延长，造成吸收不规律。



- 2. 对药物分布的影响 肾功能障碍对药物分布影响最显著的方面是药物的血浆蛋白结合率，药物在组织中的分布也会受到不同程度的影响。

肾疾病时肾小管分泌大量  $H^+$ ，减少了碳酸氢盐的重吸收，体液 pH 偏小而出现酸血症，可影响药物的解离度和分布。如肾病伴酸中毒时，水杨酸和苯巴比妥等弱酸性药物容易分布到中枢神经系统，产生中枢毒性。

肾病患者常伴有低蛋白血症（白蛋白含量约为正常值 2/3），药物与蛋白的亲合力降低。另外，代谢物蓄积增加对药物结合部位的置换作用，均可致蛋白结合率降低，血中游离型药物浓度升高，受影响的药物有青霉素类、头孢菌素类、非甾体抗炎药、磺胺药、磺酰脲类、利尿药等。

如果机体对药物的清除率未发生改变，游离型药物浓度升高则使更多的药物被清除。此时，游离型药物浓度不变，而总的血药浓度则下降，故监测游离型药物浓度更具临床意义。

肾功能不全时，血浆白蛋白浓度降低，蛋白结合率下降，细胞外液体积和白蛋白含量增加，使一些药物如苯妥英、二氮嗪、茶普生、多西环素、甲状腺素、青霉素类、磺胺类、呋塞米等的表观分布容积（ $V_d$ ）增加，但是地高辛的  $V_d$  比肾功能正常者减少 25% ~ 35%（其机制不明），肾衰竭患者在服用地高辛的负荷量时，应降低为肾功能正常者的一半。

- 3. 对药物代谢的影响 肾是重要性仅次于肝的药物代谢器官。肾内存在许多代谢药物的酶，如在近曲小管有葡萄糖醛酸转移酶、硫酸转移酶和细胞色素  $P_{450}$  混合功能氧化酶（但远较肝少）。肾功能障碍时肾内酶的水平 and 活性降低，使药物代谢速度减慢，如药物的葡萄糖醛酸化反应，氢化可的松的还原反应，磺胺异噁唑、对氨基水杨酸、异烟肼、肼屈嗪等药物的乙酰化反应，胰岛素的水解反应，25-羟维生素  $D_3$  的羟化反应及普鲁卡因胺和琥珀胆碱的降解反应均会发生障碍，使得这些药物半衰期延长，临床用药时剂量应减少。

## 肾疾病对部分药物代谢的影响

代谢反应	药物	代谢速率
还原反应	氢化可的松	减慢
乙酰化反应	对乙酰氨基酚	减慢
水解反应	胰岛素	减慢
降解反应	普鲁卡因胺	减慢

一些药物的代谢产物有活性或毒性，这些代谢产物的活性或毒性可以与母药相同（如扑米酮），也可以不同（如哌替啶）。在肾功能不全时，这些活性代谢物的蓄积可产生毒性反应，如哌替啶具有中枢抑制和镇静作用，而其代谢物去甲哌替啶却有中枢兴奋作用，可引起激动、震颤、抽搐、惊厥等不良反应。为了肾病患者安全用药，不仅需要了解母药的药理作用，还需了解其代谢物的作用，应避免使用代谢物有活性的药物如别嘌醇、哌替啶、普鲁卡因胺、磺酰脲类等。

- 4. 对药物排泄的影响 药物经肾的净排泄量 = 药物的肾小球滤过量 + 肾小管分泌量 - 肾小管重吸收量。肾功能障碍时滤过、分泌和重吸收这三个过程中任何一个出现变化，都将影响药物的排泄。

肾疾病时肾小球滤过率的变化因肾病变程度而异。急性肾小球炎使有滤过功能的肾单位数减少，肾小球滤过率降低，从而使得药物的排泄减少。受影响的药物包括心血管系统药物（地高辛、普鲁卡因胺、抗高血压药）、抗菌药物（氨基糖苷类、大环内酯类、磺胺药）、利尿药等，需增加剂量才能在管腔内达到有效浓度。肾病综合征时，肾小球膜完整性破坏，游离型或结合型药物均能被滤过，使得药物排出增加。肾病引起酸中毒时，体内蓄积的内源性有机酸可与弱酸性药物（呋塞米、依他尼酸、氯噻嗪等）竞争同一转运机制，使这些酸性药物分泌减少。

肾疾病时药物重吸收改变。药物在肾小管的重吸收与尿液 pH、药物脂溶性和解离度有关，在出现肾小管性酸中毒时，尿液 pH 升高，弱酸性药物解离度增加，排出增多，弱碱性药物则排出减少。如在肾小管性酸中毒儿童中使用治疗量麻黄碱与伪麻黄碱时，由于持续存在的碱性尿，造成两药清除率下降，致使药物蓄积而产生不良反应。



需要注意的是，肾功能障碍时肾小球和肾小管的功能并不是平行减退的。因此，在肾小球滤过率降低程度相同的肾疾病患者中，由于肾病变类型的不同，药物排泄的受累程度仍会存在差异。如氨苄西林在体内主要经肾近曲小管分泌排出，在肾小管间质性疾病患者中其排泄的降低程度明显大于原发性肾小球疾病患者。这说明在评估肾功能障碍对药物排泄的影响时，应同时考查肾小球和肾小管的功能受损情况，才能为患者设计出更精确的给药方案，所以肌酐清除率的测定结果仍是指导给药方案设计的主要依据。

## 二、肾功能障碍对药效学的影响

肾功能不全时，机体酸中毒、电解质平衡紊乱等内环境变化可以改变药物的反应。常见的有：①尿毒症时机体对抗凝药、麻醉药、镇静药、抗生素及磺酰脲类等药物的敏感性增强。②机体低血容量时对降压药物高度敏感，特别是  $\alpha$  受体阻断药和血管紧张素转化酶抑制剂。③尿毒症时低血浓度的吲帕洛尔就可阻断因运动导致的心动过速。④肾小管性酸血症时儿茶酚胺的增压效应下降。⑤使用地高辛极易出现中毒。⑥尿毒症时患者有出血倾向，口服阿司匹林和其他非甾体抗炎药更易引起消化道出血。⑦肾功能障碍常导致高钾血症，留钾利尿药、补钾药和血管紧张素转化酶抑制剂对高血钾的发生有相加作用。因此，肾功能不全患者用药不仅需要监测血药浓度，更重要的是观察患者的临床症状及体征，并以此来判断药物疗效。

### 三、肾功能障碍患者用药时的注意事项

肾功能障碍患者药物消除能力降低，药物半衰期延长，如仍按常规方案给药，会因为药物过量蓄积而导致毒性反应。因此，在使用主要经肾消除且毒性较大的药物时，应根据肾功能减退程度调整给药方案。

- 1. 注意调整用药剂量 肾功能不全时必须根据药物的特殊性、肾功能受损程度及对机体的影响调整药物剂量。

对于主要通过肝代谢消除，仅不足 15% 的原型药由肾排出的药物，如红霉素、克林霉素、苯二氮卓类、茶碱、华法林等，在肾衰竭时不需要调整剂量。

对于主要由肾排泄，但治疗指数大，蓄积对机体不会产生毒性反应的药物，如青霉素、苯唑西林等在肾衰竭时也不需要调整剂量。但必须注意，它们在很大剂量时也可引起毒性反应。

对于普萘洛尔、阿替洛尔、拉贝洛尔等首过消除较多的药物，因肾衰竭患者首过消除明显降低，提高了这些药物的生物利用度，也不需要调整剂量。

对于主要以原型或活性代谢产物由肾排出且治疗指数小的药物或有肾毒性的药物，如氨基糖苷类抗生素、磺胺类、地高辛等，在肾功能不全时可引起药物和代谢物的蓄积中毒，必须减量或延长给药间隔时间。

- 2. 注意药物肾毒性 很多药物在经肾排泄时可直接损害肾各部位或影响其功能，例如，新霉素、卡那霉素、庆大霉素、多黏菌素、两性霉素B、头孢噻啶、碳酸锂、多西环素、甲氧氟烷、非甾体抗炎药、非那西丁、阿司匹林等，可以引起蛋白尿、管型尿、氮质血症、急性肾衰竭、集合管浓缩功能下降、肾髓质坏死、间质性肾炎。另外，还可通过阻塞泌尿道而对肾造成间接损害，其损害程度与用药剂量和疗程有关。例如，四环素类可引起脂肪变性、肾皮质坏死；环磷酰胺可引起出血性膀胱炎；顺铂可引起急性肾小管坏死；磺胺类、大剂量甲氨蝶呤、丙磺舒、巯嘌呤、噻嗪类利尿药、维生素D、维生素A、碳酸钙、止血药、抗凝血药可引起结晶尿、血尿、尿痛、无尿、尿酸在肾小管沉积结晶而阻塞尿路；青霉素、布洛芬、萘普生、头孢噻吩可引起急性间质性肾炎；青霉素、萘夫西林可引起全身性血管炎所致肾损害。另一种情况是与用药剂量无关，由过敏反应引起免疫性损害，用药后发生免疫反应，免疫复合物在肾小球基膜沉积，引起局部炎症，造成损害。例如，汞剂、三甲双酮、胍屈嗪、异烟肼、普鲁卡因、吲哚美辛可引起肾病综合征、蛋白尿、狼疮性肾炎。因此，肾病患者需禁用或慎用这些药物，以减轻不良反应的发生。

## 四、肾功能障碍患者的给药方法

- 1. 肾功能估算 临床上通常用肌酐清除率（CLcr）作为评估肾功能的指标，用此指标推测药物经肾排泄情况，而 CLcr可以通过直接测定尿肌酐浓度，再计算得到，或通过列线图（nomograms）或列线图法查找，也可通过间接法测定 CLcr，即根据患者血清肌酐值（Scr）、体重、年龄、性别按公式计算：

- （1）肌酐清除率  $CLcr (ml/min) = (140 - \text{年龄}) \times \text{体重} (kg) / 72 \times Scr (mg/dl)$ 。

成年女性将上式结果  $\times 0.85$ 。

- （2）如果血清肌酐以  $\mu mol/L$  表示，则计算公式为：

$$CLcr (ml/min) = (150 - \text{年龄}) \times \text{体重} (kg) / Scr (\mu mol/L)$$

男性另加 10%，女性减 10%。

- 2. 给药方案的调整 在肾功能障碍患者，可以通过以下三种方法将给药方案进行调整：①减少给药剂量，维持给药间隔时间不变；②延长给药间隔时间，维持给药剂量不变；③减少药物剂量与延长给药间隔时间同步进行。这三种方法适用于 100% 以原型经肾消除的药物。

肾衰竭患者给药间隔时间 = 正常人给药间隔时间  $\times$  正常肌酐清除率 / 患者肌酐清除率

肾衰竭患者给药剂量 = 常用剂量  $\times$  患者肌酐清除率 / 正常肌酐清除率

然而，多数药物是部分经肝代谢消除，部分以原型经肾排泄消除，这时需计算剂量调整因子：

$$\text{剂量调整因子} = 1/[F(K_f - 1) + 1]$$

式中，F 为正常情况下以原型经肾排泄的分数；K<sub>f</sub>表示相对肾排泄功能，由患者肌酐清除率除以正常人肌酐清除率（120ml/min）而得。剂量调整因子也可以通过查表而得。

$$\text{肾衰竭患者给药间隔时间} = \text{正常人给药间隔时间} \times \text{剂量调整因子}$$

$$\text{肾衰竭患者给药剂量} = \text{常用剂量} / \text{剂量调整因子}$$



这种剂量调整方法，对于肾功能低于正常50%以下的患者使用50%以上以原型（或代谢物）经肾排泄，或治疗指数小的药物时尤为重要，但是，应注意在利用该方法进行剂量调整时，有一定的条件限制，即药物在治疗浓度范围内消除应符合一级动力学过程，肾清除率与肌酐清除率呈正相关；肾衰竭时体内吸收、分布、代谢等过程不发生改变，药物的代谢产物无活性或毒性，患者对药物敏感性也未改变，肾功能稳定等，但这些条件与临床实际情况并不完全吻合，有时甚至相差甚远。所以，在临床实践中，必须结合具体情况做精确修改，才能制订出较为合理、安全、有效的给药方案。

## 思考题

- 1. 简述肝功能障碍时用药的注意事项。
- 2. 简述肾功能障碍时用药的注意事项。
- 3. 简述肾功能障碍患者的给药方法。