



# 广东省维持性腹膜透析患者 用药监护及药学服务共识

主 编： 刘世霆

副主编： 陈 孝 赖伟华 田 琳

广东省药理学学会药学监护专业委员会

2020年6月

顾 问：蒋建平 南方医科大学南方医院  
艾 军 南方医科大学南方医院  
杨小兵 南方医科大学南方医院  
主 编：刘世霆 南方医科大学南方医院  
副主编：陈 孝 中山大学附属第一医院  
赖伟华 广东省人民医院  
田 琳 中山大学附属第五医院

编 委：(按姓氏笔画排序)

王 勇 南方医科大学珠江医院  
王 妍 佛山市第一人民医院  
王 燕 广州市第一人民医院  
王若伦 广州医科大学附属第二医院  
田 琳 中山大学附属第五医院  
古春萍 南方医科大学南方医院  
刘世霆 南方医科大学南方医院  
刘 晶 南方医科大学珠江医院  
闫佳佳 中山大学附属第一医院  
朱 斌 佛山市第一人民医院  
李亦蕾 南方医科大学南方医院  
李 景 中山大学附属第五医院  
陈 孝 中山大学附属第一医院  
陈 杰 中山大学附属第一医院  
陈华炎 广东医科大学附属第一医院  
邱小惠 番禺中心医院  
吴慧仪 南方医科大学南方医院  
杨 辉 番禺中心医院  
林志绣 广东医科大学附属第一医院  
唐 榕 广州市第一人民医院  
徐 丹 广州医科大学附属第二医院  
郑 萍 南方医科大学南方医院

曾英彤	广东省人民医院
赖伟华	广东省人民医院
彭晓青	广州市第一人民医院
潘裕华	广东省人民医院

# 前 言

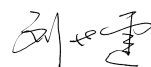
腹膜透析（peritoneal dialysis, PD）是终末期肾脏病主要的替代治疗方式之一，具有操作简便、居家治疗、安全有效、医疗资源占用及治疗费用低、患者社会回归率和劳动能力高等优点。近年来，随着 PD 技术的显著进步，以及在城乡基本医疗保险制度的普及和国家卫生政策的调控大环境下，接受 PD 治疗的患者数量持续增长。我国是一个人口大国，PD 在各地的发展尚不平衡，有相当一部分的 PD 患者来源于农村和边远地区，PD 开展的质量仍有待提高。开拓新的 PD 治疗管理模式，为更多 PD 患者带来高质量的医疗服务，对促进 PD 的可持续发展至关重要。

2012 年改善全球肾脏病预后组织（KDIGO）指南明确指出 PD 患者应由一支多学科团队包括医生、护士、营养师、药师等进行管理。然而目前我国 PD 患者随访、教育及管理主要由医护人员完成；随访与教育的内容集中在 PD 操作、生活方式指导，以及透析充分性为主导的评价指标等，缺乏用药指导以及药物治疗依从性及治疗效果评价内容。

PD 患者常合并多种疾病，如高血压、糖尿病、贫血、钙磷代谢紊乱、营养不良等，需长期联合服用多种药物，导致治疗依从性差。此外，由于 PD 患者肾功能衰竭引起体内环境的改变，可显著影响药物的药代动力学特征，药物相互作用及不良反应的发生率。因此，临床药师实施药学监护及用药指导等药学专业技术服务对提高患者治疗质量有着重要意义。

近年来，随着我国临床药学的发展，已有较多研究表明药学服务干预在改善糖尿病、高血压、哮喘、慢性阻塞性肺病、消化性溃疡等患者的治疗效果，减少不良反应，提高用药依从性和减少医疗费用等方面发挥了较大的作用。但对 PD 患者实施药学服务仍相对缺乏，尤其对于基层医疗机构。而随着 PD 临床应用的不断推广和患者数量持续增加，越来越多的临床药师开始重视 PD 患者的药学服务，并积极参与到 PD 患者的药物治疗管理中。

在广东省药理学会的大力支持下，由南方医科大学南方医院牵头组建广东省维持性 PD 患者用药监护与药学服务共识编写团队，包括南方医院肾内科临床教授及中山大学附属第一医院、广东省人民医院、南方医科大学珠江医院、中山大学附属第五医院、佛山市第一人民医院、广州市第一人民医院、广州医科大学附属第二医院、广东医科大学附属第一医院、番禺中心医院十家大型腹透中心相关药学专家及临床药师。本共识在编写团队临床医生及药学专家的指导下，由肾内科相关专业临床药师共同从 PD 患者的实际情况出发，介绍了 PD 患者常见合并疾病的治疗药物特点及在腹透时的药学监护要点，旨在为相关医务人员，尤其是基层医疗机构药师开展相关药学服务提供参考。



2020 年 6 月

# 目 录

<b>第一章 维持性腹膜透析患者矿物质和骨异常的药物治疗管理</b>	
<b>第一节 矿物质和骨异常的相关概念与评估</b> .....	<b>01</b>
一、定义与诊断标准.....	01
二、评估指标和评估频率.....	01
<b>第二节 矿物质和骨异常的的治疗药物及药学监护要点</b> .....	<b>02</b>
一、降低高血磷，维持正常血钙的药物治疗.....	02
二、继发性甲状旁腺功能亢进的药物治疗.....	05
<b>第二章 维持性腹膜透析患者肾性贫血的药物治疗管理</b>	
<b>第一节 肾性贫血的相关概念与评估</b> .....	<b>10</b>
一、定义与诊断标准.....	10
二、评估的实验室指标.....	10
三、评估频率.....	10
<b>第二节 肾性贫血的治疗药物及药学监护要点</b> .....	<b>11</b>
一、铁剂治疗.....	11
二、红细胞生成刺激剂（ESAs）治疗.....	13
三、罗沙司他治疗.....	16
<b>第三章 维持性腹膜透析患者的血压管理</b>	
<b>第一节 肾性高血压的相关概念与评估</b> .....	<b>19</b>
一、肾性高血压的定义与诊断标准.....	19
二、相关的实验室指标及评估频率.....	19
三、维持性腹膜透析患者药物降压时机与目标.....	20
<b>第二节 肾性高血压的药物治疗</b> .....	<b>20</b>
一、降压药物治疗应用的基本原则.....	20
二、各类降压药物的特点、选择及用法用量.....	21
三、降压药物的给药剂量确定、联用方案比较与给药时机调整.....	24
<b>第三节 维持性腹膜透析患者降压治疗的药学监护要点</b> .....	<b>25</b>
一、常用降压药的禁忌症、主要不良反应、注意事项及相互作用.....	25
二、对血压控制认识重要性的宣教.....	29

三、使用降压药物的随访与依从性评估.....	29
四、容量管理.....	29

## **第四章 维持性腹膜透析患者的血糖管理**

<b>第一节 糖尿病诊断与评估.....</b>	<b>32</b>
一、定义与诊断标准 .....	32
二、评估指标及评估频率.....	32
三、糖尿病与维持性腹膜透析相关的流行病学及特性等 .....	33
<b>第二节 高血糖的药物治疗.....</b>	<b>33</b>
一、高血糖治疗的目标.....	33
二、高血糖治疗的药物选择、特点及剂量调整.....	34
三、高血糖治疗的药学监护要点 .....	35

## **第五章 维持性腹膜透析患者的血脂管理**

第一节 腹膜透析患者血脂异常的表现和机制.....	40
第二节 腹膜透析患者调脂药物治疗指征.....	40
第三节 血脂目标值和监测.....	40
第四节 血脂目标值和监测.....	40
第五节 腹膜透析患者调脂药物的用法用量.....	42
第六节 降脂药物的安全性.....	42
第七节 药物间相互作用.....	43

## **第六章 维持性腹膜透析患者高尿酸血症及痛风的药物治疗管理**

<b>第一节 高尿酸血症相关概念.....</b>	<b>46</b>
一、高尿酸血症的定义与诊断标准.....	46
二、相关的实验室指标及评估频率.....	46
三、高尿酸血症与维持性腹膜透析相关的流行病学及特性.....	46
<b>第二节 腹膜透析患者高尿酸血症的治疗.....</b>	<b>47</b>
一、治疗原则.....	47
二、腹膜透析患者降尿酸治疗时机及血尿酸控制目标.....	48
三、腹膜透析患者降尿酸药物治疗.....	48
四、腹膜透析高尿酸患者药学监护要点.....	50
<b>第三节 腹膜透析患者抗痛风的治疗.....</b>	<b>51</b>
一、痛风性关节炎急性发作期治疗与药学监护.....	51

## 第七章 维持性腹膜透析患者抗感染治疗的药学服务

<b>第一节 抗感染临床用药方案.....</b>	<b>58</b>
一、腹膜透析相关性腹膜炎的抗感染治疗.....	58
二、腹膜透析导管相关感染的抗感染治疗.....	61
三、腹膜透析患者的预防用药.....	61
四、腹膜透析患者血流感染的抗菌治疗.....	62
五、腹膜透析患者肺部感染的抗感染治疗.....	63
<b>第二节 抗菌药物药代动力学参数及用法用量.....</b>	<b>65</b>
一、腹腔给药.....	68
二、口服给药.....	71
三、静脉给药.....	73
<b>第三节 各种抗菌药物具体药学监护要点.....</b>	<b>75</b>
一、氨基糖苷类.....	75
二、头孢菌素类.....	76
三、青霉素类.....	76
四、大环内酯类.....	77
五、喹诺酮类药物.....	77
六、四环素类药物.....	78
七、糖肽类药物.....	78
八、碳青霉烯类药物.....	79
九、其它类.....	79
十、抗结核药类药物.....	80
十一、抗真菌类药物.....	81

## 第八章 维持性腹膜透析患者乙型肝炎抗病毒治疗的药学服务

<b>第一节 乙型病毒性肝炎诊断与评估.....</b>	<b>85</b>
一、定义与诊断标准.....	85
二、评估的实验室指标.....	85
三、评估频率.....	85
四、乙型病毒性肝炎与维持性腹膜透析相关的流行病学及特性.....	86
<b>第二节 抗乙肝病毒治疗.....</b>	<b>86</b>
一、抗病毒治疗的适应证.....	86
二、治疗的目标及终点.....	86
三、核苷（酸）类似物治疗.....	87

<b>第九章 维持性腹膜透析患者失眠症治疗的药学服务</b>	
<b>第一节 失眠症诊断与评估</b>	<b>94</b>
一、失眠症的定义与诊断标准	94
二、评估频率	95
三、失眠症与维持性腹膜透析相关的流行病学及特性	95
<b>第二节 常用治疗失眠症药物特点及临床选择</b>	<b>96</b>
一、用药原则和疗程	96
二、治疗目标	96
三、常用药物选择、特点及用法用量	96
<b>第三节 抗失眠症常用药物的药学监护要点</b>	<b>100</b>
一、药物过量使用	100
二、其他药学监护	101
<b>第十章 维持性腹膜透析患者其它常用药物的相关药学服务</b>	
<b>第一节 补钾治疗</b>	<b>104</b>
一、定义与诊断标准	104
二、用药途径	104
三、药物的种类和用法用量	104
四、治疗的药学监护要点	105
<b>第二节 降钾药物</b>	<b>106</b>
一、用药指征	106
二、用法用量	106
三、药学监护要点	106
<b>第三节 酸碱平衡调节</b>	<b>106</b>
一、评估的实验室指标	106
二、用药指征	106
三、用药途径及用法用量	106
四、治疗的药学监护要点	107
<b>第四节 营养支持药物</b>	<b>108</b>
一、复方 $\alpha$ -酮酸片	108
二、叶酸	109
<b>第五节 中成药</b>	<b>110</b>
一、百令胶囊	110
二、黄葵胶囊	110



# 第一章 维持性腹膜透析患者矿物质和骨异常的药物治疗管理

## 第一节 矿物质和骨异常的相关概念与评估

### 一、定义与诊断标准

慢性肾脏病矿物质和骨异常（Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder, CKD-MBD）：由于慢性肾脏病所致的矿物质和骨代谢异常综合征，可出现以下一项或多项临床表现：①钙、磷、甲状旁腺激素（parathyroid hormone, PTH）或维生素 D 的代谢异常；②骨转化、骨矿化、骨量、骨线性生长或者骨强度异常；③血管或其他软组织钙化<sup>[1-2]</sup>。

高磷血症：血清磷水平超过实验室设定的正常值高限（ $>1.45\text{mmol/L}$ ）<sup>[1]</sup>。

低磷血症：血清磷水平低于实验室设定的正常值低限（ $<0.87\text{mmol/L}$ ）<sup>[1]</sup>。

高钙血症：校正血清总钙水平高于实验室设定的正常值高限（ $>2.50\text{mmol/L}$ ）<sup>[1]</sup>。

低钙血症：校正血清总钙水平低于实验室设定的正常值低限（ $<2.10\text{mmol/L}$ ）<sup>[1]</sup>。

继发性甲状旁腺功能亢进症（Secondary hyperparathyroidism, SHPT）：由 CKD 导致的甲状旁腺组织继发性增生、腺瘤形成及血清 iPTH 水平升高<sup>[1]</sup>。

### 二、评估指标和评估频率

主要包括实验室生化指标如血清钙、磷、PTH（当前临床上常用技术测量的是全段 PTH，iPTH）、碱性磷酸酶（Alkaline phosphatase, ALP）活性、25-羟维生素 D（25（OH）D）等，以及对骨骼异常、血管或其他软组织钙化评估等<sup>[1]</sup>。

#### 1. 生化指标

对于成人 CKD 患者，推荐从 CKD G3a 期开始监测血清钙、磷、iPTH 及 ALP 水平，并建议检测血清 25（OH）D 水平<sup>[1-4]</sup>。对于 CKD G3~G5D 期患者，可根据血清钙、磷、ALP、iPTH 和 25（OH）D 水平是否异常及其严重程度，以及 CKD 进展速度来决定监测频率<sup>[1-4]</sup>。建议合理的监测频率如下<sup>[1-4]</sup>（表 1-1）：

表 1-1 CKD 各期 MBD 相关生化指标监测频率<sup>[1-2]</sup>

CKD 分期	血磷	血钙	ALP	iPTH	25（OH）D
G1~G2	6~12 个月	6~12 个月	6~12 个月	根据基线水平和 CKD 进展情况决定	
G3a/G3b	6~12 个月	6~12 个月	6~12 个月	根据基线水平和 CKD 进展情况决定	根据基线水平和治疗干预措施决定
G4	3~6 个月	3~6 个月	6~12 个月，如 iPTH 升高可缩短	6~12 个月	根据基线水平和治疗干预措施决定
G5	1~3 个月	1~3 个月	6~12 个月，如 iPTH 升高可缩短	3~6 个月	根据基线水平和治疗干预措施决定

备注：当血清白蛋白<40g/L时，建议采用校正钙。校正钙（mg/dL）=血清总钙（mg/dL）+0.8×[4-血清白蛋白（g/dL）]。

## 2. 骨骼异常评价

对于有 CKD-MBD 证据的 CKD G3a~G5 期患者，骨密度不能预测肾性骨营养不良的类型。骨密度对 CKD G3a~G5 期患者骨折发生风险的预测价值还需要进一步评估。在可能需要根据骨密度结果选择治疗措施时，建议行骨密度检测。

骨活检是诊断 CKD-MBD 的金标准，但由于临床实施困难，数据缺乏，对于有 CKD-MBD 证据的 CKD G3a~G5 期患者，目前尚不能推荐骨活检作为常规检查项目<sup>[1-2]</sup>。具备以下指征的患者，在有条件的情况下建议行骨活检以明确诊断：①不明原因骨折；②持续性骨痛；③不明原因高钙血症；④不明原因低磷血症；⑤可能存在铝中毒；⑥使用双膦酸盐治疗 CKD-MBD 前<sup>[1-2]</sup>。

对于 CKD G3a~G5 期患者，建议用血清 iPTH 和 ALP 来评价骨病的严重程度，上述指标显著升高或降低可以预测可能的骨转化类型。对于 CKD G3a~G5 期患者，有条件的情况下可检测骨源性胶原代谢转换标志物，来评估骨病的严重程度<sup>[1-2]</sup>。

## 3. 血管钙化评估

对于显著高磷血症需要个体化高剂量磷结合剂治疗者、等待肾移植受者、CKD G5D 期患者和医师评估后认为需要检查的患者，建议进行心血管钙化评估。CKD G3~G5D 期患者，可采用侧位腹部 X 线片检查是否存在血管钙化，并使用超声心动图检查是否存在心脏瓣膜钙化，有条件的情况下可采用电子束 CT 及多层螺旋 CT 评估心血管钙化情况。建议 6~12 月进行一次心血管钙化评估。当 CKD G3~G5D 期患者合并存在血管和（或）心脏瓣膜钙化时，建议将其心血管疾病风险列为最高级别，并可据此指导 CKD-MBD 患者管理<sup>[1-2]</sup>。

## 第二节 矿物质和骨异常的的治疗药物及药学监护要点

### 一、降低高血磷，维持正常血钙的药物治疗

1. 评估指标与频率：见表 1-1。

#### 2. 磷结合剂的治疗指征

CKD G3a~G5D 期患者，应当在血磷进行性、持续性升高时，开始降磷治疗<sup>[1-4]</sup>。

#### 3. 治疗目标范围

CKD G3a~G5D 期，建议尽可能将升高的血清磷降至接近正常范围，尽可能避免高钙血症<sup>[1-2]</sup>。成人正常血清磷范围为 0.87~1.45mmol/L，血清钙（校正钙）正常范围为 2.10~2.50mmol/L。

#### 4. 常用药物分类、特点、禁忌、使用方法及相互作用

详见表1-2。

表 1-2 磷结合剂的分类、特点、禁忌、使用方法及相互作用<sup>[1, 5-6]</sup>

	含铝磷结合剂	含钙磷结合剂		非含钙、含铝磷结合剂	
药品	碳酸铝 氢氧化铝 硫糖铝	醋酸钙	碳酸钙	司维拉姆	碳酸镧
优点	磷结合能力强	相比于碳酸钙，磷结合能力更强，钙吸收减少	有效降磷	有效降磷，不含金属钙，不被吸收，碳酸盐剂型可改善酸碱平衡	磷结合能力强，不含钙
缺点	潜在铝中毒 <sup>[7]</sup> 相关脑病、骨病、贫血等	潜在高钙血症相关风险（包括异位钙化和 PTH 抑制）、消化道反应		费用高，便秘等胃肠道反应	费用高，恶心等胃肠道反应。有报道提示碳酸镧在肠道可能有少量吸收，但目前尚未发现因镧吸收所致的严重不良反应。
禁忌症	阑尾炎、急腹症，习惯性便秘者	高钙血症		低磷血症，肠道阻塞、肠梗阻和粪便嵌塞。对本品任何成分过敏者禁用。	
使用方法及注意事项	随餐服用，尽可能避免使用，如必须使用，控制在 2~4 周内	随餐服用，用药期间钙摄入量不超过 2000mg/d；可用于低钙血症或接受西那卡塞治疗者，其他情况下尽可能限制使用，用药期间应及时监测血清钙磷水平		餐中整片吞服	餐中嚼服
药物相互作用	(1) 氢氧化铝服药后一小时内应避免服用其他药物，因可与其他药物结合而降低吸收，影响疗效。本品与肠溶片同服，可使肠溶片加快溶解，不应同用。 (2) 硫糖铝与四环素类、西咪替丁、苯妥英钠、华法林、各种维生素、氟喹诺酮或地高辛同时服用，可减少这些药物的吸收，不应同服。与多酶片合用时，两药的疗效均降低。	(1) 不宜与洋地黄类药物联用。 (2) 与苯妥英钠及四环素类同用，二者吸收减少。 (3) 维生素 D、避孕药、雌激素能增加钙的吸收。 (4) 含铝的抗酸药与本品同服时，铝的吸收增多。 (5) 与噻嗪类利尿药合用时，易发生高血钙血症。 (6) 与含钾药物合用时，应注意避免心律失常的发生。 (7) 不应与含有大量镁、钙的药物合用，以免引起高镁、高钙血症。		(1) 司维拉姆不能与环丙沙星同时服用。 (2) 碳酸镧可提高胃的 pH 值，因此在服用本品后 2 小时内，不推荐服用已知可与抗酸剂相互作用的药物。 (3) 四环素、强力霉素等如必须同期与碳酸镧使用，建议在服用碳酸镧 2 小时内不要服用上述药物。 (4) 在服用碳酸镧之前 2 小时及服药后 4 小时内不要服用沙星类药物。 (5) 在服用碳酸镧 2 小时内不应进行甲状腺激素替代治疗，并建议对同时服用这两种药物的患者严密监测促甲状腺激素水平。	

## 5. 药物剂量调整

CKD G3a~G5D 期患者，应限制含钙磷结合剂的使用，应强调磷结合剂使用的个体化。建议将元素钙的摄入控制在总量不超过 2000mg/d 的范围内（K/DOQI 专家组建议，每天从含钙磷结合剂中摄入元素钙不超过 1500mg，饮食及含钙磷结合剂中总共摄入元素钙 <2000mg）<sup>[6]</sup>。非含钙磷结合剂司维拉姆和碳酸镧的剂量调整见表 1-3。

表 1-3 司维拉姆制剂/碳酸镧制剂初始使用剂量<sup>[1, 6, 8]</sup>

血磷水平 (mmol/L)	碳酸司维拉姆	盐酸司维拉姆	碳酸镧
1.78<血磷<2.42	800mg, 3 次/日	800mg, 3 次/日	250mg, 3 次/日
2.42≤血磷<2.91	1600mg, 3 次/日	1200mg 或 1600mg, 3 次/日	500mg, 3 次/日
血磷≥2.91	1600mg, 3 次/日	1600mg, 3 次/日	

备注：根据欧洲说明书总结（供参考）和临床研究方案总结（供参考）。中国临床注册的方案是：碳酸司维拉姆开始剂量 2.4g/d，根据血磷水平逐渐向上滴定碳酸司维拉姆剂量，研究中最大剂量是 9.6g/d。碳酸镧开始剂量为 1500mg/d，根据血磷水平逐渐向上滴定至 ≤3000mg/d<sup>[1, 6]</sup>。

## 6. 药物选择

建议在现阶段，对于我国 G3a~G5D 患者，不再强调优先使用含钙的磷结合剂，而应根据患者 MBD 指标紊乱的特点、是否存在血管钙化或无动力骨病风险、是否合并临床症状、严重需快速控制的 MBD 指标异常、对药物的依从性/耐受性、经济能力等多方面综合考虑、个体化选择，并酌情考虑不同磷结合剂与活性维生素 D 或其类似物/拟钙剂的联合使用。患者对药物长期治疗的依从性是处方磷结合剂时需要考虑的内容之一，其中经济负担重、对磷结合剂使用的必要性认识不足、药物不良反应、口感差等是导致患者停止治疗的重要原因<sup>[1]</sup>（见表 1-4）。

表 1-4 磷结合剂的选择<sup>[1]</sup>

血钙	并发症、SHPT 用药	药物选择
正常	—	如使用含钙磷结合剂，不建议长期、大剂量使用
高	有血管钙化和（或）持续低 PTH 和（或）无动力性骨病	避免含钙磷结合剂
低	PTH 进行性升高	使用含钙磷结合剂，或联合使用维生素 D 或其类似物
低	接受西那卡塞期间，伴或不伴 PTH 升高	联合含钙磷结合剂和/或维生素 D 或其类似物

## 7. 注意事项

（1）对血磷进行性、持续性升高者开始降磷治疗的同时，不单纯是使用磷结合剂，也包括饮食、透析等多方面干预<sup>[1]</sup>。

（2）CKD G3a~G5D 期患者，血磷超过目标值，建议应限制饮食磷摄入（800~1000 mg/d），或联合其他降磷治疗措施。建议限制摄入蛋白质的总量，选择磷/蛋白比值低、磷吸收率低的食物，限制摄入含有大量磷酸盐添加剂的食物<sup>[1]</sup>。

(3) CKD G5D 期患者，建议腹膜透析液钙离子浓度为 1.25mmol/L<sup>[1]</sup>。

## 二、继发性甲状旁腺功能亢进的药物治疗

1. 评估指标与频率：见表 1-1。

### 2. SHPT 的药物治疗指征

控制血磷和血钙后，如果 iPTH 仍然未达到目标值并呈进行性升高趋势，可以采用活性维生素 D 及其类似物、拟钙剂等药物治疗，或者活性维生素 D 及其类似物联合拟钙剂治疗<sup>[1-4]</sup>。

### 3. 治疗目标范围

建议 CKD G5D 期患者的 iPTH 水平应维持在正常值上限的 2~9 倍<sup>[1-4]</sup>。

### 4. 常用药物选择及特点

活性维生素 D 及其类似物、拟钙剂是目前治疗 SHPT 的常用药物。

#### (1) 活性维生素 D 及其类似物

活性维生素 D 及其类似物包括骨化三醇、阿法骨化醇、帕立骨化醇、度骨化醇、马沙骨化醇等。活性维生素 D 通过与肠道和甲状旁腺的维生素 D 受体结合，达到升高血钙、抑制甲状旁腺激素合成和分泌的作用。其中骨化三醇、阿法骨化醇是非选择性维生素 D 受体激动剂，而帕立骨化醇、度骨化醇、马沙骨化醇是选择性维生素 D 受体激动剂，对甲状旁腺亲和力高于肠道，因此对肠道钙磷吸收的影响更小<sup>[1]</sup>。骨化三醇和帕立骨化醇均有口服和静脉两种剂型。

对于 CKD G5D 期患者，在目标值范围内 iPTH 有明显上升趋势者，建议开始使用小剂量活性维生素 D 及其类似物；CKD G5D 期 iPTH 水平超过目标值上限并持续上升者，可间断使用较大剂量活性维生素 D 及其类似物治疗<sup>[1]</sup>（见表 1-5, 1-6）。

表 1-5 活性维生素 D 及其类似物的药物剂量调整与疗效监测

骨化三醇 <sup>[9]</sup>			
给药途径和患者情况	口服（小剂量持续疗法）：轻度 SHPT 患者或中重度 SHPT 患者维持治疗阶段	口服（大剂量间歇疗法/冲击疗法）：主要适用于中重度 SHPT 患者	静脉
起始剂量	0.25μg，每天 1 次，口服	1) iPTH 300~500 pg/mL，每次 1~2 μg，每周 2 次；2) iPTH 500~1000 pg/mL，每次 2~4μg，每周 2 次；3) iPTH>1000 pg/mL，每次 4~6μg，每周 2 次	0.5μg (0.01μg/kg)，每周 3 次，隔天一次
剂量调整	1) 若能使 iPTH 降低至目标范围，可减少原剂量的 25%~50%，甚至隔日服用。并根据 iPTH 水平，不断逐渐调整剂量。避免 iPTH 水平的过度下降及反跳，直至以最小剂量维持 iPTH 在目标值范围。2) 如果 iPTH 水平没有明显下降，则增加原来剂量的 50%，治疗 4~8	1) 如果经治疗 4~8 周后，iPTH 水平没有明显下降，则每周剂量增加 25%~50%。2) 一旦 iPTH 降到目标范围，剂量减少 25%~50%，并根据 iPTH 水平，不断调整剂量。最终选择最小的剂量间断或持续给药，维持 iPTH 在	如果不能观察到理想的生化指标和临床反应，每隔 2-4 周可增加剂量 0.25 至 0.5μg。

	周后 iPTH 仍无下降或达到目标范围，可试用大剂量间歇疗法。	目标范围。
检测指标与频率	1) 血钙、磷：在最初治疗的 1~3 个月内至少每 2 周测定 1 次，以后可改为每个月测 1 次 2) 血清 iPTH：治疗的前 3 个月内至少每月测定 1 次（最好每 2 周测定 1 次），当达到目标范围后，可每 3 个月测 1 次。出现高钙、高磷血症时，建议活性维生素 D 制剂减量或停用。 3) 静脉给药：在增加剂量期间，至少每星期检测两次血清钙和磷水平，一日发现高钙血症，应该立即停药直到血钙恢复正常。	
<b>阿法骨化醇（药品说明书用法）</b>		
给药途径	口服	
起始剂量	初始剂量 1μg/d	
剂量调整	剂量可按 0.25-0.5μg/天的增量逐步增加，大多数成年患者的剂量可达 1-3μg/天	
检测指标与频率	服药初期必须每周测定血钙水平；剂量稳定后，每 2-4 周测定一次血钙	
<b>帕立骨化醇</b>		
给药途径	口服	静脉
起始剂量	口服初始给药剂量应根据基础 iPTH 水平而定：1) 每日 1 次给药：iPTH 轻度升高时，初始剂量 1μg，每日 1 次；iPTH 明显升高时，初始剂量 2μg，每日 1 次。2) 每周 3 次给药：基础 iPTH 轻度升高时，初始剂量 2μg，每周 3 次；基础 iPTH 中重度升高时，初始剂量 4μg，每周 3 次 <sup>[1]</sup> 。	CKD-MBD 指南用法 <sup>[1]</sup> ：对 iPTH≤1000pg/mL 的 HD 患者，静脉帕立骨化醇给药的推荐初始剂量是 5μg，每周 3 次。 药品说明书用法（本品经由血液透析通路给药，在透析过程中的任何时间给药）：本品推荐的起始剂量为 0.04-0.1μg/kg (2.8-7μg)，单次注射，给药频率不超过隔日一次。
剂量调整	一般服药后间隔 2~4 周调整剂量	根据 iPTH 水平，每 2~4 周调整剂量。相对于基线 iPTH 水平：1) 不变、上升，或者下降 <30%，增加 2-4μg；2) 30%≤下降≤60%，维持原剂量；3) 下降>60%，或者 iPTH<150 pg/ml，减少 2-4μg。
检测指标与频率	在初次给药期间或调整药物剂量后，应至少每两周监测血清钙，血清磷和 iPTH，持续 3 个月，然后每月一次监测 3 个月，此后每 3 个月监测一次。	开始治疗或调整剂量后，应经常（例如每周两次）监测血清钙，并每 2 至 4 周监测一次 iPTH 水平。一旦确定了剂量，血清钙和磷应该至少每月检测一次。推荐每三个月检测一次血清 iPTH。

表 1-6 活性维生素 D 及其类似物的主要监护要点<sup>[8, 10-11]</sup>

用药方法	建议活性维生素 D 于夜间睡眠前肠道钙负荷最低时给药 <sup>[9]</sup> 。
禁忌症	高钙血症，维生素 D 中毒
主要不良反应及处理措施	1) <b>常见不良反应</b> ：血钙及血磷升高。此外，活性维生素 D 应用不当可使 iPTH 过度抑制，则可能导致动力缺失型骨病发生。 2) <b>血钙升高的表现</b> ：急性症状：食欲减退、头痛、恶心、呕吐、腹痛或上腹部痛和便秘。慢性症状：肌无力、体重降低、感觉障碍、发热、口渴、烦渴、多尿、脱水、情感淡漠、发育迟缓以及泌尿系感染。 3) <b>处理措施</b> <sup>[9]</sup> ：严密监测血 Ca、P、iPTH 及钙磷乘积水平。若有血磷升高，首先积极降磷。如血钙>2.54 mmol/L：应减少或停用含钙的磷结合剂，使用不含钙的磷结合剂；严重高血钙时应减量或停用活性维生素 D，待血钙恢复正常再重新开始使用；根据血钙水平可使用低钙透析液，透析过程中应密切监测患者的症状及血压。
注意事项	要对患者进行饮食指导，特别是应观察钙的摄入情况并对含钙质制剂的使用进行控制。
相互作用	1) 与噻嗪类利尿剂合用会增加高钙血症的危险。 2) 对正在进行洋地黄类药物治疗的患者，应谨慎制定骨化三醇的用量，

	<p>因为这类患者如发生高钙血症可能会诱发心律失常。</p> <p>3) 在维生素 D 类似物和激素之间存在功能性拮抗的关系。维生素 D 类似制剂能促进钙的吸收，而激素类制剂则抑制钙的吸收。</p> <p>4) 含镁药物（如抗酸药）可能导致高镁血症，故长期接受透析的患者使用本品进行治疗时，不能服用含镁药物。</p> <p>5) 胆汁酸螯合剂（包括消胆胺和司维拉姆）能降低脂溶性维生素在肠道的吸收，故可能削弱骨化三醇在肠道的吸收。</p> <p>6) 同时服用矿物油（长期），硫酸铝和抗酸铝制剂时，可能减少阿法骨化醇的吸收。</p> <p>7) 服用巴比妥酸盐或其它酶诱导的抗惊厥药的病人，需要较大剂量的阿法骨化醇才能产生疗效。</p> <p>8) 酮康唑可能与一些参与帕立骨化醇和其它维生素 D 类似物的代谢的酶之间存在相互作用。因此，在帕立骨化醇给药期间应慎用酮康唑。</p> <p>9) 治疗期间禁止使用药理学剂量的维生素 D 及其衍生物制剂，以避免可能发生的附加作用和高钙血症。</p>
--	---

## (2) 拟钙剂

拟钙剂是一种可以模拟钙作用于组织的制剂，通过变构激活人类器官组织中的钙感受器，从而增加细胞内钙并能减少 PTH 释放。该种药物不会增加肠道对钙、磷的吸收。目前临床使用的拟钙剂主要有西那卡塞<sup>[6]</sup>（见表 1-7）。

**表 1-7 西那卡塞的服药方法剂量调整、禁忌症、主要不良反应及相互作用**

服药方法	药品应随餐服用，或餐后立即服用。
药物剂量调整	初始剂量为成人 25mg，每日 1 次。在充分观察患者的 iPTH 及血清钙浓度、血清磷浓度的基础上，可逐渐将剂量由 25mg 递增至 75mg 每日 1 次。如甲状旁腺功能亢进仍未得到纠正，每日可予最大剂量为 100mg。增量时，增量调整幅度为每次 25mg，增量调整间隔不少于 3 周。
检测指标与频率	1) 服药前检查血清钙，用药初期阶段及剂量调整阶段每周测定 1 次血清钙浓度、在维持期至少每 2 周测定 1 次血清钙浓度。 2) 在本品的给药初期阶段及剂量调整阶段（目标为开始给药后约 3 个月），每 2 周测定 1 次 iPTH，iPTH 基本稳定后，每月测定 1 次。为了正确判断本品的有效性及安全性，希望在服药前测定 iPTH。
禁忌症	对本药成分有过敏史的患者。 慎用：1) 低钙血症患者；2) 有癫痫发作风险或有癫痫既往史的患者；3) 肝功能异常患者（本药通过肝脏代谢，因此肝功能异常患者的药物暴露量会增加）；4) 消化道出血或有消化道溃疡既往史的患者（有症状恶化或复发的可能）。
主要不良反应及处理措施	1) 包括胃肠道反应、低钙血症、上呼吸道感染等，使用时要注意监测血钙等指标。2) 血清钙浓度低于 8.4mg/dL (2.10mmol/L) 时，需采取如下表所示的措施：每周至少监测一次血清钙，建议实施心电图检查。血清钙浓度在 2.10~1.87 mmol/L 之间，原则上不增量，可根据情况减量，恢复给药时，确定血清钙恢复至 2.10mmol/L 以上才可增量；低于 1.87 mmol/L，立即停药，恢复给药时，确定血清钙恢复至 2.10mmol/L

	以上并从停药前剂量或更低剂量开始给药。3)当存在低蛋白血症(血清白蛋白值低于 40g/L)时,推荐采用校正血清钙作为观察指标。在发生或可能发生低钙血症时,应考虑静脉补充钙剂。血透不能很好的清除本品。
相互作用	<p>1) 本品代谢主要与 CYP3A4 有关,因此与各 CYP3A4 抑制剂(如酮康唑、伊曲康唑、红霉素、克拉霉素、胺碘酮、葡萄柚汁等)合并使用时,可能导致血药浓度升高,作用增强。</p> <p>2) 本品对 CYP2D8 有抑制作用,会阻碍通过 CYP2D8 途径代谢的药物(如阿米替林、丙咪嗪、丁酰苯类抗精神病药、氟卡尼、长春碱等),使该类物质血药浓度升高。</p> <p>3) 合并有降低血钙作用的药物(如降钙素、双磷酸盐、肾上腺皮质激素等),其降低血钙的作用可能被增强。</p> <p>4) 洋地黄毒苷、地西泮等由于血浆蛋白结合率较高,可能影响本品的血药浓度。</p>

关于 SHPT 治疗的最优药物选择,尚缺乏对 CKD 终点事件影响的证据力度很强的临床研究,拟钙剂、活性维生素 D、维生素 D 类似物均可作为治疗 SHPT 的一线治疗药物。当血清 iPTH 高于目标范围或呈上升趋势时,药物选择建议<sup>[1]</sup>见表 1-8:

表 1-8 SHPT 的治疗药物选择

血钙	血磷	既往治疗效果	药物选择
低	正常	—	先使用活性维生素 D 及其类似物
正常	正常	—	先使用活性维生素 D 及其类似物,或联合拟钙剂
高	高	经降磷治疗效果欠佳	使用拟钙剂联合非钙磷结合剂
高	正常	—	单用拟钙剂
不低	—	单用活性维生素 D 及其类似物效果欠佳	可加用拟钙剂
不高	不高	单用拟钙剂效果欠佳	可加用活性维生素 D 及其类似物

附表:

维持性腹膜透析患者矿物质和骨异常药物治疗监测量表

日期	药物名称	用法、用量	监测指标		
			Ca	P	iPTH
年 月 日					
年 月 日					

注: Ca: 校正血清钙(目标范围 2.10 mmol/L ~2.50mmol/L)

P: 血清磷水平(目标范围 0.87 mmol/L ~1.45mmol/L)

iPTH: 甲状旁腺激素(目标范围为正常值上限的 2~9 倍)

赖伟华 曾英彤 潘裕华(广东省人民医院)



## 参考文献:

- [1] 刘志红, 李贵森. 中国慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南[M]. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [2] 中国慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南概要[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2019, 28(01): 52-57.
- [3] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) [J]. Kidney Int Suppl. 2017, 7:1-59[J]. Kidney Int Suppl (2011), 2017, 7(3).
- [4] 侯金花, 蒋琦, 刘志红. 2017 KDIGO临床实践指南更新:慢性肾脏病矿物质与骨异常诊断、评估、预防和治疗[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2017, 26(05): 462-466.
- [5] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)[J]. Kidney Int Suppl, 2009, (113): S1-130.
- [6] 王莉, 李贵森, 刘志红. 中华医学会肾脏病学分会《慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指导》[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2013, 22(06): 554-559.
- [7] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease[J]. Am J Kidney Dis, 2003, 42(4 Suppl 3): S1-201.
- [8] 马珂. 腹膜透析患者的药学监护[M]. 第1版. 杭州: 浙江大学出版社, 2017.
- [9] 《活性维生素D的合理应用》专家协作组. 活性维生素D在慢性肾脏病继发性甲旁亢中合理应用的专家共识(修订版)[J]. 中华肾脏病杂志, 2005, (11): 78-79.
- [10] 黄欣, 许冬梅. 肾病药物治疗学[M]. 第1版. 北京:化学工业出版社, 2010.
- [11] 张石革. 药学监护常见问题解答[M]. 第1版. 北京:化学工业出版社, 2010.

## 第二章 维持性腹膜透析患者肾性贫血的药物治疗管理

### 第一节 肾性贫血的相关概念与评估

#### 一、定义与诊断标准

1. 定义：肾性贫血是各种肾脏病致肾功能下降时，肾脏红细胞生成素（Erythropoietin, EPO）生成减少及血浆中一些毒性物质干扰红细胞生成并缩短其寿命而导致的贫血。肾功能不全若伴发铁缺乏、叶酸或维生素 B12 缺乏，或伴发消化道出血等失血情况时，也参与贫血的发生。

2. 诊断标准：世界卫生组织（WHO）推荐，居住于海平面水平地区的成年人，男性血红蛋白 $<130\text{g/L}$ ，非妊娠女性血红蛋白 $<120\text{g/L}$ ，妊娠女性 $<110\text{g/L}$ ，即可诊断为贫血。在诊断肾性贫血时，需酌情考虑居住地海拔高度对血红蛋白（Hemoglobin, Hb）的影响。

#### 二、评估的实验室指标

1. 血细胞计数：包括 Hb 浓度、红细胞计数及相关指标检测（包括平均红细胞体积、平均红细胞血红蛋白量及平均血红蛋白浓度）、白细胞计数和分类及血小板计数。

2. 网织红细胞计数。

3. 铁储备和铁利用指标：包括血清铁蛋白浓度（Serum Ferritin, SF）、转铁蛋白饱和度（Transferrin Saturation, TSAT）。

4. 未能明确贫血病因时，尚应检验血清叶酸、维生素 B12、粪便隐血，并做骨髓穿刺检查等。

贫血的诊断主要依靠 Hb 测定，但同时需要考量其他指标以评估贫血的严重程度，并与其他病因所致贫血进行鉴别。

#### 三、评估频率

表2-1 肾性贫血的评估频率

腹膜透析患者	Hb评估频率
无贫血	至少每3个月测量Hb 1次
有贫血	至少每月测量Hb 1次
使用红细胞生成素治疗	初始阶段：至少每月测量Hb 1次 维持阶段：至少每3个月测量Hb 1次

## 第二节 肾性贫血的治疗药物及药学监护要点

### 一、铁剂治疗

铁是合成 Hb 的基本原料。流行病学及临床试验结果证实，慢性肾脏病（chronic kidney disease, CKD）贫血患者经常存在一定程度的铁缺乏；铁缺乏是导致红细胞生成刺激剂（Erythropoiesis-Stimulating Agents, ESAs）治疗反应低下的主要原因。CKD 贫血患者应常规进行铁状态评估。若有绝对或相对铁缺乏时，应仔细寻找铁缺乏原因，并根据患者的铁状态及时按需补铁。有效的铁剂补充可以改善贫血、减少 ESAs 剂量，有些轻度贫血患者甚至不使用 ESAs 也能改善<sup>[1]</sup>。

#### 1. 铁状态的评估指标与频率

表2-2 铁状态的评估指标与频率

评估指标	(1) 血清铁蛋白 (SF) 作为铁储存状态指标 (2) 转铁蛋白饱和度 (TSAT) 作为铁利用状态指标
评估频率	腹膜透析患者至少每3个月监测铁状态1次
增加评估频率的情况	(1) 开始 ESAs 治疗时或调整 ESAs 剂量时 (2) 静脉铁剂治疗后监测疗效时 (3) 决定是否开始、继续或停止铁剂治疗 (4) 有出血存在时 (5) 有其他导致铁状态改变的情况如合并炎症时

**注意：**凡使用静脉铁剂的患者，必须在停用静脉铁剂 1 周后，才能取血做上述铁状态指标检测，否则检验结果将受用药影响。

#### 2. 铁剂的治疗指征

腹膜透析贫血患者，TSAT $\leq$ 20%或（和）SF $\leq$ 100 $\mu$ g/L 时需要补铁。

#### 3. 铁剂治疗的目标

腹膜透析患者铁剂治疗的目标范围：20% $<$ TSAT $<$ 50%，且100  $\mu$ g/L $<$ SF $<$ 500 $\mu$ g/L。

#### 4. 铁剂的用药途径

- (1) 若非保留静脉通路备血液透析用，推荐直接用静脉铁剂治疗。
- (2) 也可先口服铁剂1~3个月，若无效或不能耐受者则改用静脉铁剂治疗。

#### 5. 铁剂的种类及用法用量

- (1) 口服铁剂

口服补铁每日应予元素铁200mg，1~3个月后评估铁状态。目前常用口服铁剂的规格、元素铁含量及用量见表2-3<sup>[2-4]</sup>。不同亚铁盐的铁吸收效率较接近。

表 2-3 常用口服铁剂及用法用量

名称	规格 (mg/片)	元素铁含量 (mg/片)	用法用量
多糖铁复合物	150	150	每次1~2片, 每天1次
富马酸亚铁	200	60	每次1~2片, 每天3次
硫酸亚铁	300	60	每次1片, 每天3次
硫酸亚铁缓释片	450	90	每次1片, 每天2次
葡萄糖酸亚铁	300	36	每次1~2片, 每天3次
琥珀酸亚铁	100	33	每次1~2片, 每天3次
琥珀酸亚铁缓释片	200	70	每次1~2片, 每天1次
生血宁片	250	1.2	每次2片, 每天2~3次

**注意:** 口服铁剂宜在饭后或饭时服用以减轻对胃部的刺激。

(2) 静脉铁剂

静脉铁剂主要有蔗糖铁和右旋糖酐铁。一般蔗糖铁含铁 20mg/mL, 右旋糖酐铁含铁 50mg/mL。

补铁治疗分为初始治疗阶段和维持治疗阶段。

1) 初始治疗阶段: 一个疗程的蔗糖铁或右旋糖酐铁的剂量常为 1000mg (如 100mg/次, 每周 3 次)。一个疗程完成后, 铁状态尚未达标, 仍有 TSAT $\leq$ 20%和 SF $\leq$ 100 $\mu$ g/L, 可以再重复治疗一个疗程<sup>[5]</sup>。

2) 维持治疗阶段: 当铁状态达标后, 给予的剂量和时间间隔应根据患者铁状态、对铁剂的反应、血红蛋白水平、ESAs 用量、对 ESAs 的反应及近期并发症等情况调整, 每周平均需要蔗糖铁或右旋糖酐铁量约为 50mg<sup>[6]</sup>。

3) 蔗糖铁和右旋糖酐铁的具体用法见表 2-4。

表 2-4 蔗糖铁和右旋糖酐铁的具体用法<sup>[7]</sup>

蔗糖铁	右旋糖酐铁
<p><b>给药途径:</b>                      仅供静脉给药, 可静脉滴注、缓慢静脉注射或直接注射到透析器的静脉端。首选静脉滴注, 以减少低血压发生和静脉外的注射危险。</p>	<p><b>给药途径:</b>                      可肌肉、静脉注射或静脉滴注。</p>
<p>首次使用, 按照说明书推荐的予以试验剂量, 应备有心肺复苏设备, 在给药 15min 后未出现不良反应, 继续给予余下的药液。</p>	<p>建议在给予病人初次剂量前先给予 1/2 mL 右旋糖酐铁 (相当于 25 mg 铁), 监测 60min 后无不良反应发生, 再给予剩余的剂量。</p>

<p><b>药液配制与给药速度:</b></p> <p>① 只能与 0.9%w/v 生理盐水混合使用,不能与其他的治疗药品混合使用。</p> <p>② 1mL (含铁 20mg) 本品最多只能稀释到 20mL 0.9%w/v 生理盐水中, 稀释液配好后应立即使用。</p> <p>③ 静脉滴注: 100mg 铁滴注至少 15min; 200mg 铁至少滴注 30min; 300mg 铁至少滴注 1.5h; 400mg 铁至少滴注 2.5h; 500mg 铁至少滴注 3.5h。</p> <p>④ 静脉注射: 可不经稀释缓慢直接静脉注射, 速度为每分钟 1mL 本品 (1 安瓿需 5min), 每次的最大注射剂量是 10mL (200mg 铁)。</p>	<p><b>药液配制与给药速度:</b></p> <p>① 可用 0.9%氯化钠溶液或 5%葡萄糖溶液稀释。</p> <p>② 静脉滴注: 将 2~4 mL 的右旋糖酐铁 (含铁 100~200 mg) 用 0.9%氯化钠溶液或 5%葡萄糖溶液稀释至 100 mL, 缓慢滴注。</p> <p>③ 静脉注射: 将 2~4 mL 的右旋糖酐铁 (含铁 100~200 mg) 用 0.9%氯化钠溶液或 5%葡萄糖溶液 10-20 mL, 缓慢注射。</p> <p>④ 肌肉注射: 不需稀释。</p>
--	--

## 6. 铁剂治疗的药学监护要点

表 2-5 铁剂治疗的药学监护要点<sup>[8]</sup>

禁忌症	<p>(1) 血色病或含铁血黄色沉着症及不伴缺铁的其他贫血 (如地中海贫血) 禁用铁剂。</p> <p>(2) 有全身活动性感染及严重肝病时, 应禁用静脉铁剂治疗。</p>
主要不良反应	<p>(1) 口服铁剂: 常见胃灼热、恶心、上消化道不适、便秘及腹泻。提高剂量时恶心和上腹痛更常见。应从小剂量开始治疗。</p> <p>(2) 静脉铁剂: 一过性味觉改变 (金属味觉)、低血压、发热和寒战、注射部位静脉炎和恶心、过敏反应。</p>
药物相互作用 (口服铁剂)	<p>(1) 维生素 C 可促进铁剂的吸收。</p> <p>(2) 四环素、鞣酸、磷酸盐、制酸药、钙剂等药物可减少铁的吸收; 铁剂可减少左旋多巴、卡比多巴、甲基多巴及喹诺酮类药物的吸收, 如治疗需要两者时, 应间隔 2~3h 服用。</p> <p>(3) 不应与茶、咖啡、牛奶同服, 影响铁的吸收。</p>
其他注意事项	<p>(1) 服用铁剂可能产生黑便, 是由于铁未完全吸收所致, 不影响用药; 可使粪便隐血检测试验出现假阳性结果。</p> <p>(2) 初次使用静脉铁剂治疗时, 必须按照产品说明书先做过敏试验, 无过敏反应患者才可应用。静脉铁剂输注应缓慢。首次输注后要严密观察患者 1h。要备好复苏急救药品; 医护人员要受过专业培训, 能及时判断及处理严重不良反应。</p> <p>(3) 铁剂治疗应防止铁过载, 它可导致血色病。当铁过载时, 可肠外给予铁螯合剂如去铁胺。</p>

## 二、红细胞生成刺激剂 (ESAs) 治疗

### 1. 治疗前评估

(1) 接受 ESAs 治疗前, 应认真权衡利弊 (因减少输血和缓解贫血相关症状带来的利与不良反应造成的弊)。

(2) 接受 ESAs 治疗之前, 应处理好各种导致贫血的可逆性因素 (包括铁缺乏和炎症状态等)。

(3) 对于既往有卒中史的患者, 或 CKD 合并活动性恶性肿瘤的患者, 尤其以治愈肿瘤作为治疗目标者, 应谨慎应用 ESAs。

## 2. 治疗时机

由于透析患者 Hb 下降速度比非透析患者快, 为避免其 Hb 低于 90 g/L, 腹膜透析患者应在 Hb<100 g/L 即启动 ESAs 治疗。

## 3. 治疗靶目标

(1) Hb 的治疗目标值>115g/L, 但不推荐 Hb>130g/L<sup>[1, 5]</sup>。

(2) 依据患者年龄、透析方式及透析时间长短、ESAs 治疗时间长短以及是否并发其他疾病等情况, 靶目标值可适当地进行个体化调整 (通常为 110~120g/L)。

## 4. 给药途径

腹膜透析的患者居家治疗时, 建议皮下注射给药。推荐采用预充式注射器注射, 使用方便, 并可减少污染<sup>[9]</sup>。与等效的静脉给药相比, 皮下注射可以降低药物的用量。

## 5. 初始剂量及用量调整

推荐根据患者的 Hb 水平、体重、临床情况、ESAs 类型以及给药途径决定 ESAs 初始用药剂量, 具体见图 1。

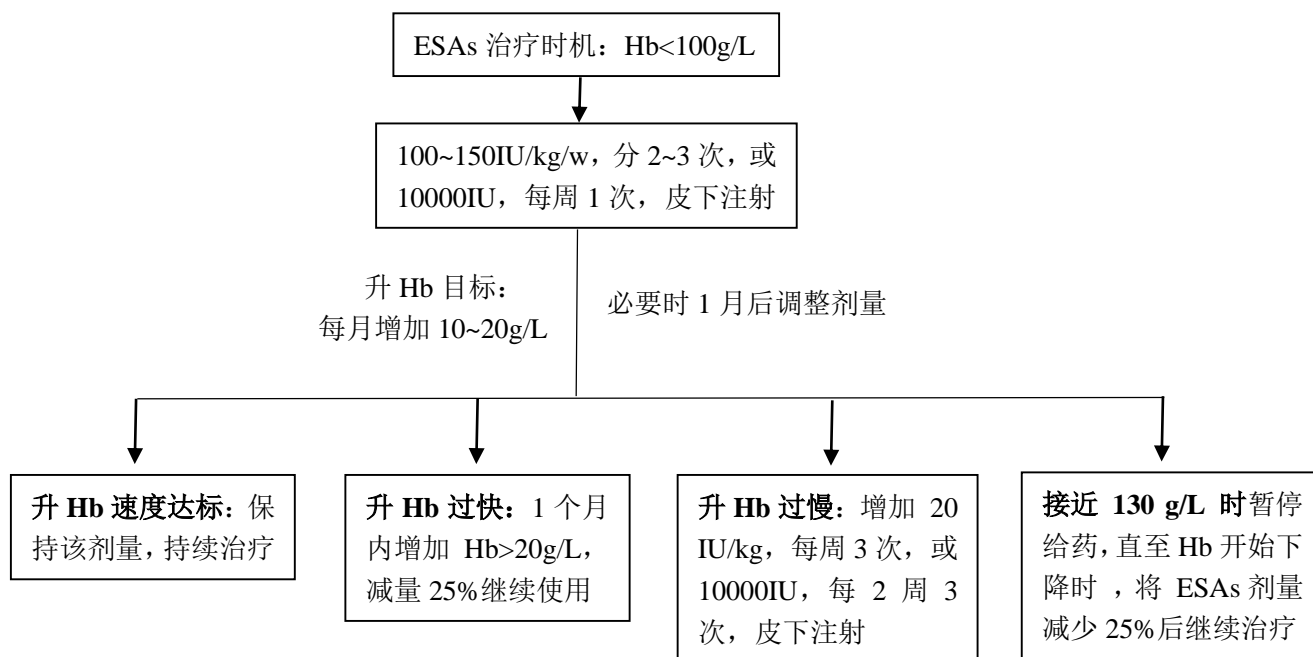


图 2-1 ESAs 初始剂量及用量调整

同时应注意以下几点:

(1) 指标达标后仍需要进行剂量调整。调整 ESAs 剂量的频率应该 ESAs 起始治疗期间

Hb 的上升速度、ESAs 维持治疗期间 Hb 情况以及 Hb 的监测频率来决定。

(2) 当需要下调 Hb 水平时, 应减少 ESAs 剂量, 但没必要停止给药, 尤其是长时间停药, 可能会导致 Hb 持续降低, 可能导致 Hb 持续降低, 使 Hb 降低到目标范围以下。

(3) 严重感染或手术后等疾病状态可明显改变患者对 ESAs 的反应。当贫血严重或 ESAs 反应性严重降低时, 应给予输血而不是继续给予 ESAs 或增加 ESAs 剂量。

## 6. ESAs 治疗的药学监护要点

### (1) ESAs 低反应性及处理

#### 1) 定义及类型

初始 ESAs 反应低下	获得性 ESAs 反应低下
按照患者体重计算的适量 ESAs 治疗 1 个月 后, Hb 水平与基线值相比无增加。	稳定剂量 ESAs 治疗后, 为维持 Hb 稳定需 要两次增加 ESAs 剂量且增加的剂量超过 稳定剂量的 50%。

#### 2) ESAs 低反应性的原因

最常见原因为铁缺乏, 其他原因包括合并炎症性疾病、慢性失血、甲状旁腺功能亢进、纤维性骨炎、铝中毒、血红蛋白病、恶性肿瘤、营养不良、溶血、透析不充分、应用血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 或血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB)、脾功能亢进、红细胞生成素抗体介导的纯红细胞再生障碍性贫血 (PRCA) 等。

#### 3) ESAs 低反应性的处理

① 评估患者 ESAs 低反应性的类型, 针对 ESAs 低反应性的特定原因进行治疗;

② 对纠正原发病因后仍存在 ESAs 低反应性的患者, 建议采用个体化方案进行治疗, 并评估 Hb 下降、继续 ESAs 治疗和输血治疗的风险;

③ 对初始和获得性治疗反应低下患者, 最大剂量不应高于初始剂量或稳定剂量 (基于体重计算) 的 2 倍

### (2) 相关不良反应

1) 高血压: 所有 CKD 患者都应监测血压, 尤其是初始接受 ESAs 治疗时。出现高血压可以服用降压药物控制, 一般不需因高血压而中断或停止重组人促红细胞生成素治疗, 除非出现难以控制的高血压。

2) 癫痫: 癫痫病史不是 ESAs 治疗禁忌证。当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) 肌痛及输液样反应: 通常发生在应用 ESAs 1~2h 后, 出现肌痛、骨骼疼痛、低热、出汗等症状, 可持续 12 h, 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。

4) PRCA: 主要表现为进行性严重贫血 (Hb 常以每周 5~10 g/L 的速度下降), 伴网织红细胞显著减少或缺如 (绝对计数常小于 10000/ $\mu$ L); 外周血的血小板和白细胞计数正常;

骨髓幼红细胞系列显著减少，甚至完全缺乏，粒细胞和巨核细胞系列增生正常；血清重组人促红细胞生成素抗体检测阳性。

疑似或确诊时应停用任何种类的 ESAs，可试用免疫抑制剂、雄激素、大剂量静脉丙种球蛋白治疗，必要时输血，最有效的治疗是肾移植。

(3) 其它注意事项

1) 使用该药物前勿振摇，因振摇可使糖蛋白变性而减低其生物效价。开启后应一次用完，不可多次使用。

2) 本品应在 2~8°C，避光保存。

三、罗沙司他治疗

1. 适应症<sup>[10-12]</sup>

透析以及非透析依赖型慢性肾脏病患者的贫血治疗。

2. 初始剂量及用量调整

(1) 透析患者为每次 100mg (45-60kg) 或 120mg (≥60kg)，每周 3 次，口服。

(2) 初始阶段每 2 周监测 1 次 Hb，直至达到稳定，随后每 4 周监测 1 次 Hb。

(3) 罗沙司他的剂量调整方法见表 2-6。

表 2-6 罗沙司他剂量调整方法<sup>[12]</sup>

根据过去4周Hb的变化	剂量调整时Hb水平 (g/L)			
	<105	105~<120	120~<130	≥130
下降幅度大于10g/L	↑	↑	无变化	暂停给药，监测Hb，当Hb<120g/L时，降低一个阶梯剂量，恢复给药
幅度在下降10g/L与增加10g/L之间	↑	无变化	无变化	
增加幅度大于10g/L	无变化	↓	↓	

注：↑=剂量增加；↓=剂量减少

剂量增加和减少：

- ① 按预设的剂量阶梯增加 (↑) 和减少 (↓) 剂量
- ② 剂量阶梯如下：20、40、50、70、100、120、150 和 200mg
- ③ 建议最大剂量为 2.5mg/kg

Hb 升高过快时的剂量调整：

- ① 如果患者的 Hb 在 2 周内增加>20g/L 且 Hb 值>90g/L，则剂量应降低一个阶梯。
- ② Hb 升高过快时，建议在 4 周内仅降低一次剂量。

3. 罗沙司他的药学监护要点

表 2-7 罗沙司他的药学监护要点<sup>[12]</sup>

禁忌症	(1) 妊娠期和哺乳期女性；(2) 对本品任何活性成分或任何辅料过敏者。
-----	--------------------------------------



主要不良反应	临床试验报道的有恶心、呕吐、腹痛、腹泻，乏力、头晕，瘙痒，高血压、心力衰竭、心肌梗死、血栓形成等。
药物相互作用	(1) 在磷结合剂（碳酸镧除外）、口服铁剂、含镁/铝抗酸剂或其他含多价阳离子药物和矿物质补充剂使用前后至少间隔 1h 服用罗沙司他。 (2) 罗沙司他与他汀类药物联用时，应减少他汀类药物的剂量并注意监测其不良反应。 (3) 罗沙司他与吉非罗齐或丙磺舒合用时会增加罗沙司他的暴露量，有导致 Hb 上升过快的风险，应严密监测 Hb 水平。
其他注意事项	(1) 在使用罗沙司他治疗前、治疗开始和治疗期间应对血压进行监测，高血压控制不佳的患者应慎用本品。 (2) 对重度肝功能不全的患者，治疗需在仔细评估患者的风险/获益后进行。 (3) 罗沙司他不应与 ESAs 同时使用。

### 附表：

维持性腹膜透析患者肾性贫血药物治疗监测量表

日期	药物名称	用法、用量	监测指标		
			Hb	TSAT	SF
年 月 日					
年 月 日					
年 月 日					
年 月 日					
年 月 日					

注：Hb：血红蛋白（目标范围 110g/L~120g/L）

TSAT：转铁蛋白饱和度（目标范围 20%~50%）

SF：血清铁蛋白（目标范围 100μg/L~500μg/L）

刘世霆 李亦蕾 郑 萍 吴慧仪（南方医科大学南方医院）

### 参考文献：

- [1] 中华医学会肾脏病学分会肾性贫血诊断和治疗共识专家组. 肾性贫血诊断与治疗中国专家共识（2018修订版）[J]. 中国肾脏病杂志, 2018, 34(11): 860-866.
- [2] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 铁缺乏症和缺铁性贫血诊治和预防多学科专家共识. [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(28): 2233-2237.
- [3] 中华医学会围产医学分会. 妊娠期铁缺乏和缺铁性贫血诊治指南[J].
- [4] 汤晓静, 戎 旻, 梅长林, 等. 生血宁片对非透析慢性肾脏病肾性贫血患者的临床疗效[J]. 中成药, 2019, 41(2): 317-321.

- [5] KDIGO Clinical Practice Guideline Working Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease[J]. *Kidney Int Suppl*, 2012, 2: 279-335.
- [6] Ratcliffe LE, Thomas W, Glen J, et al. Diagnosis and Management of Iron Deficiency in CKD: A Summary of the NICE Guideline Recommendations and Their Rationale[J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(4): 548-558.
- [7] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学(第17版). 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [8] 马珂, 卢晓阳, 陈红梅. 腹膜透析患者的药学监护. 杭州: 浙江大学出版社, 2017.
- [9] Makwana S, Basu B, Makasana Y, et al. Prefilled syringes: An innovation in parenteral packaging[J]. *Int J Pharm Investig*, 2011, 1(4): 200-206.
- [10] Chen N, Hao C, Liu BC, et al. Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis. *N Engl J Med*.2019, 381(11): 1011-1022.
- [11] Chen N, Hao C, Peng X, et al. Roxadustat for Anemia in Patients with Kidney Disease Not Receiving Dialysis. *N Engl J Med*, 2019, 381(11): 1001-1010.
- [12] 罗沙司他胶囊药品说明书.

## 第三章 维持性腹膜透析患者的血压管理

### 第一节 肾性高血压的相关概念与评估

#### 一、肾性高血压的定义与诊断标准

##### 1. 定义

因为肾实质病变引起的血压升高称为肾性高血压。产生机制为：

- (1) 慢性肾衰竭时，肾脏的排钠排水功能降低，水钠潴留引起血容量和心排血量增多。
- (2) 慢性肾衰竭常伴有肾素、血管紧张素、醛固酮系统的活性增高，使肾小动脉收缩，外周阻力升高。
- (3) 慢性肾衰竭时，肾脏产生的舒张血管物质（缓激肽等）减少。

##### 2. 诊断标准

在未使用降压药物的情况下，非同日 3 次诊室测量收缩压 $\geq 140\text{mmHg}$  和（或）舒张压 $\geq 90\text{mmHg}$  定义为高血压<sup>[1]</sup>。

#### 二、相关的实验室指标及评估频率

1. 根据血压升高水平，进一步将高血压分为 1 级、2 级和 3 级。具体见表 3-1。

表3-1 血压水平分类和定义<sup>[1]</sup>

分类	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)
正常血压	$<120$	$<80$
正常高值血压	120~139	80~89
高血压	$\geq 140$	$\geq 90$
1级高血压	140~159	90~99
2级高血压	160~179	100~109
3级高血压	$\geq 180$	$\geq 110$
单纯收缩期高血压	$\geq 140$	$<90$

2. 由于维持性腹膜透析患者并发肾功能损害，无论血压水平在何级，心血管风险水平分层均为很高危<sup>[2]</sup>。

##### 3. 维持性腹膜透析患者的血压监测方法及频率

血压监测方法主要包括诊室测量、家庭自测以及动态监测。

(1) 诊室测量即每次就诊时由医护人员在标准条件下按统一规范进行，是目前医护人员观察患者降压疗效的常用方法。

(2) 家庭自测是患者血压评估较为长期可行的方法，适用于维持性腹膜透析患者高血压诊断及长期血压监测<sup>[3]</sup>。

家庭血压监测方法：早晚测定 2 次（早在晨起服药前测定，晚在晨起服药后至少 12h 或睡前测定），每次测量 3 遍，计算最接近的 2 次血压的平均值并记录。

(3)动态监测可评估 24 小时血压昼夜节律,可重复性高,能更好地预测 PD 患者预后,目前被认为是监测、确定血压的金标准,但可操作性不高。

### 三、维持性腹膜透析患者药物降压时机与目标

#### 1. 用药时机

腹膜透析患者是心血管风险的极高危人群,合理有效的血压管理对延缓慢性肾脏病进展具有重要意义。据 2018 年意大利合作腹膜透析研究组的一项报告,在 504 例腹膜透析患者中,高血压患病率为 88%;通过动态血压监测,其中 77% 药物治疗患者的血压控制较差<sup>[4]</sup>。

对确诊高血压的维持性腹膜透析患者(血压>140/90 mmHg),首先应减轻其容量负荷,如限制水钠摄入,对有残余肾功能者,可使用袢利尿剂以提高尿量和钠的排泄。当以上仍不能有效控制血压时,则需启动规范的降压药物治疗<sup>[4]</sup>;对于 80 岁及以上高龄老人开始降压治疗的时机可适当放宽至血压≥150/90 mmHg。

#### 2. 治疗目标范围

多数患者在进入腹膜透析治疗时已伴发较长时间的高血压病史,因此在制定降压目标时应根据患者年龄、伴发疾病、残余肾功能等病理生理因素进行个体化考虑,详见表 3-2。

表 3-2 维持性腹膜透析患者血压控制目标

维持性腹膜透析患者分类	血压控制目标
一般维持性腹膜透析患者	<140/90mmHg
合并尿白蛋白>30mg/d 患者	≤130/80mmHg
80 岁及以上高龄患者	适当放宽至<150/90mmHg, 若耐受性良好,则进一步将血压降至<140/90mmHg

## 第二节 肾性高血压的药物治疗

腹膜透析患者的血流动力学情况相对稳定,透析前后血压波动相对较小,目前各国高血压指南推荐的一线降压药物几乎均可用于腹膜透析患者,包括血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)、血管紧张素II受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)、钙通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)、β和α受体阻滞剂及利尿剂。

### 一、降压药物治疗应用的基本原则

#### 1. 从小剂量开始

初始治疗时通常应采用较低的有效治疗剂量,并根据需要逐步增加剂量。对于高龄老人和合并心力衰竭的维持性腹膜透析患者,一般建议滴定使用 ACEI(或 ARB)和 CCB 至患者可耐受的最大剂量。

## 2. 优先选择长效制剂

一般首先考虑每日一次，持续 24h 降压的长效药物，以有效控制夜间血压与晨峰血压，更有效预防心脑血管并发症。

## 3. 联合用药

目前研究表明，我国慢性肾脏病患者联用降压药物的治疗比例较低，是其血压控制不佳的重要原因之一。大多数患者需要联用两种或以上的降压药物才能使血压达标。

一般来说，5 类一线降压药物中的任何一种，按照标准给药剂量可预期降低收缩压 10 mmHg 和舒张压 5mmHg，但剂量加倍仅能分别再次降低收缩压 2 mmHg 和舒张压 1mmHg<sup>[5]</sup>。因此，联合使用标准剂量的一线降压药物，或采用固定配比的复方制剂是维持性腹膜透析患者血压管理首先应该考虑的方案。

## 4. 个体化给药

进入腹膜透析治疗的患者多数合并存在左心室肥厚，以及其他如冠心病、2 型糖尿病等伴发疾病，因此在降压药物的选择上应综合考虑是否存在伴发疾病的强适应症。患者的耐受性、依从性及经济能力也是应当考虑的因素。

## 5. 噻嗪类利尿剂不适用于维持性腹膜透析患者

因为肾衰竭患者（肾小球滤过率  $eGFR < 30\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ ）通常对噻嗪类利尿剂反应不佳，因此腹膜透析患者应避免使用噻嗪类利尿剂<sup>[2]</sup>。

## 二、各类降压药物的特点、选择及用法用量

### 1. 血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）

ACEI 已被证实可延缓腹膜透析患者残肾功能的丢失，还具有逆转左室肥厚、抑制肾脏纤维化、降低交感兴奋、改善内皮细胞功能等保护作用，是各项指南推荐的首选药物之一，尤其合并蛋白尿时。所有 ACEI 均主要经肾清除，不能经腹膜透析清除，当腹透患者肌酐清除率  $< 10\text{ml}/\text{min}$  时应注意调整给药剂量至常用剂量的 25-75%，详见表 3-3。

表 3-3 腹膜透析患者常用降压药的推荐剂量及特点——ACEI

药物名称	常用剂量	达峰时间 (h)	半衰期 (h)	消除途径	肾功能不全剂量调整	PD 患者剂量调整
福辛普利	10~40mg qd	2~4	12	肝（肾）	无需调整	75%
雷米普利	2.5~10mg qd	1	13~17	肾（肝）	起始 1.25mg，维持 2.5mg，日最大量 5mg	25%~50%
培哌普利	2~8mg qd	2~4	30~120	肾（肝）	30<eGFR<60, 2mg/d; 15<eGFR<30, 隔日 2mg	25%~50%
贝那普利	5~40mg qd	2~4	11	肾（肝）	eGFR<30 适当减量	50%~75%
喹那普利	10~40mg qd	1~2	0.8~1.9	肾（肝）	eGFR<40, 起始 5mg; eGFR<15, 再减半	50%
咪达普利	2.5~10mg qd	2	8	肾（肝）	eGFR<30, 剂量减半	50%

赖诺普利	2.5~40mg qd	6~8	12	肾	10<eGFR<30, 起始 5mg; eGFR<10, 起始 2.5mg, 日最大量 40mg	25%~50%
依那普利	5~40mg qd	1	11	肾(肝)	30<eGFR<60, 起始 2.5mg, 维持 5-10mg, 日最大量 20mg; eGFR<30, 起始 2.5mg, 维持 5mg, 日最大量 10mg	50%
群多普利	0.5~4mg qd	4~10	16~24	肝(肾)	eGFR<30 剂量酌减	25%~50%
卡托普利	12.5~75mg tid	1~1.5	2	肾	采用小剂量缓慢递增	50%

备注: eGFR, Estimated Glomerular Filtration Rate, 估算肾小球滤过率

## 2. 血管紧张素II受体阻滞剂 (ARB)

ARB 对腹透患者残余肾功能的保护作用已被证实与 ACEI 相当, 具有与 ACEI 相似的适应证和推荐等级, 无 ACEI 的干咳、血管神经性水肿等不良反应, 还可作为 ACEI 不能耐受时的替代药物。ARB 部分或完全通过肝胆途径代谢消除, 因此腹透患者一般不需调整剂量, 详见表 3-4。

表 3-4 腹膜透析患者常用降压药的推荐剂量及特点——ARB

药物名称	常用剂量	达峰时间 (h)	半衰期 (h)	消除途径	肾功能不全剂量调整	PD 患者剂量调整
替米沙坦	40~80mg qd	0.5~1	>20	肝	无需调整	100%
厄贝沙坦	75~300mg qd	1~1.5	11~15	肝(肾)	无需调整	100%
坎地沙坦	4~16mg qd	3~4	9	肝(肾)	2mg 起始, 慎用用药	100%
缬沙坦	80~160mg qd	2~3	9	肝(肾)	无需调整	100%
奥美沙坦酯	10~40mg qd	1~2	13	肝(肾)	无需调整	100%
依普沙坦	600~1200mg qd	1~3	5~7	肝	eGFR<60, 日最大量 600mg	100%
氯沙坦	50~100mg qd	3~4	6~9	肝(肾)	无需调整	100%
阿利沙坦酯	80~240mg qd	1.5~2.5	10	肝	无需调整	100%

## 3. 钙通道阻滞剂 (CCB)

CCB 分二氢吡啶类 (DHP CCB) 与非二氢吡啶类 (Non-DHP CCB) 两类。DHP CCB 降压疗效强, 无绝对禁忌证, 可作为其他一线降压药物的联合用药, 尤其适用于有明显肾功能异常、单纯收缩期高血压、低肾素活性或低交感活性的高血压以及合并动脉粥样硬化的高血压患者。Non-DHP CCB 对血管选择性不高, 主要适用于变异性心绞痛、快室率房颤等, 在难治性高血压患者中也被推荐与 DHP CCB 联用。CCB 已被证实可降低终末期肾病患者的全因死亡率。对腹膜透析患者, CCB 具有延缓肾动脉粥样硬化及钙化的病变进展, 纠正继发性甲状旁腺功能亢进症患者的细胞内钙超载等额外获益, 且与促红素无相互作用, 可纠正

促红素引起的高血压。CCB 主要通过肝脏细胞色素 P450 酶代谢消除，腹透患者通常无需调整用药剂量，详见表 3-5。

表 3-5 腹膜透析患者常用降压药的推荐剂量及特点——CCB

药物名称	常用剂量	达峰时间 (h)	半衰期 (h)	消除途径	肾功能不全剂量调整	PD 患者剂量调整
拉西地平	2~6mg qd	0.5~1.5	12~15	肝(肾)	无需调整	100%
非洛地平 <sup>缓</sup>	5~10mg qd	2~5	11~16	肝	无需调整	100%
硝苯地平	10~30mg qd	0.5~1	1.7~3.4	肝	无需调整	100%
硝苯地平 <sup>缓</sup>	10~20mg bid	1.6~4	1.7~3.4	肝	无需调整	100%
硝苯地平 <sup>控</sup>	30~60mg qd	首剂 6~12	1.7~3.4	肝	无需调整	100%
尼卡地平 <sup>缓</sup>	40mg bid	0.5~2	7.6	肝	无需调整	100%
氨氯地平	2.5~10mg qd	6~12	35~50	肝	无需调整	100%
乐卡地平	10~20mg qd	1.5~3	8~10	肝(肾)	无需调整	100%
贝尼地平	2~8mg qd	0.8~1.1	0.9~7.9	肝(肾)	无需调整	100%
地尔硫草	30~120mg tid	1~2	3.5	肝	无需调整	100%
地尔硫草 <sup>缓</sup>	90~360mg qd	6~11	3.5	肝	无需调整	100%
维拉帕米 <sup>缓</sup>	240~480mg qd	5~7	12	肝	无需调整	100%

#### 4. $\beta$ 受体阻滞剂

一般认为非选择性  $\beta$  受体阻滞剂可导致硬化性腹膜炎和腹膜纤维化的发生率增加<sup>[6]</sup>。因此目前对腹膜透析患者更倾向于推荐使用无内在拟交感活性、对  $\beta_1$  受体选择性较高或兼有  $\alpha$  受体阻滞扩血管作用的  $\beta$  受体阻滞剂，如美托洛尔、比索洛尔等，这类药物对糖脂代谢、胰岛素敏感性、支气管和外周血管的不良影响较小，详见表 3-6。

表 3-6 腹膜透析患者常用降压药的推荐剂量及特点—— $\beta$  受体阻滞剂

药物名称	常用剂量	达峰时间 (h)	半衰期 (h)	消除途径	肾功能不全剂量调整	PD 患者剂量调整
盐酸普萘洛尔片	5-10mg, tid	1-2	2-3	肾	无需调整	无需调整
琥珀酸美托洛尔缓释片	95-190mg, qd	1.5-2	3-4	肝	无需调整	无需调整
酒石酸美托洛尔控释片	50-100mg, qd	1.5-2	3-4	肝	无需调整	无需调整
富马酸比索洛尔片	2.5-10mg, qd	1-3	10	肝/肾	无需调整	无需调整
阿替洛尔	12.5~25mg, qd	2-4	6-7	肾	无需调整	无需调整
阿罗洛尔	10mg, bid	2	10	肾/肝	无需调整	无需调整
卡维地洛	25 mg, bid	2	7~10	肝/肾	50%	50%

备注：盐酸艾司洛尔注射剂主要用于围手术期高血压和心动过速的控制，故不列入表中。

#### 5. $\alpha_1$ 受体阻滞剂

$\alpha$  受体阻滞剂适用于高血压伴前列腺增生患者，可单用于肾性高血压，生物利用度达 90%，首过消除甚微，达峰时间一般都在 3 小时以内，详见表 3-7。

表 3-7 腹膜透析患者常用降压药的推荐剂量及特点—— $\alpha_1$  受体阻滞剂

药物名称	常用剂量	达峰时间 (h)	半衰期 (h)	消除途径	肾功能不全剂量调整	PD 患者剂量调整
盐酸哌唑嗪片	0.5-1mg, bid-tid	1-3	2-3	肝	无需调整	无需调整
特拉唑嗪片	1-5mg, 睡前服	0.5-2	12	肝	无需调整	无需调整
甲磺酸多沙唑嗪缓释片	1-4mg, 睡前服	1.5~3.6	22	肝	无需调整	无需调整

### 6. 利尿剂

利尿剂的使用不足、容量控制不到位是慢性肾脏病患者高血压控制不理想的重要因素。研究显示, 仅有 10% 的容量超负荷慢性肾脏病患者具有双下肢水肿的查体表现, 提示临床医生应借助其他辅助手段评价腹膜透析患者的容量情况, 如有必要应加用利尿剂或进一步调整剂量, 详见表 3-8。

(1) 袢利尿剂——呋塞米、托拉塞米

(2) 醛固酮受体拮抗剂——螺内酯

表 3-8 腹膜透析患者常用降压药的推荐剂量及特点——利尿剂

药物名称	常用剂量	达峰时间 (h)	半衰期 (h)	消除途径	肾功能不全剂量调整	PD 患者剂量调整
呋塞米	40-80mg, bid。 如每日用药一次, 应早晨服药, 以免夜间排尿次数增多	0.33-1	1-20	肾/ 肝	无需调整	无需调整
托拉塞米	5-10mg, bid	1	3.5	肝/ 肾	无需调整	无需调整
螺内酯	20-40mg, tid, 至少2周后再酌情调整剂量。	48-72	12.5-19	肝	无需调整	无需调整

## 三、维持性腹膜透析患者降压药物的给药剂量确定、联用方案比较与给药时机调整

### 1. 维持性腹膜透析患者降压药物的选择和联用方案比较

慢性肾脏病患者的高血压往往较普通人群更难控制, 多项指南推荐 ACEI 或 ARB 为首选药物, 大多数患者需要联用两种或以上的降压药物才能使血压达标, 具体见表 3-9。

表 3-9 维持性腹膜透析患者降压药物的选择和联用方案

维持性腹膜透析患者情况	首选	联用
无双侧肾动脉狭窄等禁忌证	ACEI 或 ARB	(1) CCB+利尿剂 (2) $\beta$ 受体阻滞剂+利尿剂
存在容量超负荷时	ACEI 或 ARB	利尿剂
难治性高血压	ACEI 或 ARB	CCB+利尿剂+ $\alpha/\beta$ 受体阻滞剂
高血压危象	ACEI 或 ARB	短期静脉用硝酸甘油、尼卡地平或乌拉地尔



备注：

- (1) ACEI 与 ARB 尽量不联用，以免增加慢性肾脏病患者发生肾衰竭和高钾血症风险。
- (2) 螺内酯应避免与含钾药及 ACEI 合用，以免发生高血钾。

## 2. 维持性腹膜透析患者降压药物的给药时机调整

慢性肾脏病患者由于交感激活，常表现为夜间收缩压升高、昼夜节律消失，多见非杓型血压，有可能造成更严重、范围更大的动脉硬化。

建议在不增加服药次数和剂量的前提下，将其中一至两种降压药物调整为睡前服用，以控制夜间及睡眠期间的血压，可避免更严重的左心室肥厚等心功能损害。

### 第三节 维持性腹膜透析患者降压治疗的药学监护要点

#### 一、腹膜透析患者常用降压药的禁忌症、主要不良反应、注意事项及相互作用

详见表3-10-1至表3-10-7。

表 3-10-1 血管紧张素转化酶抑制剂的禁忌症、主要不良反应、注意事项及相互作用

监护要点	ACEI
代表药物	福辛普利、雷米普利、培哚普利、贝那普利、喹那普利、咪达普利、赖诺普利、依那普利、群多普利、卡托普利
适应症	ACEI 是各项指南推荐的腹膜透析患者首选降压药之一，尤其合并蛋白尿时。
禁忌症	1. 妊娠；2. 血管神经性水肿；3. 双侧肾动脉狭窄；4. 高钾血症（ $>6.0\text{mmol/L}$ ）；5. 对 ACEI 过敏；6. 左室流出道梗阻的患者不宜使用。
主要不良反应及处理措施	1. 最常见持续性干咳，多见于用药初期，一般可耐受，不能耐受者可改用 ARB； 2. 易发生高钾血症与血肌酐增高，应加强监测； 3. 血管神经性水肿、皮疹、味觉障碍、白细胞减少等，必要时需停药。
注意事项	1. 对腹膜透析患者使用前可不考虑血肌酐水平，但使用时仍应监测血钾、血肌酐和 eGFR 水平，以及尿量变化，若血钾 $>5.5\text{mmol/L}$ 、eGFR 降低 $>30\%$ 或血肌酐水平升高 $>30\%$ 以上，或新出现明显少尿或无尿情况时，应评估是否药物影响，必要时减小药物剂量，或停药； 2. 对于怀疑肾动脉狭窄者应在用药前完善肾动脉 B 超等检查。
主要药物相互作用	1. ACEI 与保钾利尿剂或补钾制剂合用可使血清钾浓度升高，应加强监测； 2. ACEI 可导致促红细胞生成素抵抗，二者合用时应根据治疗效果调整剂量； 3. ACEI 与大部分非甾体抗炎药、糖皮质激素合用时会影响降压效果，应加强血压监测，与非甾体抗炎药合用还可导致血肌酐增高，也应注意监测；
食物影响	摄取食物可降低培哚普利生物利用度，建议清晨餐前一次服用。

表 3-10-2 血管紧张素II受体阻滞剂的禁忌症、主要不良反应、注意事项及相互作用

监护要点	ARB
代表药物	替米沙坦、厄贝沙坦、坎地沙坦、缬沙坦、奥美沙坦、依普沙坦、氯沙坦、阿利沙坦
适应症	ARB 是各项指南推荐的腹膜透析患者首选降压药之一。 无 ACEI 的干咳、血管神经性水肿等不良反应，可作为 ACEI 不能耐受时的替代药物。
禁忌症	1. 妊娠；2. 双侧肾动脉狭窄；3. 高钾血症 (>6.0mmol/L)。
主要不良反应及处理措施	1. 主要致血钾升高，应注意监测血钾与血肌酐变化； 2. 偶见腹泻，罕见血管神经性水肿，必要时需停药。
注意事项	1. 对腹膜透析患者使用前可不考虑血肌酐水平，但使用时仍需关注血钾、血肌酐水平及 eGFR 变化； 2. 单侧肾动脉狭窄者使用时应注意患侧及健侧肾功能变化。
主要药物相互作用	1. ARB 与保钾利尿剂或补钾制剂合用可使血清钾浓度升高，应加强监测； 2. ARB 可导致促红细胞生成素抵抗，二者合用时应根据治疗效果调整剂量； 3. ARB 与非甾体抗炎药联用可降低其降压效果，同时增加肾损害风险，应注意监测血压与血肌酐变化； 4. 替米沙坦可能升高地高辛浓度而增加毒性，应注意监测地高辛浓度；
食物影响	食物会降低阿利沙坦吸收，不建议与食物同服。

表 3-10-3 钙通道阻滞剂的禁忌症、主要不良反应、注意事项及相互作用

监护要点	CCB
代表药物	拉西地平、非洛地平、硝苯地平、尼卡地平、乐卡地平、贝尼地平、地尔硫草、维拉帕米
适应症	有明显肾功能异常、单纯收缩期高血压、低肾素活性或低交感活性的高血压以及合并动脉粥样硬化的高血压患者。
禁忌症	1. DHP CCB 无绝对禁忌症，相对禁用于快速性心律失常患者； 2. Non-DHP CCB 禁用于二至三度房室传导阻滞患者，相对禁用于心力衰竭患者。
主要不良反应及处理措施	1. DHP CCB： （1）头痛、颜面潮红、踝部水肿：可能因扩张外周血管所致，女性多见，与剂量相关，大多为轻到中度、一过性，继续用药可自行消失，难以耐受者需停药，通常踝部水肿可在与 ACEI/ARB 或小剂量利尿剂联用时减轻或消除； （2）心悸：与药理作用有关，发生率与剂量相关，症状严重者需停药； （3）肝酶增高：常为一过性，多见于用药后 2~3 周，一般不用停药； （4）其他：牙龈增生、嗜睡、便秘、尿频、肌肉疼痛或抽搐等，偶有过敏反应、血象异常，必要时需停药。 2. Non-DHP CCB： （1）二度至三度房室传导阻滞，使用前应询问病史，检查心电图，并在用药 2~6 周内复查； （2）牙龈增生，必要时需停药。

注意事项	<p>1. 短、中效 CCB 会导致反射性交感激活、心率加快及心肌收缩力增强，使血流动力学波动并抵抗其降压作用，故应尽量使用长效制剂；</p> <p>2. Non-DHP CCB 具有明显负性肌力作用，应避免用于左室收缩功能不全患者，因明显负性传导作用，合并心脏房室传导功能障碍或病态窦房结综合征的患者应慎用；</p> <p>3. 严重肝功能不全患者应慎用。</p>
主要药物相互作用	<p>1. 大多数 DHP CCB 包括硝苯地平、拉西地平、非洛地平、尼卡地平、乐卡地平、贝尼地平、西尼地平等均为 CYP3A4 底物，而氨氯地平为 CYP3A 弱抑制剂，Non-DHP CCB 维拉帕米、地尔硫草既经 CYP3A4 酶代谢又是该酶抑制剂，因此，影响 CYP3A4 酶或通过其代谢的药物都有可能与 CCB 产生相互作用：</p> <p>（1）CYP3A4 抑制剂如西咪替丁、咪唑类抗真菌药（酮康唑、氟康唑、伊曲康唑）、大环内酯类（红霉素、克拉霉素、罗红霉素）、HIV 蛋白酶抑制剂等，可增加 CCB 血药浓度，增加降压效果，必要时需适当减量；</p> <p>（2）CYP3A4 诱导剂如利福平、卡马西平、苯巴比妥等，可加快 CCB 代谢，降低降压效果，合用时应加强血压监测，必要时适当增加剂量；</p> <p>（3）维拉帕米、地尔硫草、氨氯地平等通过抑制 CYP3A4 酶，能够增加洛伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀等生物利用度，增加肌病与横纹肌溶解风险，联用时应监测肝功能及肌酸激酶；还可升高免疫抑制剂环孢素、他克莫司等血药浓度，建议加强监测频率，必要时适当调整剂量；</p> <p>（4）维拉帕米、地尔硫草可抑制地高辛经肾排泄，合用时需加强地高辛浓度监测，必要时适当减量；</p> <p>2. Non-DHP CCB 与 <math>\beta</math> 受体阻滞剂、胺碘酮联用时，可诱发或加重缓慢性心律失常和心功能不全，应尽量避免合用。</p>
食物影响	<p>1. 非洛地平生物利用度受饮食影响，高脂餐或碳水化合物饮食可增加其峰浓度，应尽量避免同服；</p> <p>2. 高脂餐可增加乐卡地平生物利用度，建议餐前 15 分钟服用；</p> <p>3. 地尔硫草普通片口服吸收受食物影响，故建议餐前或睡前服用；</p> <p>4. 维拉帕米最好在餐中或餐后尽快服用。</p> <p>5. 葡萄柚汁可抑制 CYP 3A4 酶，导致 CCB 浓度升高，应尽量避免合用。</p>

表 3-10-4  $\beta$  受体阻滞剂的禁忌症、主要不良反应、注意事项及相互作用

监护要点	$\beta$ 受体阻滞剂
代表药物	普萘洛尔、美托洛尔、比索洛尔、阿替洛尔、阿罗洛尔、卡维地洛
适应症	适用于伴发慢性心衰、快速型心律失常、冠心病、急性心梗后的腹膜透析患者
禁忌症	支气管痉挛性哮喘、显著窦性心动过缓（<45 次/分）、II-III 度房室传导阻滞、病窦综合征、严重不稳定心衰
主要不良反应及处理措施	肢体冷感、疲乏、胃肠不适、气道阻力增加、严重心动过缓、房室传导阻滞。
注意事项	可能掩盖甲亢和低血糖的表现。 长期使用者撤药时需逐渐递减剂量，至少需 3 天，一般为 2 周。

主要药物相互作用	与利血平、甲基多巴、可乐定同用可加重心动过缓 <sup>[7]</sup> 。与钙通道阻滞剂同用时，特别是静脉给予维拉帕米，会抑制心肌和房室传导，尤其对严重心脏病、心衰或新近心肌梗死者 <sup>[7]</sup> 。
食物影响	建议餐时服，因为食物可延缓其肝内代谢，提高生物利用度。

表 3-10-5  $\alpha_1$  受体阻滞剂的禁忌症、主要不良反应、注意事项及相互作用

监护要点	$\alpha_1$ 受体阻滞剂
代表药物	哌唑嗪、特拉唑嗪、多沙唑嗪
适应症	适用于高血压伴前列腺增生，肾性高血压和难治性高血压患者。
禁忌症	体位性低血压患者。
主要不良反应及处理措施	首次服药后 30min~2h 易出现直立性低血压，甚至晕厥。与剂量相关，失水、低钠及运动后、老年人更易发生。
注意事项	从低剂量开始给药，每 2 周按需渐次增量。初次用药及每次增量后的第一剂宜睡前服。避免快速起立，注意测量坐/立位血压。建议使用缓控释剂型。
主要药物相互作用	若与钙通道阻滞剂、其他降压药、利尿药同用，心率可能加快，剂量应适当减少 <sup>[7]</sup> 。
食物影响	为避免直立性低血压反应，建议睡前服，与进食无关。

表 3-10-6 袢利尿剂的禁忌症、主要不良反应、注意事项及相互作用

监护要点	袢利尿剂
代表药物	呋塞米、托拉塞米
适应症	对于每日尿量 >100ml 的腹膜透析患者，应在首选 ACEI 或 ARB 降压后，加用袢利尿剂减轻水钠潴留。
禁忌症	无尿者、妊娠期患者
主要不良反应及处理措施	低血容量、低钾血症、血糖和尿酸水平升高。随着剂量增大，可逆性耳聋的风险增加。
注意事项	应在用药开始的几周内监测体重和电解质水平。
主要药物相互作用	与非甾体抗炎药合用会增加肾毒性 <sup>[7]</sup> 。
食物影响	建议晨服，因为进食能减慢其吸收。

表 3-10-7 醛固酮受体拮抗剂的禁忌症、主要不良反应、注意事项及相互作用

监护要点	醛固酮受体拮抗剂
代表药物	螺内酯
适应症	对难治性高血压、合并心衰或用袢利尿剂的患者，建议联用螺内酯。
禁忌症	高血钾患者 (>5.5mmol/L)、无尿者、妊娠期患者
主要不良反应及处理措施	高钾血症、胃肠道反应，长期使用可导致男性乳房发育。
注意事项	肾功能损害者更易发生高钾血症，应加强监测电解质水平。
主要药物相互作用	与含钾药及 ACEI 合用易发生高血钾。 与非甾体抗炎药合用会增加肾毒性 <sup>[7]</sup> 。
食物影响	建议餐时或餐后服，以减少胃肠道反应，并提高生物利用度。

## 二、维持性腹膜透析患者对血压控制认识重要性的宣教

由于维持性腹膜透析患者多数存在血脂异常、糖尿病等多种心血管疾病危险因素，应向患者充分告知控制血压对减少心血管疾病事件的重要作用<sup>[8]</sup>。

1. 提倡戒烟限酒，减少心血管疾病危险因素<sup>[9]</sup>。

2. 尽量避免或慎用升压药物，如糖皮质激素、甘草、麻黄碱等拟肾上腺素类药物，如解热镇痛药和含有麻黄碱的感冒药、治疗鼻炎、咳嗽的药物。

3. 强调血压管理的长期性，早晚各一次自测血压（晨起服药前和晚上临睡前），每次测量3遍，计算最接近的2次血压的平均值并记录，具体见表3-11。

## 三、维持性腹膜透析患者使用降压药物的随访与依从性评估

### 1. 降压药物初始治疗阶段

药物不良反应是患者中断治疗、依从性不佳的重要原因。调整或采用新的降压方案时，在2-4周内应通过电话随访或根据随诊情况，评估降压效果，并监护各类降压药物的不良反应，如表3-10所述。

约有10%维持性腹膜透析患者在治疗中会出现低血压，应告知患者监测血压的重要性，如有头晕、黑矇等不适应及时就医。

### 2. 对长期使用降压药物的维持性腹膜透析患者

长期使用降压药物的维持性腹膜透析患者，应定期评估营养和容量情况。维持性腹膜透析患者通常需要使用多种治疗药物，可利用患者在腹透中心复诊或门诊取药的时机，采用问卷调查等方式，评估患者服药及血压监测的依从性，对依从性不佳的患者应再次强化教育，并建议设置备忘录、闹钟或通过为患者设计用药时间表，制作单格药盒等手段提高依从性。

## 四、容量管理

容量超负荷是腹膜透析患者对水盐摄入控制不够所致，是发生肾性高血压及左心室肥厚的主要因素，也是导致其残余肾功能恶化及死亡的因素之一<sup>[10]</sup>。加强维持性腹膜透析患者的容量管理，严格控制其水钠摄入，保持容量平衡是控制血压的重要内容<sup>[11]</sup>。具体如下：

1. 指导严格的水钠摄入，每日液体的总量为前一日总尿量+前1日超滤量+500ml，摄盐量为2-3g。要求患者每天测量和记录血压、体重、尿量和超滤量，正确估算摄入食物的含水量与含钠量，并应反复强调控制水钠的重要性，告知饮食上应避免食用含钠高的食物，如腌制品、火腿、罐装食品等，告知其可通过含服冰块，嚼口香糖等方法缓解口干等技巧，增加控制水钠的依从性。

2. 指导患者观察容量失衡的表现，监测血压和体重情况，如果患者近期体重增加，血压升高，伴胸闷、水肿、头昏、头痛、夜间不能平卧等，表明患者可能有容量超负荷情况，应避免食用牛奶、粥、汤等食物。

3. 设立维持性腹膜透析患者容量追踪记录表, 内容包括患者每次复诊的血压、尿量、体重、超滤量、水肿情况。要求患者每月复诊 1 次, 根据上述记录指标有针对性地提出指导建议, 具体见表 3-11。

表 3-11 维持性腹膜透析患者家庭监测量表

日期	星期	血压 (mmHg)		体重 (Kg)	24 小时液 体总量	24 小时 尿量	24 小 时超 滤量	水肿情况
		早 (晨起服药前)	晚 (临睡前)	晨起 测量	ml	ml	ml	眼睑、下 肢、全身
年月日	周一							
年月日	周二							
年月日	周三							
年月日	周四							
年月日	周五							
年月日	周六							
年月日	周日							

陈 孝 陈 杰 闫佳佳 (中山大学附属第一医院)  
王 妍 朱 斌 (佛山市第一人民医院)

参考文献及相关指南:

[1] 《中国高血压防治指南 (2018年修订版)》.北京: 人民卫生出版社, 2018.

[2] 马珂, 卢晓阳, 陈红梅.维持性腹膜透析患者的药学监护. 杭州[M]: 浙江大学出版社, 2017.

[3] OrtegaLM, Materson B J. Hypertension in peritoneal dialysis patients: epidemiology, pathogenesis, and treatment[J]. Journal of the American Society of Hypertension Jash, 2011. 5(3): 128-136.

[4] Assessment and Management of Hypertension among Patients on Peritoneal Dialysis[J]. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2019, 14(1): 1-9

[5] Agarwal R, Peixoto A J, Santos S F ,et al.Out-of-office blood pressure monitoring in chronic kidney disease[J].Blood Pressure Monitoring.2009,14(1): 2-11.

[6] 孙宁玲, 霍勇, 王继光等.难治性高血压诊断治疗中国专家共识[J].中华高血压杂志.2013.21(4):321-326

[7] 陈新谦, 金有豫, 汤光.新编药理学 (第17版) .北京: 人民卫生出版社, 2011.

[8] Levin N W, KotankoP, Eckardt K U.et al. Blood pressure in chronic kidney disease stage 5D-report from a Kidney Disease: Improving global outcomes controversies conference[J].Kidney international,2010,77(4):273-284

[9] Krediet R T, BalafaO. Cardiovascular risk in the peritoneal dialysis patient[J].Nature Reviews Nephrology.2010.6(8):451-460

[10] Krediet R T. BalafaO.Cardiovascular risk in the peritoneal dialysis patient [J]. Nature

Reviews Nephrology. 2010,6(8):451-460.

- [11] 张靖, 张爱华, 梁素忍等.容量负荷与慢性肾脏病患者合并高血压的相关性[J].中华高血压杂志, 2010, (9): 850-854

## 第四章 维持性腹膜透析患者的血糖管理

### 第一节 糖尿病诊断与评估

#### 一、定义与诊断标准

1. 定义：是一组常见的以葡萄糖和脂肪代谢紊乱、血浆葡萄糖水平增高为特征的代谢内分泌疾病。其基本生理病理为绝对或相对胰岛素分泌不足及胰岛素敏感性下降和胰高血糖素活性增高所引起的代谢紊乱。

#### 2. 诊断标准：

目前国际通用的糖尿病诊断标准是WHO（1999年）标准，如表4-1所述。

表4-1 糖尿病的诊断标准（WHO 1999）

诊断标准	静脉血浆葡萄糖（mmol/L）
（1）典型糖尿病症状（烦渴多饮、多尿、多食、不明原因的体重下降）加上随机血糖或加上	≥11.1
（2）空腹血糖或加上	≥7.0
（3）葡萄糖负荷后 2h 血糖无典型糖尿病症状者，需改日复查确认	≥11.1

注：空腹状态指至少 8h 没有进食热量；随机血糖指不考虑上次用餐时间，一天中任意时间的血糖，不能用来诊断空腹血糖异常或糖耐量异常。

#### 二、评估指标及评估频率

#### 1. 血糖监测：

目前临床上血糖监测方法包括利用血糖仪进行的毛细血管血糖监测、持续葡萄糖监测（CGM）、糖化血红蛋白（HbA1c）和糖化血清白蛋白（GA）的检测等。其中毛细血管血糖监测包括患者自我血糖监测（SMBG）及在医院内进行的床边快速血糖检测。患者进行 SMBG 是血糖监测的基本形式，HbA1c 是反映长期血糖控制水平的金标准。

**SMBG：**根据《中国血糖监测临床应用指南》（2015年版），SMBG 的频率和时间要根据患者病情的实际需要来决定，可选择一天中不同的时间点，包括餐前、餐后2h、睡前及夜间（一般为凌晨2-3时）<sup>[1]</sup>。中华医学会糖尿病学分会对SMBG监测频率的建议见表4-2。

表4-2 SMBG监测频率的建议

治疗方案	HbA1c 未达标（或治疗开始时）	HbA1c 已达标
胰岛素治疗	≥5 次/天	2-4 次/天
非胰岛素治疗	每周 3 天，5-7 次/天	每周 3 天，2 次/天



**HbA1c:** HbA1c 是反映既往2-3个月平均血糖水平的指标，是评估长期血糖控制状况的金标准，也是临床决定是否需要调整治疗的重要依据。《中国2型糖尿病防治指南（2017年版）》建议，在糖尿病治疗之初应至少每3个月检测一次HbA1c，一旦达到治疗目标可6个月检测一次<sup>[2]</sup>。

需注意的是，HbA1c 测定值易受多种因素的影响，如铁、维生素B<sub>12</sub>、维生素C、维生素E、慢性肝脏或肾脏疾病等。当HbA1c 测定值不可靠时，其他长期血糖控制测定指标（如糖化血清白蛋白、果糖胺）也可用于疾病的评估。但由于相关证据较少，尚不推荐糖化血清白蛋白取代HbA1c及目标值。

## 2. 血酮监测

根据《中国糖尿病血酮监测专家共识》，糖尿病患者存在以下情况时应检测酮体：胰岛素治疗不当；血糖控制不佳；重症感染；严重应激；使用某些药物如糖皮质激素、苯乙双胍等；饥饿等<sup>[3]</sup>。

糖尿病酮症或酮症酸中毒是糖尿病患者最常见的急性并发症，在治疗过程中监测血酮水平可评估治疗的有效性。

## 三、糖尿病与维持性腹膜透析相关的流行病学及特性等

糖尿病与慢性肾脏病（CKD）之间关系密切，糖尿病久病者常伴发微血管病变，累及肾脏，是导致CKD的主要病因之一。不同国家的流行病学调查结果显示，糖尿病患者CKD的患病率为27.1%~83.6%。国外研究资料显示，糖尿病患者发展为终末期肾病（end-stage renal disease, ESRD）的发生率约为10/1000人年，合并大量白蛋白尿者ESRD的发生率接近60/1000人年<sup>[4]</sup>。而CKD患者也有很大比例合并糖尿病，中国CKD患者的多中心前瞻性队列研究提示，18.1%的CKD患者合并糖尿病。在腹膜透析合并糖尿病的患者中，肾功能损害的病因大致分为两类：一是糖尿病肾病，约占60%；二是糖尿病合并其他肾病，如合并缺血性肾病或免疫性肾病，约占40%。因此，糖尿病和CKD的并存已成为我国糖尿病研究和治疗领域面临的重大问题。

## 第二节 高血糖的药物治疗

糖尿病腹膜透析患者的高血糖药物治疗可选择胰岛素制剂或（和）口服降糖药。

### 一、高血糖治疗的目标

《中国成人住院患者高血糖管理目标专家共识》指出，特殊人群（含肝肾功能不全）血糖控制为宽松目标，空腹血糖8-10mmol/L，餐后血糖10-12mmol/L，最高可达13.9mmol/L，腹膜透析人群可参考此标准。对于糖尿病腹膜透析患者的血糖控制，一般遵循以下三个原则：在整个换液过程中维持血糖在目标值；控制餐后血糖；避免低血糖反应<sup>[5]</sup>。

《中国成人 2 型糖尿病 HbA1c 控制目标的专家共识》建议对 2 型糖尿病合并中重度 CKD 患者的 HbA1c 可适当放宽控制在 7.0%-9.0%<sup>[6]</sup>。

## 二、高血糖治疗的药物选择、特点及剂量调整

### 1. 胰岛素制剂

胰岛素制剂是糖尿病腹膜透析患者高血糖治疗的首选药物。目前临床应用较多的胰岛素制剂包括人胰岛素和胰岛素类似物。其中，人胰岛素具有免疫原性低、长期使用安全可靠、效价比高等优点，在临床中应用最广泛。胰岛素类似物通过改变人胰岛素结构从而改变其药代动力学特性，可分为超短效胰岛素类似物和长效胰岛素类似物，因作用时间不同，胰岛素类似物有其各自特点，但使用和剂量调整原则与人胰岛素基本相同<sup>[7]</sup>。各类胰岛素制剂的作用特点见表 4-3。

表4-3 胰岛素制剂的作用特点

作用类型	药物名称	起效时间(min)	达峰时间(h)	持续作用时间(h)
超短效	门冬胰岛素	10-20	1-3	3-5
	赖脯胰岛素	15-20	0.5-1	2-5
短效	常规胰岛素	30-60	2-4	5-8
中效	低精蛋白锌胰岛素	120-240	8-12	18-24
长效	精蛋白锌胰岛素	180-240	12-24	24-36
超长效	甘精胰岛素	120-180	无峰	22
	地特胰岛素	180-240	6-8	24
预混胰岛素	门冬胰岛素 30	10-20	1-4	24
	门冬胰岛素 50	10-20	1-4	14-24
	赖脯胰岛素 25	15	0.5-1.17	16-24
	赖脯胰岛素 50	15	0.5-1.17	16-24

肾功能不全和终末期肾病时肾脏对胰岛素的降解明显减少，同时胰岛素排出速率下降，胰岛素可能在体内蓄积，应根据血糖及时减少和调整胰岛素的用量，使血糖维持在适当的范围内。胰岛素应优先选择短效、速效剂型，也可选择中效或预混剂型<sup>[8]</sup>。

### 2. 口服降糖药

口服降糖药种类繁多，各类药物的药代动力学差异显著。目前有关口服降糖药在糖尿病腹膜透析患者中应用的研究资料较少，根据《2型糖尿病合并慢性肾脏病患者口服降糖药治疗中国专家共识》（2019年更新版），对于重度肾功能不全患者，应用罗格列酮、吡格列酮、瑞格列奈、那格列奈、利格列汀无需调整剂量，而西格列汀、维格列汀、沙格列汀、阿格列汀则需减量使用<sup>[7]</sup>。大部分口服降糖药的药品说明书无腹膜透析患者的应用信息，仅西格列

汀明确说明可减量（25mg/d）用于腹膜透析患者，而达格列净、卡格列净、恩格列净均为透析患者禁用。各类口服降糖药的作用特点见表4-4<sup>[9-11]</sup>。

表4-4 口服降糖药的作用特点

药物种类	药物名称	剂量范围 (mg/d)	服药 次数 (次/d)	服药时间	达峰 时间 (h)	持续作 用时间 (h)	肾排 泄率 (%)	肾功能不全时应用
磺酰脲类	格列本脲	2.5-15	1-2	餐前	2-5	16-24	50	GFR<60 禁用
	格列喹酮	15-180	1-3	餐前 30 分钟	2-3	8	5	GFR<15 禁用
	格列美脲	1-6	1	早餐前不久或早 餐中	2-3	24	60	GFR<45 禁用
	格列吡嗪	2.5-20	1-3	餐前 30 分钟	1-2	>10	100	GFR<30 禁用
	格列吡嗪 <sup>(控)</sup>	5-20	1	早餐中	6-12	24	100	GFR<30 禁用
	格列齐特	40-240	2	早晚两餐前	3-4	10-20	60-70	GFR<30 禁用
	格列齐特 <sup>(缓)</sup>	30-120	1	早餐中	6-12	24	60-70	GFR<30 禁用
双胍类	二甲双胍	500-2000	2-3	餐中	2.5	5-6	90	GFR<45 禁用
	二甲双胍 <sup>(缓)</sup>	500-2000	1-2	餐时或餐后	4	24	90	GFR<45 禁用
α-糖苷酶 抑制剂	阿卡波糖	75-300	3	餐前或与第一口 主食同服			35	GFR<25 禁用
	伏格列波糖	0.6-0.9	3	餐前			5	GFR<25 禁用
噻唑烷二 酮类	罗格列酮	4-8	1-2	空腹或餐时	1	24	64	无需调整剂量
	吡格列酮	15-45	1	服药与进食无关	2	24	15-30	无需调整剂量
格列奈类	瑞格列奈	1-16	2-4	餐前 30 分钟内	0.5-1	4-6	8	无需调整剂量
	那格列奈	180-360	3	餐前 15 分钟	1	1.3	83	无需调整剂量
DPP-4 抑制剂	西格列汀	100	1	餐时或非餐时	1-4	24	87	GFR<50 需减量
	维格列汀	100	2	餐时或非餐时	1.7	24	85	GFR<50 需减量
	沙格列汀	5	1	服药与进食无关	2	24	75	GFR<45 需减量
	利格列汀	5	1	餐时或非餐时	1.5		5	无需调整剂量
	阿格列汀	25	1	餐时或非餐时	1-2		76	GFR<60 需减量
SGLT-2 抑制剂	达格列净	5-10	1	晨服，不受进食 限制	2		75	GFR<30 禁用，透析 患者禁用
	卡格列净	100-300	1	第一餐前	1-2		33	GFR<30 禁用，透析 患者禁用
	恩格列净	10-25	1	空腹或进食后	1.5		54	GFR<30 禁用，透析 患者禁用

### 三、高血糖治疗的药学监护要点

#### 1. 血糖达标情况

通过监测血糖、HbA1c评估患者的血糖达标情况。

SMBG是最基本的评价血糖控制水平的方法，反映实时血糖水平。监测空腹和餐前血糖

有利于发现低血糖；监测三餐后2h血糖能较好地反映进食及降糖药物是否合适；监测睡前血糖可指导加餐，防止夜间低血糖；监测凌晨2-3时的血糖有助于发现夜间低血糖，明确空腹高血糖的原因。

HbA1c达标既是糖尿病患者的血糖控制目标，又是评价血糖管理治疗方案的有效指标。如HbA1c未达标但有所改善，患者都将获益。

## 2. 高血糖治疗药物的禁忌症

(1) 胰岛素制剂：低血糖症患者禁用。

(2) 磺酰脲类：

下列情况禁用：妊娠期妇女；已明确诊断的1型糖尿病患者；2型糖尿病患者伴有酮症酸中毒、高血糖高渗性昏迷、严重烧伤、感染、外伤和重大手术等紧急情况；肝、肾功能不全者；对磺胺类药过敏者；白细胞减少的患者<sup>[12]</sup>。

(3) 双胍类：

下列情况禁用：妊娠期妇女及哺乳期妇女；2型糖尿病伴有酮症酸中毒、肝、肾功能不全（ $eGFR < 45 \text{ml/min/1.73m}^2$ ）、肺功能不全、心力衰竭、呼吸功能衰竭、急性心肌梗死、严重感染和外伤、重大手术以及临床有低血压和缺氧情况；酗酒者，过度饮酒者、脱水、痢疾、营养不良者；糖尿病合并严重的慢性并发症（如糖尿病肾病、糖尿病眼底病变）；静脉肾盂造影或动脉造影前；严重心、肺病患者；维生素B<sub>12</sub>、叶酸和铁缺乏的患者；全身情况较差的患者（如营养不良、脱水）<sup>[12]</sup>。

(4)  $\alpha$ -糖苷酶抑制剂：

阿卡波糖：下列情况禁用：有明显消化和吸收障碍的慢性胃肠功能紊乱患者；患有由于肠胀气而可能恶化的疾病（如Roemheld综合症、严重的疝、肠梗阻和肠溃疡）的患者；肾功能损害（ $eGFR < 25 \text{ml/min/1.73m}^2$ ）的患者。

伏格列波糖：下列情况禁用：严重酮症、糖尿病昏迷或昏迷前的患者，严重感染、手术前后、严重创伤的患者。

(5) 噻唑烷二酮类：

罗格列酮：下列情况禁用：有心衰病史或有心衰危险因素的患者；骨质疏松症或发生过非外伤性骨折病史的患者；严重血脂紊乱的患者；儿童、妊娠期妇女及哺乳期妇女。

吡格列酮：下列情况禁用：现有或既往有膀胱癌病史的患者或存在不明原因的肉眼血尿的患者；妊娠期妇女及哺乳期妇女。

(6) 格列奈类：

下列情况禁用：妊娠期妇女；已明确诊断的1型糖尿病患者；2型糖尿病患者伴有酮症酸中毒、高血糖高渗性昏迷、严重烧伤、感染、外伤和重大手术等紧急情况；肝功能不全者；白细胞减少的患者。

(7) DPP-4抑制剂：

下列情况禁用：1型糖尿病患者或糖尿病酮症酸中毒者；既往暴露后有严重超敏反应史的患者。

### 3. 高血糖治疗药物的主要不良反应及处理措施

#### (1) 胰岛素制剂：

低血糖反应：与胰岛素剂量偏大和（或）与饮食不匹配有关。轻度低血糖者可口服葡萄糖、进食糕点或糖水；如患者失去知觉，应肌内、皮下或静脉注射胰高血糖素，神志清醒后，口服含糖物质。对胰高血糖素无反应者，须静脉注射葡萄糖注射液。

水肿：在胰岛素治疗初期可因钠潴留作用而发生轻度水肿，可自行缓解无需停药。

视物模糊：为晶体屈光改变引起，常于数周内自然恢复。

过敏反应：主要由IgE引起，可表现为局部性或全身性，以局部性过敏反应多见，表现为注射部位出现红斑、丘疹、硬结，多在注射后几小时或数天发生。对人胰岛素过敏者可试用胰岛素类似物。脱敏疗法在多种情况下均有效。偶见过敏性休克可用肾上腺素抢救。

脂肪营养不良：注射部位呈皮下脂肪萎缩或增生，停止在该部位注射后可缓慢自然恢复，应经常更换注射部位以防其发生。

#### (2) 磺酰脲类：

低血糖反应：诱因常为进餐延迟、剧烈体力活动、药物剂量过大、合用某些可增加低血糖发生的药物。

胃肠道反应：轻度恶心、呕吐、上腹灼热感、食欲缺乏、腹泻、口中金属味等，症状程度与剂量有关。

体重增加：部分患者可出现体重增加。

#### (3) 双胍类：以二甲双胍为例。

胃肠道反应：表现为食欲不振、恶心、呕吐、腹泻、胃痛、口中金属味等，大多数胃肠道反应是轻微的，通常用药数天后可耐受。

血液系统：可减少维生素B<sub>12</sub>的吸收，但极少引起贫血。

乳酸酸中毒：罕见，表现为呕吐、腹痛、过度换气、精神障碍等。

#### (4) $\alpha$ -糖苷酶抑制剂：

胃肠道反应：常见腹胀和肠鸣音亢进，排气增多。

肝功能异常：表现为肝酶水平升高，但少见。

#### (5) 噻唑烷二酮类：

心血管系统：有导致或加重心力衰竭的风险。

钠潴留导致轻至中度水肿及轻度贫血，65岁以上老年患者较为多见。

骨折：可减少骨密度并增加骨折风险，特别是老年女性患者。

#### (6) 格列奈类：

低血糖反应：一般较轻微，在进食糖类后可纠正。

胃肠道反应：表现为腹痛、腹泻、恶心、呕吐和便秘，通常较轻微。

肝功能异常：轻度和暂时性的肝酶指标升高。

#### (7) DPP-4抑制剂：

主要不良反应有鼻咽炎、头痛、上呼吸道感染、低血糖等，低血糖的发生率比磺脲类药物低。

### 4. 高血糖治疗药物的主要相互作用

#### (1) 胰岛素：

胰岛素与口服降糖药联用或不同种类的口服降糖药联用，可能增加低血糖的风险，故应考虑适当减少用药量。

胰岛素与糖皮质激素联用，因糖皮质激素可升高血糖水平，应调整胰岛素剂量；尤其是撤去糖皮质激素时要注意胰岛素用量，以免低血糖。

(2) 磺酰脲类与下列药物合用，可增加低血糖的发生：比如别嘌醇抑制磺酰脲类由尿中排泄；H<sub>2</sub>受体拮抗药、氯霉素、咪康唑等延缓磺酰脲类的代谢。

(3) 二甲双胍可加强华法林等抗凝药的抗凝血作用，导致出血倾向；西咪替丁可增加二甲双胍的生物利用度，减少肾脏清除率，二者合用时应减少二甲双胍的剂量。

#### (4) $\alpha$ -糖苷酶抑制剂：

服用阿卡波糖期间，避免同时服用考来酰胺、肠道吸附剂和消化酶类制剂，以免影响阿卡波糖的疗效。

合用下列药物可增强伏格列波糖的降血糖作用： $\beta$ -受体阻滞剂、水杨酸制剂、单胺氧化酶抑制剂、氯贝特类高脂血症治疗剂、华法林等；合用下列药物可降低伏格列波糖的降血糖作用：肾上腺素、肾上腺素皮质激素、甲状腺激素等。

该类物质延缓蔗糖分解为果糖和葡萄糖，当与其它降糖药联合应用而发生低血糖时，饮用糖水或进食效果差，应使用葡萄糖纠正低血糖反应。

#### (5) 噻唑烷二酮类：

合用CYP2C8抑制剂（如吉非贝齐），可能升高本药的血液浓度，增加低血糖风险，故合用时需减少本药剂量。

同时服用吡格列酮和避孕药，避孕药的血浆浓度会降低30%左右，可能会使避孕药失效。

#### (6) 格列奈类：

下列药物可增强本品的降血糖作用：单胺氧化酶抑制剂、非选择性 $\beta$ -受体阻滞剂、非甾体抗炎药、水杨酸盐等；下列药物可减弱本品的降血糖作用：噻嗪类利尿药、肾上腺皮质激素、甲状腺激素、拟交感神经药等。

瑞格列奈主要由CYP3A4酶系代谢，故CYP3A4抑制剂如酮康唑、伊曲康唑、红霉素、氟康唑可升高本品血液浓度；而CYP3A4诱导药如利福平或苯妥英钠可降低本品血液浓度。上述两类药物不宜与瑞格列奈合用。

#### (7) DPP-4抑制剂：

沙格列汀主要由CYP3A4/5酶系代谢，与CYP3A4/5强效抑制剂（如酮康唑、克拉霉素、

伊曲康唑、阿扎那韦、奈非那韦、茚地那韦等)合用时,应将本品的剂量限制为2.5mg/天。

## 5. 高血糖药物治疗的注意事项

高血糖药物治疗应注意避免低血糖的发生。对于糖尿病腹膜透析患者,无论是胰岛素制剂还是口服降糖药,药物的排泄减慢,导致药物在体内蓄积,容易发生低血糖。 $\beta$ -受体阻滞剂可能掩盖低血糖症状,若患者合并使用 $\beta$ -受体阻滞剂更应密切监测血糖。

胰岛素的储存要求:未开瓶使用的胰岛素应在2-8℃条件下冷藏密闭避光保存,不可冰冻;已开瓶使用的胰岛素注射液可在室温(最高25℃)保存最长4-6周,避免光照和受热。

王 燕 彭晓青 唐 榕(广州市第一人民医院)

## 参考文献:

- [1] 中华医学会糖尿病学分会.中国血糖监测临床应用指南(2015年版)[J].中华糖尿病杂志, 2015, 7(10): 603-613.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J].中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [3] 中华医学会内分泌学分会.中国糖尿病血酮监测专家共识[J].中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(3): 177-183.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组.中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J].中华糖尿病杂志, 2019, 11(1): 15-28.
- [5] 中华医学会内分泌学分会.中国成人住院患者高血糖管理目标专家共识[J].中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(3): 189-195.
- [6] 中华医学会内分泌学分会.中国成人2型糖尿病HbA1c控制目标的专家共识[J].中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(5): 371-374.
- [7] 中华医学会内分泌学分会.成人2型糖尿病胰岛素临床应用中国专家共识[J].药品评价, 2012, 9(1): 42-44.
- [8] 马珂,卢晓阳,陈红梅.腹膜透析患者的药学监护[M].杭州:浙江大学出版社, 2017.
- [9] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会.2型糖尿病合并慢性肾脏病患者口服降糖药治疗中国专家共识(2019年更新版)[J].中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(6): 447-454.
- [10] 中华医学会内分泌学分会.中国成人2型糖尿病胰岛素促泌剂应用的专家共识[J].实用糖尿病杂志, 2012, 8(4): 26-30.
- [11] Binayak Sinha, KK Gangopadhyay, DC Sharma, et al. Consensus Statement on Dose Modifications of Anti Diabetic Agents used in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease[J]. Supplement to Journal of The Association of Physicians of India, 2016, 10: 27-34.
- [12] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学(第17版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011.

## 第五章 维持性腹膜透析患者的血脂管理

### 第一节 腹膜透析患者血脂异常的表现和机制

心血管疾病（Cardiovascular disease, CVD）在腹膜透析患者中非常普遍，研究已证实心血管疾病的高发生率与血脂代谢紊乱密切相关。腹膜透析患者脂代谢异常大都表现为高 TG、高 Lp（a）、高 LDL-C、及低 HDL-C<sup>[1]</sup>。其脂代谢异常可能与腹膜透析治疗本身对脂蛋白代谢的影响有关。经腹腔大量吸收葡萄糖可以导致脂蛋白合成的增加,进而表现为血脂升高<sup>[2]</sup>。除白蛋白外,经腹腔还可以丢失部分载脂蛋白和 HDL,也可能包括一些脂蛋白代谢的调节物质,进而促进脂质代谢异常。此外,腹膜透析患者的微炎症状态亦是导致脂质代谢紊乱的重要因素<sup>[3]</sup>。

### 第二节 腹膜透析患者调脂药物治疗指征

很多研究显示,透析患者的胆固醇水平与 CVD 死亡危险呈负相关,这被称为透析患者的“逆向流行病学现象”,这与透析患者营养不良与炎症状态有关<sup>[4]</sup>。3~5 期 CKD 存在 CVD 高危或极高危的患者应考虑开始调脂治疗,对于已经开始透析但没有动脉粥样硬化性 CVD 的患者,不建议启动他汀类药物治疗,而对于在透析开始时已经使用他汀类药物、依折麦布或他汀类药物/依折麦布联合治疗的患者,特别合并有 CVD 的患者,应当继续用药。伴高甘油三酯血症的成人 CKD 患者(包括长期透析治疗和肾移植的患者),建议改善生活方式<sup>[5,6]</sup>。

### 第三节 血脂目标值和监测

重度 CKD、CKD 合并高血压或糖尿病者为心血管疾病极高危人群, LDL-C 应 < 1.8mmol/L, 非-HDL-C < 2.6mmol/L。但对腹膜透析患者需仔细评估降胆固醇治疗的风险和获益,建议药物选择和 LDL-C 目标个体化<sup>[7]</sup>。

在开始接受降脂药物治疗之前,至少应检测 2 次血脂,间隔 1~12 周。在降脂治疗开始后 (8±4) 周检一次血脂,调整治疗后 (8±4) 周检测一次直至达到目标范围之内。如果患者血脂达到目标,每年检测一次<sup>[6]</sup>。

### 第四节 调脂药物的特点

临床上可供选用的调脂药物大体上可分为两大类: (1) 主要降低胆固醇的药物: 包括他汀类、胆固醇吸收抑制剂(依折麦布)、普罗布考、胆酸螯合剂等。(2) 主要降低 TG 的药物: 贝特类、烟酸类和高纯度鱼油制剂。其中部分调脂药物既能降低胆固醇,又能降低 TG。

他汀类药物是血脂异常药物治疗的基石,能够抑制胆固醇合成限速酶 HMG-CoA 还原



酶，减少胆固醇合成。研究结果显示，轻、中度肾功能损害患者应用他汀类药物的获益是肯定的，但他汀类药物对慢性肾病终末期进行透析治疗患者心血管事件的预防作用尚有争议<sup>[8]</sup>。不可忽视的是，他汀具有导致肝功能异常、肌肉损伤的风险。CKD 患者是他汀类引起肌病的高危人群，尤其是在严重肾功能不全患者，并且发病风险与他汀剂量密切相关，故应避免大剂量应用。中等强度他汀治疗 LDL-C 不能达标时，推荐联合应用依折麦布。

依折麦布能有效抑制肠道内胆固醇的吸收。单药使用可使 LDL-C 水平降低约 20%，与他汀类药物联合应用可使 LDL-C 水平进一步降低约 15%。研究显示依折麦布和辛伐他汀联合治疗对改善 CKD 患者的心血管疾病预后具有良好作用，但对透析患者的亚组分析尚未观察到类似优势<sup>[9]</sup>。

贝特类通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  和激活脂蛋白脂酶而降低血清 TG 水平和升高 HDL-C 水平。常用的贝特类药物有：非诺贝特、吉非贝齐、苯扎贝特。常见不良反应与他汀类药物类似，包括肝脏、肌肉和肾毒性等。对于透析患者使用贝特类药物的安全性和有效性，目前尚无有力的观察研究证实。因贝特类药物主要经肾脏代谢，限制了其在腹膜透析患者中的应用。

烟酸属于 B 族维生素，能够通过抑制脂肪组织中激素敏感脂酶活性、减少游离脂肪酸进入肝脏以及降低 VLDL 分泌等多种途径而发挥降低 TC、LDL-C、TG 以及升高 HDL-C 的作用。近来研究发现，烟酸能够抑制磷的肠道吸收，可能与减少 NaPi-2b(一种位于肠道的钠-磷同向转运体)的表达有关<sup>[10]</sup>。Meta 分析显示，在透析患者中使用烟酸及其衍生物能够降低血清磷并且不降低血清钙水平，然而引起潮红风险增加<sup>[11]</sup>。

## 第五节 腹膜透析患者调脂药物的用法用量

他汀类药物主要经胆汁排泄，非诺贝特主要从尿中排泄，烟酸类约 34%经肾脏排泄，依折麦布主要在肠道和肝脏代谢，约 78%经粪便排出，11%经肾排泄。不同调脂药物的肾脏排泄率、是否被腹膜透析清除及肾功能不全患者用法用量见表 5-1：

表 5-1 调脂药物在肾功能不全患者的用法用量

药物类别	具体药物	肾脏排泄率	是否被腹膜透析清除	The Renal drug handbook (2019) CAPD 用量	肾功能不全患者用法用量 (说明书)
他汀类	阿托伐他汀	2%	否	无需调整剂量	无需调整剂量
	普伐他汀	20%	否	无需调整剂量	有严重肾损害患者慎用
	瑞舒伐他汀	10%	否	慎用，5-10mg/d	轻度和中度肾功能损害患者无需调整剂量，重度肾功能损害(Ccr<30ml/min)患者禁用本品的所有剂量。
	匹伐他汀	2%	否	无数据	血液透析患者，初始给药量为 1mg qd，最大给药量为

					2mg qd。
	洛伐他汀	10%	否	无数据	肾功能不全时，本品剂量应减少 50%。
	辛伐他汀	13%	否	10mg 以上用于 Ccr<10ml/min 患者需谨慎	轻、中度肾功能不全患者不需调整剂量。严重肾功能不全的患者(Ccr<30ml/min)慎用本品。
	氟伐他汀	5%	否	40mg 以上用 Ccr<30ml/min 患者需谨慎	轻至中度肾功能不全的患者不必调整剂量，严重肾功能不全(Cr>260μmol/l， Ccr<30ml/min)患者避免使用本品。
贝特类	非诺贝特	主要从尿中排泄	否	禁用	轻中度肾功能受损患者建议从较小的起始剂量开始使用，然后根据对肾功能和血脂的影响，进行剂量调整。严重肾功能受损患者包括接受透析的患者禁用本品。
胆固醇吸收抑制剂	依折麦布	11%	否	无需调整剂量	无需调整剂量
烟酸类	烟酸	34%	是	常规剂量的 25%	在 ESRD 患者中为避免蓄积需要减量使用

## 第六节 降脂药物的安全性

### 一、他汀类药物

他汀类药物应用风险主要为肝功能损害和肌肉毒性，肌肉毒性包括肌痛、肌炎及横纹肌溶解等。禁用于活动性肝脏疾病，包括原因不明的肝脏天冬氨酸氨基转移酶（AST）和/或丙氨酸氨基转移酶（ALT）持续升高；禁用于妊娠期和哺乳期妇女

1. 肝功能损害：在开始治疗前、开始治疗后或剂量调整后 8~12 周检测一次肝酶，不推荐降脂治疗期间常规监测肝酶。

表 5-2 在使用他汀过程中出现肝酶升高情况及其处理

肝酶异常情况	处理
肝酶增高<正常高值的 3 倍	继续治疗并于 4~6 周后复查。
肝酶增高≥正常高值的 3 倍	停止降脂治疗或减量并在 4~6 周内复查肝酶。如果 ALT 降至正常后可考虑恢复治疗。如 ALT 仍然升高要寻找其他原因

2. 肌肉毒性：在开始治疗前检测肌酸激酶（CK），如果基线 CK 达正常上限 4 倍，不应予降脂治疗，降脂治疗过程中无需常规监测，但出现肌痛时则应该监测。在高龄患者、合并干

预处理、多种药物、肝肾疾病和运动员需警惕肌病和 CK 增高。

**表 5-3 在使用他汀过程中出现 CK 升高情况及其处理**

CK 异常情况	处理	
CK ≥ 正常高值的 4 倍	CK > 10 倍正常上限	停止治疗，检查肾功能，每 2 周监测 CK。
	CK < 10 倍正常上限， 如果无症状	继续降脂治疗，监测 CK。
	CK < 10 倍正常上限， 如果有症状	应停止他汀并监测 CK 到正常，再用小剂量他汀类药物 治疗。
	考虑其他原因如运动引起短暂性 CK 升高的可能性	
	如果 CK 持续升高考虑有肌病。	
	考虑联合治疗或换药。	
CK < 正常高值的 4 倍	如果没有肌肉症状	继续使用他汀（应提醒患者报告症状；检查 CK）
	如果有症状	定期监测症状和 CK。
	如果症状持续存在	停用他汀，在 6 周后重新评估症状；重新评估他汀类治疗的适应症。
	考虑用同一种或另一种他汀重新治疗。	
	考虑用小剂量他汀、隔天 1 次或每周 1 次或 2 次的剂量方案或联合治疗。	

## 二、依折麦布

依折麦布的安全性和耐受性良好，其不良反应轻微且多为一过性，主要表现为头痛和消化道症状，与他汀联用也可发生转氨酶增高和肌痛等副作用，禁用于妊娠期和哺乳期。

## 三、烟酸

烟酸类药物最常见的不良反应为颜面潮红，此外，还可能引起消化道不适、肝脏损害，以及诱发尿酸升高、血糖升高、同型半胱氨酸水平升高等代谢问题。终末期肾病患者中常见毒性反应，烟酸及其衍生物的使用因患者对其不良反应的不耐受而受到限制。

## 第七节 药物间相互作用

许多药物会与他汀类的代谢产生相互作用从而使他汀类的血药浓度增加。应避免联用已知会增加他汀类血药浓度的药物；在必须联用时，他汀类应减量或停用。他汀类药物主要经肝脏细胞色素 P-450 酶代谢，其中经 CYP3A4 代谢的是阿托伐他汀、洛伐他汀和辛伐他汀，经 CYP2C9 代谢的是氟伐他汀和瑞舒伐他汀，普伐他汀不经 P-450 酶代谢，所以药物相互作用较其他他汀少。大多数会增加他汀类血药浓度的药物都通过肝脏细胞色素 P-450 酶超家族代谢，包括环孢素、胺碘酮、华法林、大环内酯类抗生素、吡咯类抗真菌药、HIV 蛋白酶抑制剂、非双氢吡啶类钙通道阻滞剂、贝特类、烟酸类、葡萄柚汁等等，详见表 5-4。

虽然国内外临床研究证实非诺贝特与他汀联用的安全性，但关于腹膜透析患者联合使用调脂药治疗的有效性和安全性的数据很少。而腹膜透析患者服用非诺贝特后，血浆半衰期延

长至 360 小时，反复服用日剂量非诺贝特后发生显著性药物蓄积，严重肾功能不全患者禁用非诺贝特，因此腹膜透析患者应避免联用贝特类和他汀类。

表 5-4 他汀类药物与其他类药物之间的相互作用

药物	与他汀类的相互作用	
CYP3A4 抑制剂	大环内酯类抗生素	经 CYP3A4 代谢的他汀与红霉素、克拉霉素联合使用时，会使他汀类药物血浆浓度上升。
	HIV 蛋白酶抑制剂	HIV 蛋白酶抑制剂通过减少他汀的消除而增加肌病的危险。
	抗真菌药	酮康唑、伊曲康唑与他汀同时应用，使肌病的危险性增加。
	葡萄柚汁	能增加阿托伐他汀、洛伐他汀、辛伐他汀的血浆浓度，但葡萄柚汁不影响普伐他汀的药动学。
	环孢素	环孢素能增加大部分他汀类药物的血药浓度，增加药物不良反应的风险。根据说明书，瑞舒伐他汀和匹伐他汀禁止与环孢素联用，洛伐他汀和阿托伐他汀避免联合使用，当阿托伐他汀与环孢素必须合用的情况下，阿托伐他汀的剂量不应该超过 10mg/d。辛伐他汀、普伐他汀和氟伐他汀谨慎联合使用，与环孢素同时服用时，辛伐他汀不应超过 10mg/d，氟伐他汀剂量不要超过 40mg/d。
	钙拮抗剂	维拉帕米及地尔硫卓是较弱的 CYP3A4 抑制剂，能升高他汀血药浓度。
	抗抑郁药	氟西汀、氟伏沙明、奈法唑酮和舍曲林等均为 CYP3A4 抑制剂，联用时可能增加他汀类药物的血药浓度及不良反应发生率。
	胺碘酮	CYP3A4 的强抑制剂，可提高他汀类血药浓度。必须联用时可选择相互作用较少的他汀：普伐他汀。
CYP3A4 诱导剂	阿托伐他汀与 CYP3A4 诱导剂(如利福平)联合应用能使阿托伐他汀血浆浓度产生不同水平的降低。由于利福平的双重相互作用机制，在利福平给药后延迟给予阿托伐他汀钙与阿托伐他汀血浆浓度的显著降低有关，因此建议阿托伐他汀钙与利福平同时给药。	
烟酸	当阿托伐他汀与烟酸联合应用时，对骨骼肌造成影响的风险可能增高，应减低阿托伐他汀的剂量。	
地高辛	他汀类药物通过抑制 P-糖蛋白，使地高辛排入肠腔受阻，地高辛血浆浓度升高。因此，必须联合应用时应监测地高辛血浆浓度。	
华法林	华法林为混旋体，抗凝作用较强的 S-华法林由 CYP2C9 酶代谢。氟伐他汀经由 CYP2C9 酶代谢，联合华法林时，需减少华法林用量。	

王若伦 徐 丹（广州医科大学附属第二医院）

### 参考文献:

- [1] Tsimihodimes V, Dounousi E, Siamopeulo B KC. Dyslipidemia in chronic kidney disease: an approach to pathogenesis and treatment [J] . Am J Nephrol, 2008, 28(6): 958—973.
- [2] Johansson AC, Samuelsson O, Attman PO, et al. Dyslipidemia in peritoneal dialysis- relation to dialytic variables. Perit Dial Int, 2000, 20(3): 306- 314.
- [3] Liu Y, Coresh J, Eustace JA, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients [J] . JAMA, 2004, 291(4):451-459.

- [4] Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, et al. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients [J] . *Kidney Int*, 2003, 63 (3): 793-808.
- [5] National Kidney Foundation. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease [J] . *Kidney Int Suppl*, 2013, 3(3): 259-305.
- [6] Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC / EAS Guide-lines for the Management of Dyslipidemias [J] . *Kardiol Pol*, 2016, 74(11):1234-1318.
- [7] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会, 中国成人血脂异常防治指南 (2016 修订版), 2016,10(31):946.
- [8] Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, et al. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Intern Med*.2012,157(4):263-275.
- [9] Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease(Study of Heart and Renal Protection):a randomized placebo-controlled trial [J] .*Lancet*, 2011, 377 ( 9784) : 2181–2192.
- [10] Eto N , Miyata Y , Ohno H , et al . Nicotinamide prevent the development of hyperphosphatemia by suppressing intestinal sodium-dependent phosphate transporter in rats with adenina-induced renal failure [J] . *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(7):1378-1384.
- [11] He YM, Feng L, Huo DM, et al. Benefits and harm of niacin and its analog for renal dialysis patients: a systematic review and meta-analysis [J] . *Int Urol Nephrol*, 2014,46(2):433-442.

## 第六章 维持性腹膜透析患者高尿酸血症及痛风的药物治疗管理

### 第一节 高尿酸血症相关概念

#### 一、高尿酸血症的定义与诊断标准

尿酸生成过多或排泄减少导致血清尿酸（serum uric acid, SUA）浓度升高称为高尿酸血症（hyperuricemia, HUA）。HUA 的生物化学定义是指无论性别和年龄， $SUA > 420 \mu\text{mol/L}$ 。流行病学定义是指血中 SUA 超过正常值的上限，男性上限  $420 \mu\text{mol/L}$ ，女性上限  $360 \mu\text{mol/L}$ <sup>[1]</sup>。

本共识采用的流行病学定义，即在正常嘌呤饮食状态下，非同日两次空腹 SUA 水平，男性（或绝经后女性） $> 420 \mu\text{mol/L}$ ，非绝经女性  $> 360 \mu\text{mol/L}$ 。

#### 二、相关的实验室指标及评估频率

HUA 包括尿酸排泄减少型、生成增加型和混合型三大类。腹膜透析（peritoneal dialysis, PD）患者 HUA 的发生机制可能与以下因素有关<sup>[1]</sup>：（1）肾组织血管内皮受损，组织缺血、缺氧，导致次黄嘌呤、嘌呤氧化酶表达增高使尿酸产生增多；（2）局部乳酸产生增多、血乳酸水平增高引起尿酸排泄减少；（3）肾小球硬化、入球小动脉收缩引起肾小球滤过率下降，尿酸排泄减少；（4）肾小管功能受损导致尿酸重吸收及分泌异常均可导致血尿酸水平增高。一项回顾性队列研究表明 SUA 与腹膜炎相关的透析技术失败有关，应密切监测 PD 患者血尿酸，对于 PD 合并 HUA 患者应积极采取措施提高患者的存活率<sup>[2]</sup>。血尿酸与尿素清除指数（Kt/V）值密切负相关，与尿素氮（BUN）、营养状态呈正相关<sup>[3]</sup>。因此建议 PD 合并 HUA 患者在治疗前全面评估肾功能和合并症、并发症情况，并在治疗过程中应规律随访；在定期监测 BUN、Kt/V、血白蛋白（Alb）等指标的同时，每 1~3 个月检测一次血尿酸水平。

#### 三、高尿酸血症与维持性腹膜透析相关的流行病学及特性

慢性肾脏病（chronic kidney disease, CKD）可引起尿酸排泄受阻导致 HUA，HUA 也是 CKD 的致病及加重因素。腹膜透析是终末期肾衰患者可选择的一种替代治疗方式。有研究对 PD 患者的 UA 清除动力学进行了评估，PD 患者体内平均 UA 清除率为  $10 \sim 20 \text{ mL/min}$ ，并且与透析液交换量、流量和透析液留腹时间相关。持续性不卧床腹膜透析（Continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD）与自动腹膜透析（Automatic peritoneal dialysis, APD）对尿酸的清除无显著差异，一周内清除的尿酸盐量约  $2.8\text{g}$ <sup>[4-6]</sup>。

虽然 PD 及残余肾功能（Residual renal function, RRF）可以清除少部分血尿酸，但对于大多数 PD 患者透析可能不足以达到目标尿酸水平，需要降尿酸药物治疗<sup>[7]</sup>。PD 患者血尿酸的代谢存在明显障碍，约 30% 的 PD 患者  $SUA \geq 420 \mu\text{mol/L}$ <sup>[8, 9]</sup>。PD 患者 HUA 发生率较高，一方面提示患者营养状况较好，摄入了较多的嘌呤；但同时也有较高的危害性，导致患

者预后不良。已有研究表明 PD 患者 SUA 是其全因死亡和心血管事件死亡的独立危险因素<sup>[10-13]</sup>。因此，早发现、早干预 PD 患者的 HUA，可以有效减少并发症的发生，提高患者的生存质量和生存率。

## 第二节 腹膜透析患者高尿酸血症治疗

### 一、治疗原则

#### 1. 生活方式及饮食结构调整

- (1) 避免摄入高嘌呤食物如动物内脏，控制肉类、海鲜等（表6-1），低盐饮食，适度运动、控制体重和限制烟酒等。肥胖者应减体重，控制体重在正常范围。
- (2) 积极控制与高尿酸血症相关的心血管疾病危险因素；
- (3) 避免使用可以升高尿酸的药物（表6-2）。

表 6-1 PD 合并 HUA 患者饮食建议

避免高嘌呤饮食 (150~1000)	限制中嘌呤饮食 (50~150)	鼓励低嘌呤饮食 (<50)
1) 动物内脏：家禽家畜的肝、肠、心、胃、肾、肺、脑、胰等内脏，肉脯、肉馅； 2) 部分水产类：鲢鱼、白鲢鱼、鱼皮、鱼卵、鱼干及沙丁鱼、凤尾鱼等海鱼，贝壳类、虾类等； 3) 各种浓荤汤汁：老火汤、火锅汤、肉汤、鸡汤、鱼汤等； 4) 部分豆类及蔬菜：黄豆、扁豆、紫菜、香菇； 5) 其他：酵母粉、各种酒类，尤其是啤酒。	1) 蔬菜类：菠菜、笋（冬笋、芦笋、笋干）、部分豆类（四季豆、青豆、菜豆、豇豆、豌豆）、海带、银耳； 2) 肉类：家禽家畜肉； 3) 部分水产类：草鱼、鲤鱼、鳕鱼、比目鱼、鲈鱼、螃蟹、鳝鱼、香螺、鲍鱼、鱼翅； 4) 其他：花生、腰果、芝麻、栗子、莲子等。	1) 主食类：米、麦、面及其制品（馒头、面条、面包），马铃薯、甘薯等； 2) 奶类及制品：鲜牛奶、奶粉、奶酪、羊奶等； 3) 各种蛋类：鸡蛋、鸭蛋、鹌鹑蛋、鸽蛋（蛋类的嘌呤主要在蛋黄中，蛋白中几乎不含嘌呤）；海参、海蜇皮等； 4) 蔬菜及水果类：大部分蔬菜与水果属于低嘌呤食物，可放心食用；蘑菇、金针菇嘌呤含量低； 5) 其他：苏打水、茶、酱类、蜂蜜等。

注：①数据来源于《中国食物成分表 2018 修正版》，食物嘌呤含量：mg/100g 可食部分。

②豆类食品的嘌呤含量因加工方式而异，因此不推荐也不限制豆制品的摄入<sup>[14]</sup>。

表 6-2 可升高血尿酸的药物及其机制

机制	药物名称
尿酸产生增加	6-巯基嘌呤、硫唑嘌呤、硫脲嘌呤、胰酶制剂、果糖、胰岛素、茶碱等。
尿酸排泄减少	吡嗪酰胺、乙胺丁醇；磺酰胺类、双胍类降糖药；小剂量水杨酸类；β-受体阻滞剂；乙醇(乳酸和酮体)；左旋多巴(代谢产物)；环孢素A、他克莫司、甲氨蝶呤、咪唑立宾；缩血管药物：肾上腺素、去甲肾上腺素；部分环氧化酶抑制剂；利尿剂如呋塞米、托拉塞米、氢氯噻嗪、氯噻酮、呋达帕胺等。

2. **提高腹膜透析充分性:** PD 合并 HUA 患者的透析充分性标准为每周  $Kt/V > 1.7$ , 每周肌酐清除率(Ccr)  $> 50L \cdot (1.73m^2)^{-1}$ 。

3. **保护残余肾功能:** 避免使用肾毒性物质, 避免血容量不足, 酌情使用血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 或血管紧张素受体拮抗剂(ARB); 有条件可使用中性 PH 值、低葡萄糖降解产物的腹膜透析液。

## 二、腹膜透析患者降尿酸治疗时机及血尿酸控制目标

PD 患者降尿酸药物治疗时机及血尿酸控制目标与是否发生痛风、原发病、是否合并心脑血管疾病等有关<sup>[4]</sup>。

表 6-3 PD 患者降尿酸治疗时机及血尿酸控制目标

	用药时机	血尿酸控制目标
无痛风患者	非药物治疗 3 个月后, SUA 男性 (或绝经后女性) $> 420 \mu\text{mol/L}$ , 非绝经女性 $> 360 \mu\text{mol/L}$ 。	SUA $< 420 \mu\text{mol/L}$ (非绝经女性 $< 360 \mu\text{mol/L}$ ), 不建议 SUA $< 180 \mu\text{mol/L}$ 。
痛风患者	SUA $> 360 \mu\text{mol/L}$ 、严重痛风 (痛风石、慢性关节病变、痛风反复发作 $> 2$ 次/年) SUA $> 300 \mu\text{mol/L}$ 。	SUA $< 360 \mu\text{mol/L}$ , 严重痛风 SUA $< 300 \mu\text{mol/L}$ , 不建议 SUA $< 180 \mu\text{mol/L}$ 。

## 三、腹膜透析患者降尿酸药物治疗

终末期肾病患者的 HUA 仍具有较高的危害性, 需要积极治疗, 除了控制嘌呤的摄入、提高透析充分性外, 还需使用降尿酸药物治疗。PD 患者因肾小球滤过率降低, 无尿或者少尿, 一般促尿酸排泄药物 (如苯溴马隆) 无效, 需使用其他作用机制的降尿酸药物。

### 1. 抑制尿酸生成的药物

#### (1) 别嘌醇

别嘌醇及其代谢产物氧嘌呤醇均能抑制黄嘌呤氧化酶 (Xanthine oxidase, XO), 阻止次黄嘌呤和黄嘌呤代谢为尿酸, 从而减少尿酸生成。使血和尿中的尿酸含量降低到溶解度以下水平, 防止尿酸形成结晶沉积在关节及其他组织内, 也有助于尿酸结晶的重新溶解; 别嘌醇也可通过对次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核酸转换酶的作用抑制体内新的嘌呤的合成。肾衰竭时, 别嘌醇及其活性代谢产物(氧嘌呤醇)的半衰期均会延长。考虑到药物潜在的不良反应, 有关指南、共识及国内别嘌醇说明书均表明 CKD5 期时禁用<sup>[14, 15]</sup>; 而《中国肾脏疾病高尿酸血症诊治的实践指南(2017)》<sup>[1]</sup>对别嘌醇的应用无肾小球滤过率限制, 药物剂量需要根据 eGFR 调整。临床研究表明, 别嘌醇从小剂量开始给药, 是一种较安全和有效的方法<sup>[16-18]</sup>; 2020 年《美国风湿病学会痛风管理指南》推荐 CKD3 期以上患者使用别嘌醇从低剂量( $\leq 50\text{mg/d}$ )起始, 随后根据 SUA 水平逐步滴定, 以实现 SUA 达标<sup>[19]</sup>。



目前有关 PD 患者使用别嘌醇的疗效、不良反应的数据有限，部分研究报道了在 PD 患者中使用别嘌醇<sup>[2, 20, 21]</sup>。一项随机对照试验结果显示 PD 合并 HUA 患者初始给予别嘌醇 100mg/d，根据 SUA 逐渐调整剂量使血尿酸达标，可改善患者残余肾功能<sup>[22]</sup>。别嘌醇可经过腹膜透析清除，可按照  $eGFR < 10 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  时剂量给予，建议 PD 患者使用别嘌醇初始剂量 50mg/d，逐渐递增至 SUA 达标后低剂量维持。别嘌醇严重皮肤不良反应与 HLA-B\*5801 基因有关，HLA-B\*5801 阳性个体发生严重别嘌醇超敏反应危险性极高；而我们中国汉族人群的 HLA-B\*5801 等位基因频率较高。因此，建议使用前进行 HLA-B\*5801 基因检测，HLA-B\*5801 阳性的患者禁用<sup>[14]</sup>。用药期间应密切监测肾功能并观察是否有其他不良反应发生。

## (2) 非布司他

与别嘌醇相比，非布司他对氧化形式和还原形式的 XO 均有抑制作用，抑制尿酸合成的作用强，非布司他具有非嘌呤分子结构，是选择性 XO 抑制剂，不影响嘌呤和嘧啶的正常代谢，半衰期较长，每天只需给药一次，属于双通道排泄药物，轻、中度肾功能减退患者无需调整剂量，重度肾功能减退患者非布司他需减量并密切监测肾功能。非布司他可用于 HLA-B\*5801 阳性或别嘌醇过敏、不耐受和治疗失败的患者。然而，非布司他的肝脏副作用及心血管风险较别嘌醇有所增加，严重肝功能不全或者合并心血管疾病患者应慎用<sup>[1, 19, 23]</sup>。

目前有关非布司他在 PD 合并 HUA 患者中疗效和安全性数据尚不充分。Hira 等人的研究表明肾功能不影响晚期 CKD（包括 HD）患者的非布司他的药代动力学，然而，需要进一步研究以确定 PD 对非布司他药代动力学的影响<sup>[24]</sup>。有研究报道了在 PD 患者中使用非布司他 10~40mg/d，最大可用到 80mg/d<sup>[3, 25-28]</sup>。FORTUNE-1 研究表明，非布司他小剂量(10mg/d)起始逐渐递增至 40mg/d 与固定剂量 40mg/d 相比，可减少痛风发作，且第 12 周尿酸达标率无差异<sup>[29]</sup>。另外，由于非布司他血浆蛋白结合率高，表观分布容积大，不太可能被腹膜透析清除。因此，我们建议 PD 合并 HUA 患者使用非布司他时按  $eGFR < 10 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  给药，初始给予 10 mg/d，然后逐步递增，待血尿酸控制后低剂量维持。

表 6-4 PD 患者常用降尿酸药的特点及推荐剂量

药物名称	别嘌醇	非布司他
正常肾功能剂量	起始剂量 50~100mg/d，2~4 周后 HUA 未达标，剂量递增 50~100mg/d，最大剂量 600mg/d。	起始剂量 20~40mg/d，2~4 周后 HUA 未达标，剂量递增 20mg/d，最大剂量 80mg/d。
消除途径	原型约 10%， 代谢产物氧嘌呤醇约 70%	肾脏 49%， 粪便 45%
达峰时间( $t_{\max}$ , h)	2~6	1~1.5
正常半衰期 (h)	1~2 15~25 (代谢产物氧嘌呤醇)	5~8
终末期肾病半衰期 (h)	增加	增加

肾功能不全剂量调整 [成人,eGFR ml•min-1•(1.73m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ]	20~50 起始50mg/d, 逐渐递增至SUA达标后低剂量维持	按正常肾功能剂量
	10~20 同上	起始20mg/d, 逐渐递增至SUA达标后低剂量维持
	<10 同上	起始10mg/d, 逐渐递增至SUA达标后低剂量维持
PD患者剂量调整	可清除, 剂量同 eGFR<10ml•min-1•(1.73m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup>	不太可能被清除, 剂量同 eGFR<10 ml•min-1•(1.73m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup>

## 2. 促进尿酸分解药物

尿酸氧化酶可催化尿酸分解为分子量更小、水溶性更高的尿囊素, 从而降低血尿酸水平。分为非重组氧化酶和重组氧化酶两类。非重组氧化酶临床耐受性差, 易诱发过敏反应。重组尿酸氧化酶代表药物有聚乙二醇化重组尿酸氧化酶(PEG-uricase)(pegloticase, 培戈洛酶), FDA批准用于治疗传统疗法难以治愈的成人慢性痛风, 目前未在中国上市。

培戈洛酶用法用量: 每次8mg (以尿酸酶蛋白计), 持续静脉滴注至少2小时, 每2周1次。肾功能损害者及透析患者无需调整剂量<sup>[30]</sup>。葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症患者禁用, 充血性心力衰竭患者慎用。给药期间或给药后可出现过敏反应、输液反应。给药前应预先使用抗组胺药和皮质类固醇。给药后应在恰当的时间内密切监测患者是否出现过敏反应。给药前应检测血尿酸浓度。给药过程中, 当血尿酸浓度升高至420μmol/L以上(尤其是连续两次检测值均超过420μmol/L)时应停药。

## 3. 其他具有降尿酸作用的药物

氯沙坦是一种血管紧张素 II 受体拮抗剂, 具有肾脏保护作用。氯沙坦可以通过抑制尿酸转运蛋白 1 (URAT1) 活性促进尿酸排泄, 降低 CKD 患者的血尿酸水平, 并延缓肾脏病进展。另外, 有研究发现钙通道阻滞剂(如氨氯地平、硝苯地平)、阿托伐他汀钙也有促进尿酸排泄作用<sup>[14]</sup>。

## 四、腹膜透析高尿酸患者药学监护要点

表6-5 PD患者常用降尿酸药物禁忌症、主要不良反应、注意事项及药物相互作用

药物名称	别嘌醇	非布司他
禁忌症	1.别嘌呤醇过敏、HLA-B*5801 (+); 2.严重肝、肾功能不全; 3.明显血细胞低下者; 4.孕妇、有可能怀孕妇女及哺乳期妇女。	接受巯唑嘌呤、巯嘌呤治疗的患者
主要不良反应及处理措施	1.过敏反应: 常见丘疹样红斑、湿疹或痒疹, 如皮疹广泛而持久, 经对症处理无效, 并有加重趋势时必须停药; 极罕见剥脱性皮炎和表皮坏死;	1.肝脏: 肝功能异常、胆石症、胆囊炎、脂肪肝变、肝炎、肝肿大、碱性磷酸酶升高、乳酸脱氢酶(LDH)升高、丙氨酸氨基转移酶(ALT)升高、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)升高(如 ALT>正常值上限的 3 倍, 应暂停用药并查找原因; 如 ALT 或胆

	<p>2.胃肠道症状：可有恶心、呕吐、腹泻、腹痛、食欲减退等，饭后用药可减轻或避免消化系统副作用；</p> <p>3.血液系统：罕见白细胞减少、血小板减少、贫血、骨髓抑制，主要发生在肾功能不全病人中，如发生此类不良反应，均应考虑停药；</p> <p>4.其他：有脱发、发热、淋巴结肿大、肝毒性、间质性肾炎及过敏性血管炎等。</p>	<p>红素升高幅度较小且存在其他原因，应慎用本药）；</p> <p>2.心血管系统：心绞痛、心房颤动、心房扑动、心脏杂音、心电图异常、心悸、窦性心动过缓、心动过速、面部潮红、热潮红、高血压、低血压、心血管血栓栓塞性事件；</p> <p>3.如疑似出现严重的皮肤反应，应停药；</p> <p>4.其他：胃肠道反应、关节痛、贫血等。</p>
注意事项	<p>1.为避免过敏反应，建议用药前进行 HLA-B*5801 基因检测；</p> <p>2.使用期间应监测血常规、肝肾功能、血尿酸等。</p>	使用期间应监测肝功能、血尿酸等。
主要药物相互作用	<p>1.必须合用时硫唑嘌呤或巯嘌呤的用量通常应减少 1/4~1/3；</p> <p>2.可抑制黄嘌呤氧化酶介导的茶碱代谢，使茶碱的血浆浓度升高，合用应谨慎；</p> <p>3.合用血管紧张素转换酶抑制(ACEI)时不良反应(过敏、中性粒细胞减少等)风险可能增加，尤其在 CKD 患者；</p> <p>4.不宜与铁剂同用，别嘌醇可阻断铁代谢酶，使铁在体内组织过量蓄积，可能引起含铁血黄素沉着症；</p> <p>5.联用阿莫西林、氨苄西林，皮疹的发生率增加，尤其在尿酸血症患者；</p> <p>6.联用环磷酰胺可增强对骨髓的抑制。</p>	<p>1.禁止与硫唑嘌呤或巯嘌呤同用；</p> <p>2.可抑制黄嘌呤氧化酶介导的茶碱的代谢，使茶碱的血浆浓度升高，合用应谨慎。</p>

### 第三节 腹膜透析患者抗痛风治疗

痛风是一种单钠尿酸盐沉积所致的晶体相关性关节病，与高尿酸血症直接相关。根据病程，痛风可分为4期：（1）无症状HUA期；（2）痛风性关节炎急性发作期；（2）痛风性关节炎发作间歇期；（3）慢性痛风性关节炎期<sup>[31]</sup>。PD合并痛风患者无症状HUA期、间歇期及慢性期的治疗同前面HUA的治疗，下面将主要介绍急性发作期的治疗。

#### 一、痛风性关节炎急性发作期治疗与药学监护

PD 患者痛风急性发作期，及早（24h 以内）有针对性地使用糖皮质激素、秋水仙碱或非甾体消炎药（NSAIDs）可有效抗炎镇痛，提高患者生活质量。既往已服用降尿酸药物治疗者可不停药，尚未服降尿酸药物者可等待痛风缓解后适时再给予降尿酸药物治疗<sup>[14, 31]</sup>。

**1. 糖皮质激素：**是治疗CKD患者急性痛风发作的有效治疗药物，短期使用，起效快速，安全性好<sup>[32]</sup>。糖皮质激素可通过口服、关节内注射、静脉注射等途径给药，具体用法用量及药学监护点见表6-6。

表6-6 PD患者痛风急性期糖皮质激素用法用量及药学监护要点

给药途径	口服	关节内注射	静脉注射
适应症	多关节或严重急性发作	仅1~2个关节有活动性炎症或不能口服药物，而且感染可能性极低	受累关节超过2个或关节不便于注射或不能经口服药
用法用量	泼尼松20~30mg/d，直至症状缓解，或0.5mg kg <sup>-1</sup> d <sup>-1</sup> ，并逐渐减量。如起始剂量为30mg/d，可每2天减5mg。	曲安奈德：起始剂量小关节2.5~5mg/次，大关节5~15mg/次不等，剂量取决于病情。成人较小范围可用10mg，较大范围可达40mg。	甲泼尼龙40mg/d，症状开始改善后逐渐每次减半，并维8mg/d 口服剂量5日
肾功能不全及透析时剂量	无需调整剂量，剂量同正常肾功能		
注意事项	心力衰竭、高血压控制不良或葡萄糖耐受不良的患者使用糖皮质激素时需谨慎并密切监测，		
禁忌症	(1) 对肾上腺皮质激素类药物有过敏史患者禁用； (2) 高血压、血栓症、胃与十二指肠溃疡、精神病、电解质代谢异常、心肌梗塞、内脏手术、青光眼等患者不宜使用； (3) 真菌和病毒感染者禁用。		
不良反应	短期应用时可能出现以下症状，停药后可改善： (1) 胃肠道症状：如胃部不适、胃炎、溃疡形成和消化道出血； (2) 神经精神效应：心境障碍如兴奋、焦虑和轻微躁狂等； (3) 代谢和内分泌效应：血糖升高，血糖难以控制等； (4) 心血管效应：血压升高、心率失常、水钠潴留等； (5) 其他：感染风险增加、白细胞增多、肌痛、皮疹等。		

**2. 秋水仙碱：**具有抑制中性白细胞的趋化、粘附和吞噬；抑制磷脂酶 A2，减少单核细胞和中性白细胞释放前列腺素和白三烯；抑制局部细胞产生 IL-6 等作用，从而抑制关节局部疼痛、肿胀及炎症反应。秋水仙碱不影响尿酸盐的生成、溶解及排泄，无降尿酸作用。急性痛风性关节炎于口服后 12~24h 起效，90%的患者服药 24~48h 疼痛消失。

CKD 患者秋水仙碱的清除率明显降低，药物容易蓄积发生肌肉-神经毒性及骨髓抑制等。秋水仙碱在 CKD 患者的用法用量的循证医学证据非常有限，缺乏不同剂量秋水仙碱的安全性和耐受性研究，不同指南和专家意见之间存在差异，但一致的建议是在 eGFR<30 ml•min<sup>-1</sup>•(1.73m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup> 减量，在 eGFR<10 ml•min<sup>-1</sup>•(1.73m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup> 时应避免使用<sup>[33]</sup>。秋水仙碱蛋白结合率 10~34%，在体内分布较广泛，多数药物进入组织，透析清除较少，PD 患者必须使用时应减量并进行密切的药学监护（表 6-7、表 6-8）。

**3. 非甾体抗炎药：**由于其肾毒性作用，不推荐首选 NSAIDs 治疗 CKD 急性痛风发作。另外，NSAIDs 可能增加 CKD 患者的心血管疾病风险。因目前缺乏指南推荐其用于 CKD 人群的安全剂量，eGFR>60 ml•min<sup>-1</sup>•(1.73m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup> 患者痛风发作时可谨慎使用 NSAIDs，但应避免长期或大剂量使用；eGFR<60ml•min<sup>-1</sup>•(1.73m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup> 患者尽量避免使用。已透析无残余肾功

能的患者可考虑低剂量使用非甾体类抗炎药，有残余肾功能的患者应避免使用<sup>[1]</sup>。

NSAIDs 包括非选择性环氧酶（COX）抑制剂与选择性环氧酶 2（COX-2）抑制剂。非选择性 COX 抑制剂由于胃肠道副作用一般不用于痛风急性期抗炎镇痛，但可使用双氯芬酸二乙胺乳胶剂等外用制剂局部镇痛。COX-2 抑制剂胃肠道损伤等副作用少，可显著改善痛风急性发作的症状<sup>[14, 31]</sup>。下面将主要介绍依托考昔与塞来昔布这两种 COX-2 抑制剂在 PD 患者中用法用量及药学监护要点（表 6-7、表 6-8）。

**表6-7 PD患者痛风急性期其他药物用法用量**

药物名称	秋水仙碱	依托考昔	塞来昔布
正常肾功能剂量	0.5mg 3/日；或首剂 1.0mg，1h后用0.5mg，12h后改为0.5mg qd或bid，连续用药至痛风急性症状完全缓解	120mg qd，最长使用8日，最大日剂量为120mg。	第1天首剂400mg，必要时可再服200mg；随后根据需要200 mg 2/日。
消除途径	主要经肝脏代谢，10~20%经肾脏排泄	主要经肝脏代谢，<1%经肾脏排泄	主要经肝脏代谢，<3%经肾脏排泄
达峰时间(t <sub>max</sub> , h)	0.5~2	约1	约3
正常半衰期 (h)	约4.4	约22	8~12
终末期肾病半衰期 (h)	约18.8	无变化	无变化
肾功能不全剂量调整 [成人, eGFR ml min <sup>-1</sup> (1.73m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ]	≥30，剂量同正常肾功能	≥30，剂量同正常肾功能	30~60，慎用
	<30，剂量减少50%	<30，不推荐、避免使用，必须使用时应密切监测肾功能	
	<10，未透析避免使用		
PD患者剂量调整	0.5mg/d，连续用药至痛风急性症状完全缓解，每2周仅可进行一疗程。	(1) 有残余肾功能患者应避免使用；(2) 无残余肾功能患者必须使用时应减量、尽可能缩短疗程。	

**表6-8 PD患者痛风急性期其他药物禁忌症、主要不良反应、注意事项及药物相互作用**

药物名称	秋水仙碱	依托考昔	塞来昔布
禁忌症	(1) 骨髓增生低下者； (2) 肝、肾功能不全者； (3) 妊娠期、哺乳期妇女。	(1) 本药过敏者； (2) 使用阿司匹林或 NSAIDs 后诱发哮喘或过敏反应的患者； (3) 充血性心力衰竭患者[纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级 II-IV]； (4) 确诊的缺血性心脏病患者；	(1) 对本药或其他磺胺类药物过敏者； (2) 使用阿司匹林或其他 NSAIDs 后诱发哮喘、荨麻疹或过敏反应的患者； (3) 活动性消化性溃疡或出血患者； (4) 重度心力衰竭患者。

		<p>(5) 外周动脉疾病和(或)脑血管病患者(包括近期进行过冠状动脉旁路移植术或血管成形术);</p> <p>(6) 活动性消化性溃疡或出血患者、有溃疡或出血复发史者。</p>	
主要不良反应及处理措施	<p>与剂量大小有明显相关性,口服较静脉注射安全性高。</p> <p>(1) 肠道症状:如出现腹痛、腹泻、呕吐及食欲不振等症状,应减小用量,严重者应立即停药;</p> <p>(2) 肌肉、周围神经病变:有近端肌无力和(或)血清肌酸磷酸激酶增高;</p> <p>(3) 骨髓抑制:出现血小板减少,中性粒细胞下降,甚至再生障碍性贫血,有时可危及生命;</p> <p>(4) 休克:表现为少尿、血尿、抽搐及意识障碍,死亡率高,多见于老年人;</p> <p>(5) 其他:致畸、脱发、皮疹、发热及肝损害等。</p>	<p>(1) 胃肠道反应:腹痛、腹泻、消化不良、恶心、腹胀;</p> <p>(2) 心血管系统:高血压、心悸、心绞痛、心律失常、心房颤动、心脏停搏、冠心病等;</p> <p>(3) 肝功能持续异常(为正常值上限的3倍)应停用;</p> <p>(4) 其他:如皮疹、皮炎、头晕、头痛、嗜睡、泌尿系感染、上呼吸道感染、鼻咽炎等。</p>	<p>(1) 胃肠道反应:消化不良、腹泻、腹痛、恶心等,严重者应停药;</p> <p>(2) 心血管系统:高血压加重、心绞痛、冠状动脉病变、心肌梗死、心悸等;</p> <p>(3) 全身症状:外周水肿、背痛、过敏反应、乏力等;如出现皮疹或其他超敏反应的体征,应停药;</p> <p>(4) 肝功能或肾功能异常持续存在或加重,应停药;</p> <p>(5) 其他:如头痛、头晕、上呼吸道感染、鼻窦炎、失眠、焦虑等。</p>
注意事项	<p>(1) 用药期间需监测血常规及肝、肾功能等;</p> <p>(2) 骨髓造血功能不全,严重心脏病、肾功能不全及胃肠道疾病患者慎用。</p>	<p>(1) 尽可能缩短用药时间,使用最低有效剂量,并定期评估患者症状的缓解情况;</p> <p>(2) 用药期间应定期监测血压、肝肾功能;</p> <p>(3) 可掩盖感染患者发热体征。</p>	<p>(1) 定期监测血压、肝肾功能;</p> <p>(2) 如出现贫血或失血的症状和体征,应监测血红蛋白或红细胞比容;</p> <p>(3) 可掩盖炎症和发热。</p>
主要药物相互作用	<p>(1) 与降脂药(如他汀类、贝特类、吉非贝齐)合用可增加肌病和横纹肌溶解风险。必须合用时(尤其合用初期)应密切监测肌痛、肌无力等症状或体征;</p> <p>(2) CYP3A4/P-gp 抑制剂(如克拉霉素、环孢素)可抑制秋水仙碱 CYP3A4/P-gp 代谢消除,使秋水仙碱浓度升高,甚至可能会发生危及生命的毒性反应。肝肾功能损害患者避免合用,必须合</p>	<p>相同点:</p> <p>(1) NSAIDs (包括 COX-2 选择性抑制药)可降低血管紧张素转换酶抑制药、血管紧张素II拮抗药的降压效应;</p> <p>(2) 与抗血小板药(如阿司匹林)合用可增加出血风险;</p> <p>(3) 合用强效肝代谢诱导药(如利福平)可减弱这两药疗效,必须合用时需调整剂量;</p> <p>(4) 与甲氨蝶呤合用可能发生甲氨蝶呤中毒如中性粒细胞减少、血小板减少、肾功能不全),但本药对甲氨蝶呤的药动力学无影响。合用时应密切监测甲氨蝶呤的毒性反应;</p> <p>(5) 合用可能增加环孢素的肾毒性,合用期间应监测肾功能;</p> <p>(6) 可抑制肾脏前列腺素的合成,可使锂盐血浆水平升高,并降低肾脏对锂的清除率。</p>	
		不同点:	

<p>用时秋水仙碱应从小剂量开始，密切监测不良反应；</p> <p>(3) 与维生素 B12 合用可减少维生素 B12 的肠道吸收；</p> <p>(4) 可使中枢神经系统抑制药增效，拟交感神经药的反应性加强。</p>	<p>(1) 可使抗凝药（如华法林）治疗稳定的患者国际标准化比值(INR)约增高 13%，必须合用时应当密切监测 INR；</p> <p>(2) 合用可导致炔雌醇(EE)浓度升高，增加口服避孕药相关不良反应(如女性发生静脉血栓性栓塞)的发生率。</p>	<p>(1) 可增加 CYP2C9 抑制剂(如氟康唑) 的暴露量和毒性，必须合用时需调整剂量；</p> <p>(2) 可增加 CYP2D6 底物(如托莫西汀) 的暴露量和毒性；</p> <p>(3) 使地高辛的血浆浓度增加、半衰期延长，应密切监测地高辛血药浓度。</p>
---	--	---

王 勇 刘 晶（南方医科大学珠江医院）

### 参考文献:

- [1] 中国医师协会肾脏内科医师分会. 中国肾脏疾病高尿酸血症诊治的实践指南(2017版)[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(25): 1927-1936.
- [2] Hsieh YP, Chang CC, Kor CT, Yang Y, Wen YK, Chiu PF, Lin CC. Relationship between uric acid and technique failure in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis: a long-term observational cohort study[J]. BMJ Open, 2017, 7(4): e010816.
- [3] 周兴磊, 孟晨, 李双, 等. 终末期肾病患者的高尿酸血症调查[J]. 中国继续医学教育, 2018, 8(36): 68-69.
- [4] Bun Murea M, Tucker BM. The physiology of uric acid and the impact of end-stage kidney disease and dialysis[J]. Semin Dial, 2019, 32(1): 47-57.
- [5] Kagan A, Bar-Khayim Y, Schafer Z, et al. Kinetics of peritoneal protein loss during CAPD: Different characteristics for low and high molecular weight proteins[J]. Kidney Int., 1990, 37(3): 971-979.
- [6] Eloit S, Vanholder R, Dequidt C, Van Biesen W. Removal of different classes of uremic toxins in APD vs CAPD: a randomized cross-over study[J]. Perit Dial Int, 2015, 35(4): 436-442.
- [7] Yeo E, Palmer SC, Chapman PT, et al. Serum urate levels and therapy in adults treated with long-term dialysis: a retrospective cross-sectional study[J]. Intern Med J, 2019, 49(7): 838-842.
- [8] Park JT, Kim DK, Chang TI, et al. Uric acid is associated with the rate of residual renal function decline in peritoneal dialysis patients[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(11): 3520-3525.
- [9] Feng S, Jiang L, Shi Y, Shen, et al. Uric acid levels and all-cause mortality in peritoneal dialysis patients. Kidney Blood Press. Res. 2013, 37, 181-189.
- [10] Xiang S, Zhang X, Xie X, et al. High serum uric acid level is a mortality risk factor in peritoneal dialysis patients: a retrospective cohort study[J]. Nutr Metab (Lond), 2019, 1(16): 52.
- [11] Chang W, Zhang W, Wang X, et al. The Association of Longitudinal Serum Uric Acid and

- All-Cause Mortality in Incident Peritoneal Dialysis Patients[J].*Blood Purif*, 2019, 47(1-3): 185-192.
- [12] 张启龙, 王俊倪, 王耀敏, 等. 维持性腹膜透析患者血清尿酸水平对全因死亡及心血管事件死亡的影响[J]. *中华肾脏病杂志*, 2018, 34(11): 809-815.
- [13] Xia X, He F, Wu X, et al. Relationship between serum uric acid and all -cause and cardiovascular mortality in patients treated with peritoneal dialysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2014, 64(2): 257-264.
- [14] 中华医学会内分泌学分会. 中国高尿酸血症与痛风诊疗指南(2019)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36(1): 1-13.
- [15] 中国慢性肾脏病患者合并高尿酸血症诊治共识专家组. 中国慢性肾脏病患者合并高尿酸血症诊治专家共识[J]. *中华肾脏病杂志*, 2017, 33 (6): 463-467.
- [16] Stamp LK, Chapman PT, Barclay ML, et al. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76: 1522.
- [17] Stamp LK, Chapman PT, Barclay M, et al. Allopurinol dose escalation to achieve serum urate below 6 mg/dL: an open-label extension study[J]. *Ann Rheum Dis* , 2017,76:2065.
- [18] Stamp LK, Chapman PT, Barclay M, et al. The effect of kidney function on the urate lowering effect and safety of increasing allopurinol above doses based on creatinine clearance: a post hoc analysis of a randomized controlled trial[J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19: 283.
- [19] FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2020. DOI: 10.1002/acr.24180
- [20] Xia X, Zhao C, Peng FF, et al. Serum uric acid predicts cardiovascular mortality in male peritoneal dialysis patients with diabetes[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2016, 26(1): 20-26.
- [21] Hsieh YP, Yang Y, Chang CC, et al. U-shaped relationship between uric acid and residual renal function decline in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients[J]. *Nephrology(Carlton)*, 2017, 22(6): 427-435.
- [22] Moeinzadeh F, Naeini EK, Mortazavi M. Allopurinol effects on residual renal function in end-stage renal disease patients undergoing peritoneal dialysis: Randomized controlled trial. *J Res Pharm Pract*, 2019, 8: 189-95.
- [23] White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whel-ton A et al Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout[J]. *N Engl J Med*. 2018, 378: 1200-1210.
- [24] Hira D, Chisaki Y, Noda S, et al. Population pharmacokinetics and therapeutic efficacy of febuxostat in patients with severe renal impairment[J]. *Pharmacology*, 2015, 96: 90-98.



- [25] 邱紫菡, 蒋欣辰, DEEPAK BHANDARI, 等.腹膜透析和血液透析对尿毒症合并高尿酸血症患者微炎症及痛风发作的影响[J].中国现代医学杂志, 2019:1-9.
- [26] Sircar D, Chatterjee S, Waikhom R, et al. Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKD and asymptomatic hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial[J]. Am J Kidney Dis, 2015, 66(6): 945-950.
- [27] Lim DH, Oh JS, Ahn SM B, et al. Febuxostat in Hyperuricemic Patients With Advanced CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2016, 68(5): 819-821.
- [28] Choi SY, Choi SW, Lee S, et al. The efficacy and tolerability of febuxostat in gout patients on dialysis[J]. Intern Med J, 2020, DOI: 10.1111/imj.14776.
- [29] Yamanaka H, Tamaki S, Ide Y, et al. Stepwise dose increase of febuxostat is comparable with colchicine prophylaxis for the prevention of gout flares during the initial phase of urate-lowering therapy: results from FORTUNE-1, a prospective, multicentre randomised study[J]. Ann Rheum Dis, 2018,77(2): 270-276.
- [30] Bleyer AJ, Wright D, Alcorn H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegloticase in patients with end-stage renal failure receiving hemodialysis[J]. Clin Nephrol, 2015, 83(5): 286-292.
- [31] 中华医学会风湿病学分会. 2016中国痛风诊疗指南[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(11): 892-899.
- [32] 潘姝, 原永芳,金剑.系统评价口服糖皮质激素在中国人群中治疗痛风急性发作的疗效与安全性[J].世界临床药物, 2018, 39(11): 749-754.
- [33] Solak Y, Atalay H, Biyik Z, Turk S ,et al. Colchicine toxicity in end-stage renal disease patients: a case-control study[ J]. Am J Ther, 2014, 21(6): e189-95.

## 其他参考资料

- [1] Renal drug handbook(Fourth Edition).
- [2] 中国药师医师临床用药指南 (第2版)

## 第七章 维持性腹膜透析患者抗感染治疗的药学服务

### 第一节 抗感染临床用药方案

#### 一、腹膜透析相关性腹膜炎的抗感染治疗

##### 1. 定义与诊断标准<sup>[1]</sup>

###### (1) 定义

腹透治疗过程中，由于污染、肠源性感染、导管感染及医源性操作等原因，造成致病原侵入腹腔，导致的腹腔内急性感染性炎症。

###### (2) 诊断标准

腹膜透析患者具备以下 3 项中的 2 项或以上，可诊断为腹膜炎：①腹痛和/或透出液浑浊，伴或不伴发热；②透出液白细胞计数超过  $100 \times 10^6/L$ ，其中多形核中性粒细胞达 50% 以上；③透出液微生物培养阳性。

##### 2. 腹膜炎病情评估及疗效评价<sup>[1,2]</sup>

###### (1) 疗效评估

合理抗感染治疗 48~72 h 内，评价患者临床症状（如体温、腹痛情况、腹部体征等）、腹透液的澄清度、腹透液白细胞计数结果、病原体培养及药敏结果等相关指标。

有效：症状缓解、透出液变清。不需要调整抗菌素，或根据培养及药敏结果，调整为窄谱抗菌药物进行治疗。

无效：症状、相关指标等无改善。重新进行透出液培养及药敏试验并评估病情，及时更换强有力的抗菌药物(可参考药敏用药)治疗，使用合适的抗菌药物治疗 5 d 症状仍无改善，或出现严重合并症，需临时或永久性转血透治疗，或需要拔除透析管。

###### (2) 病情评估

存在以下情况提示病情重：1) 透出液白细胞计数持续升高；2) 持续高热不退；3) 存在低血压、循环衰竭等感染性休克的表现；4) 出现严重腹痛及相关腹部体征；5) 透出液浑浊程度重，粪水样透出液或透出液中见粪渣常提示肠穿孔；6) 多种细菌感染；7) 真菌感染。

###### (3) 拔管指征

对于以下情况需拔除透析管停止腹膜透析，改临时或长期血透治疗，且拔管后应剪取腹透导管末端进行培养和药敏检测以指导后续用药，并继续完成后续抗感染疗程：1) 难治性腹膜炎；2) 合并难治性隧道感染或严重出口处感染；3) 结核菌或真菌感染；4) 病情重，合并脓毒血症、感染性休克或肠梗阻、消化道穿孔、胰腺炎等急腹症；5) 频繁复发的腹膜炎等。

### 3. 抗感染用药方案<sup>[1]</sup>

#### (1) 初始（经验性）治疗

1) 给药时机：在正确留取微生物标本后尽早开始。

2) 抗感染用药方案：1、经验性须覆盖革兰氏阳性菌和阴性菌，并根据各 PD 中心细菌性监测情况选用抗菌药物。推荐使用万古霉素或第一代头孢菌素覆盖革兰氏阳性菌，使用三代头孢菌素或氨基糖苷类药物覆盖革兰氏阴性菌。

3) 抗感染用药方案：抗菌药物首选腹腔给药。对于重度腹膜感染和全身败血症等严重感染，腹腔给药联合其他途径给药可能效果更好。

#### (2) 后续治疗

1) 根据临床疗效和药敏试验调整至适当的窄谱抗菌药物进行治疗。

2) 抗感染疗程至少需要 2 周，重症或特殊感染需要 3 周甚至更长时间。

3) 对于符合拔管治疗的腹膜炎患者，及时、尽早拔除透析管，并完成后续抗感染疗程。

4) 不同致病原导致的腹膜透析相关性腹膜炎在病因、抗菌药物选择、疗效及预后等方面具有各自的特点，抗感染用药方案可参考表 7-1。

表 7-1 特殊病原体的处理方案

凝固酶阴性葡萄球菌	① 初治：一代头孢菌素，腹腔给药，疗程 2 周； ② 一代头孢菌素耐药：尽早改用万古霉素； ③ 复发：提示导管腹内段有生物膜形成，使用万古霉素，疗程延长达 3 周； ④ 反复发生：腹膜炎治愈后 2~3 周，更换腹透管治疗。
链球菌	① 初治：氨苄西林或头孢唑啉，腹腔内持续用药，疗程 2 周； ② 难治性的草绿色链球菌腹膜炎，头孢唑啉和万古霉素通常有效。
肠球菌	① 初治：药敏结果加用氨基糖苷类抗菌药物，腹腔给药，疗程 3 周； ② 耐甲氧西林肠球菌：万古霉素，腹腔给药，疗程 3 周； ③ 耐万古霉素肠球菌腹膜炎：氨苄西林敏感，推荐腹腔使用氨苄西林，疗程 3 周；氨苄西林耐药，根据药敏结果选择其他的抗菌药物（如利奈唑胺、奎奴普丁/达福普汀、达托霉素或替考拉宁）。
金黄色葡萄球菌	① 初治：使用对革兰氏阳性菌敏感的药物，停用抗革兰氏阴性菌药物，疗程 3 周； ② 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）：万古霉素或替考拉宁，腹腔给药，疗程 3 周； ③ 耐万古霉素金黄色葡萄球菌：利奈唑胺或奎奴普丁 / 达福普汀、替考拉宁； ④ 单纯腹腔用药疗效欠佳：加用利福平 600mg/d（1 次或分次服用），疗程不超过 1 周。
大肠埃希菌	① 初治：抗菌药物根据药敏选择，腹腔给药，疗程 3 周；

	<p>② 两种抗菌药物联合用药较单一药物有助于减少革兰阴性菌腹膜炎复发和重现的风险；</p> <p>③ 初始治疗方案无效：可选用氨基糖苷类药物或碳青霉烯类抗菌素。</p>
<b>棒状杆菌</b>	<p>① 初治：抗菌药物根据药敏选择，疗程 3 周；</p> <p>② 复发：万古霉素，腹腔给药，疗程 3 周；</p> <p>③ 腹膜炎发生后，或伴有棒状杆菌所致的出口或导管隧道感染，应考虑尽早拔管。</p>
<b>铜绿假单胞菌</b>	<p>① 初治：联用 2 种假单胞菌敏感、作用机制不同的抗菌药物，疗程 3 周；</p> <p>② 伴有导管相关感染或有导管感染史，拔除腹透管，继续抗感染 2 周。</p>
<b>其他革兰氏阴性菌</b>	<p>① 初治：非假单胞菌的革兰氏阴性菌腹膜炎，抗菌药物根据药敏选择，药敏通常提示头孢菌素或喹诺酮类抗菌素有效，疗程 2~3 周；</p> <p>② 初治无效：改用氨基糖苷类抗菌药物或亚胺培南 / 西司他丁等；</p> <p>③ 狭长平胞菌感染：据药敏选用两种敏感抗菌药物联合治疗，疗程 3~4 周。如对甲氧苄啶/磺胺甲噁唑、替加环素、多粘菌素 B 和粘菌素敏感，可纳入药物选择方案；</p> <p>④ 嗜麦芽窄食单胞菌感染：根据药敏选择两种作用机制不同的抗生素（首选口服复方磺胺甲噁唑），疗程 3~4 周。</p>
<b>多种微生物引起的腹膜炎</b>	<p>① 根据透出液微生物培养及药敏结果选用敏感抗菌药物，疗程 2 周；</p> <p>② 透出液中有多种肠道致病菌，尤其合并厌氧菌者，应行外科评估，建议使用甲硝唑联合三代头孢或氨基糖苷类抗感染治疗，疗程至少 2 周；</p> <p>③ 治疗无效或合并腹腔内病变或脓肿，应及时停止腹透、拔管，并静脉给予抗菌药物治疗。</p>
<b>培养阴性腹膜炎</b>	<p>① 培养 3 天后未见细菌生长，要重复做细胞计数及分类；</p> <p>② 初始治疗有效，可继续原方案治疗，疗程 2 周。研究发现培养阴性腹膜炎多由革兰氏阳性菌引起，如初始治疗无效，可考虑经验性使用万古霉素联合氨基糖苷类抗菌药物留腹的方案积极抗感染治疗；</p> <p>③ 培养阴性的腹膜炎在第 3 天仍无好转，需考虑使用特殊培养技术来分离潜在的少见致病菌。</p>
<b>真菌</b>	<p>① 拔管，继续抗真菌治疗，常见真菌为白色念珠菌，药物可使用氟康唑、卡泊芬净或伏立康唑等，根据临床疗效和药敏调整，疗程为拔管后至少 2 周。</p>
<b>分支杆菌</b>	<p>① 治疗方案是基于终末期肾病肺外结核的治疗经验；</p> <p>② 一线用药推荐如下 4 种：利福平、异烟肼、吡嗪酰胺和氧氟沙星。吡嗪酰胺和氧氟沙星治疗 2 个月后可停用，而利福平和异烟肼要持续使用 12 个月以上；</p> <p>③ 不推荐长期使用链霉素和乙胺丁醇。</p>

## 二、腹膜透析导管相关感染的抗感染治疗<sup>[1-3]</sup>

导管相关感染包括出口处感染和隧道感染。

### 1. 定义

导管出口处感染：指导管出口处出现脓性分泌物，伴或不伴导管出口处皮肤红斑。

隧道感染：指沿皮下导管隧道走行处出现红肿或触痛，或超声检查证实的沿皮下导管隧道积液。

### 2. 抗感染用药方案

#### (1) 给药时机

发现出口处感染后可立即开始经验性抗感染治疗，也可在完成分泌物微生物培养及药敏试验后根据结果开始治疗。微生物培养方法应涵盖需氧菌和厌氧菌。

#### (2) 致病菌

常见：金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌；其他：类白喉菌、厌氧菌、非发酵菌、链球菌、军团菌、酵母菌和真菌。

#### (3) 抗感染用药方案

1) 经验性抗感染治疗应覆盖金黄色葡萄球菌。既往有铜绿假单胞菌导致的导管出口处感染史，抗菌药物的抗菌谱需覆盖这类细菌，待培养结果回报后再选用敏感抗生素。2) 革兰氏染色阳性菌导致的出口和隧道感染，应避免常规使用万古霉素，防止万古霉素滥用及出现耐药菌株。3) 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染时需使用万古霉素。4) 愈合缓慢或临床表现特别严重的金黄色葡萄球菌导管出口处感染，可加用利福平 450 mg 或 600 mg qd，但利福平不可单独使用。5) 铜绿假单胞菌导致的出口处感染较为难治，通常需要两种抗菌药物联合使用，并延长疗程，感染持续 3 周仍不能控制，则应拔管。推荐首选口服喹诺酮类药物。

#### (4) 用药途径

抗菌药物推荐口服途径，除非出口处感染的致病菌为 MRSA。

#### (5) 抗感染疗程

抗感染治疗应持续至出口处完全恢复正常，通常至少需要 2 周，铜绿假单胞菌出口处感染通常需要 3 周。

## 三、腹膜透析患者的预防用药<sup>[1-4]</sup>

### 1. 腹透导管置入

(1) 每个 PD 中心基于区域性的抗菌药物耐药谱，确定各自中心预防性抗菌药物的选择；(2) 推荐术前 30 min 使用第一代或第二代头孢菌素一次剂量预防感染；(3) 对头孢菌素过敏或 MRSA 感染率较高的 PD 中心，可选万古霉素。万古霉素需要在手术前 1~2 小时输入<sup>[5-6]</sup>；(4) 若有感染高危因素，腹透导管置入术后 12 h 可使用第一代或第二代头孢菌素 1~2g。

## 2. 出口处护理

(1) 如患者导管出口处周围皮肤有金黄色葡萄球菌定植，每日在导管出口处局部使用抗菌药物（莫匹罗星或庆大霉素）乳膏或软膏。(2) 鼻部细菌培养显示携带金黄色葡萄球菌者，可每天 2 次局部使用莫匹罗星软膏，每月进行 1 个疗程治疗，为期 5~7d。避免间断使用莫匹罗星以防止产生耐药株。

## 3. 侵入性介入操作

腹膜透析患者接受侵入性操作后可能会出现腹膜炎。(1) 所有涉及腹部或盆腔的操作（如结肠镜检、肾移植、子宫内膜活检等）之前应排空透析液，并使用单次剂量口服抗菌药物(如头孢呋辛 0.25 g)；(2) 口腔科操作前 2 h 应给予抗菌药物口服（如单剂量口服阿莫西林）；(3) 经结肠镜行息肉切除术前应给予氨苄西林 1 g 静脉使用。

## 4. 预防性抗真菌治疗

推荐腹透相关腹膜炎患者接受广谱抗菌药物治疗期间预防性使用抗真菌药物。可选择制霉菌素或氟康唑，但用药期间需要权衡药物相互作用、不良反应和菌株耐药等问题。

# 四、腹膜透析患者血流感染的抗菌治疗<sup>[6-7]</sup>

## 1. 定义

血流感染：指因致病菌侵入人体血液循环，并在体内生长繁殖或产生毒素而引起的严重的全身性反应，血培养可获阳性结果，主要包括败血症、菌血症和脓毒症。本章节特指腹膜透析相关性腹腔感染引发的血流感染。

## 2. 抗感染用药方案

### (1) 给药时机

尽早开始抗菌药物的经验治疗，在给予抗菌药物治疗前应留取血液及感染相关其他标本（如导管尖头、尿液等）送培养。获病原菌后进行药敏试验，按经验治疗效果及药敏试验结果调整抗菌方案。

### (2) 抗感染用药方案

腹膜透析患者合并血流感染常病情危急，一旦临床高度怀疑血流感染，应即按患者原发病灶、免疫功能状况、发病场所及其他流行病学资料综合考虑其可能的病原，经验性选用适宜的抗菌药物治疗。根据病原菌的敏感性选择相应血药浓度高的药物。当药物 Vd（表观分布容积）越小，PB（蛋白结合率）越高，表示药物向组织渗透较慢，血液浓度高，停留时间长，对血流感染效果越佳。综合药物 Vd 和 PB 考量，推荐：如革兰氏阳性菌可选择苯唑西林、头孢唑啉、头孢曲松、万古霉素、替考拉宁或达托霉素等；如为革兰氏阴性菌，可选择血药浓度较高的第三代头孢菌素中的头孢曲松、头孢哌酮或碳青霉烯类。利奈唑胺血药浓度低，仅适用于肺炎引起的菌血症或万古霉素耐药所致的菌血症。

明确病原菌后，根据药敏试验结果调整用药。血流感染常见病原体抗菌药物用药方案可参考表 7-2。

### (3) 给药途径

静脉给药，宜选用杀菌剂，必要时可联合用药。

### (4) 给药疗程

疗程一般需用药至体温恢复正常后 7~10 天。复杂性血流感染需全身使用抗菌药物 4~6 周。

表 7-2 血流感染常见病原体的处理方案<sup>[7]</sup>

金黄色葡萄球菌	1) MSSA: 选苯唑西林、头孢唑林; 2) MRSA: 选万古霉素、达托霉素、替考拉宁; 3) 当 MRSA 对万古霉素 MIC>2mg/L 时: 宜选用达托霉素。
凝固酶阴性葡萄球菌	1) MSCNS: 可选苯唑西林; 2) MRCNS: 万古霉素、替考拉宁、达托霉素。
肠球菌属	1) 青霉素敏感: 选氨苄西林; 2) 青霉素耐药, 但万古霉素敏感: 选万古霉素; 3) VRE: 达托霉素或利奈唑胺。
铜绿假单胞菌	具有抗假单胞菌属活性的第三、四代头孢菌素类、碳青霉烯类或哌拉西林/他唑巴坦, 联合氨基糖苷类或具有抗假单胞菌属活性的喹诺酮类。
肠杆菌科细菌	1) 不产 ESBL 的细菌: 首选第三代头孢菌素; 2) 产 ESBL 细菌可选碳青霉烯类、哌拉西林、他唑巴坦等酶抑制剂合剂, 或敏感的非典型 β-内酰胺类药物 (如拉氧头孢、氟氧头孢等); 3) CRE 则选用以多粘菌素或替加环素为基础的联合用药, 对碳青霉烯类低耐药时 (MIC 为 4~8mg/L) 也可联用碳青霉烯类。
不动杆菌属	常需联合应用含舒巴坦复方制剂或氨苄西林、碳青霉烯类、多粘菌素、替加环素或多西环素等。

注: MSSA: 甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌; MRSA: 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; MSCNS: 甲氧西林敏感的凝固酶阴性葡萄球菌; MRCNS: 甲氧西林耐药凝固酶阴性葡萄球菌; ESBL: 超广谱 β-内酰胺酶; VRE: 万古霉素耐药肠球菌; CRE: 耐碳青霉烯类肠杆菌

## 五、腹膜透析患者肺部感染的抗感染治疗

### 1. 定义与诊断标准

#### (1) 定义

腹膜透析患者由于自身免疫力下降以及相关并发症的原因导致终末气道、肺泡腔及在内的肺实质炎症, 为腹膜透析肺部感染, 是导致腹膜透析患者死亡的重要原因之一。

#### (2) 诊断标准

符合 1) 或 2) 中任何一项, 并除外肺结核、肺肿瘤、非感染性肺间质性疾病、肺水肿、肺不张、肺栓塞、嗜酸粒细胞浸润症及肺血管炎等后, 可诊断为肺部感染。

1) 肺部感染相关临床表现: a、新近出现的咳嗽、咳痰或原有呼吸道疾病加重, 伴或不伴浓痰、胸痛、呼吸困难及咯血; b、发热; c、肺实变征和(或)闻及湿罗音; d、外周血白细胞 $>10 \times 10^9/L$  或 $<4 \times 10^9/L$ , 伴或不伴细胞核转移。

2) 胸部影像学检查显示新出现的斑片状浸润影、叶或段实变影、磨玻璃影或间质性改变。

## 2. 抗感染用药方案

### (1) 给药时机

入院或诊断后立即采取痰标本, 做涂片革兰氏染色检查及培养, 体温高、全身症状严重者应同时送血培养, 尽早开始经验性治疗。

### (2) 致病菌<sup>[8-9]</sup>

腹膜透析合并肺部感染时以革兰氏阴性菌为主, 并以肺炎克雷伯杆菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌常见。其他: 革兰氏阳性菌(主要为肺炎球菌、粪肠球菌和金黄色葡萄球菌)和真菌。

### (3) 用药方案<sup>[7]</sup>

首先针对常见病原菌的经验治疗。经验性抗感染治疗: ①按常见致病菌与耐药特点选择药物, 注意结合当地病原体分布及抗菌药物耐药情况。②选择肺组织分布浓度较高的抗菌药物。③根据抗菌药物 PK/PD 的特点优化给药方案。④XDR 或 PDR 菌致严重肺部感染时, 建议联合用药。

明确病原菌后, 根据药敏试验结果调整用药。腹膜透析患者肺部感染常见病原体的处理方案参考表 7-3。

### (4) 用药途径<sup>[6]</sup>

轻症且胃肠道功能正常患者可选用生物利用度良好的口服药物; 重症患者选用静脉给药, 待临床表现显著改善并能口服时改用口服药。

### (5) 抗感染疗程<sup>[6]</sup>

疗程根据不同病原菌、病情严重程度、基础疾病等因素而定。肺脓肿、脓胸等严重肺感染, 给药剂量要足够充分, 抗菌药物总疗程 6~10 周或更长, 通常应于体温正常后 2 周以上, 患者周围白细胞恢复正常, X 线胸片显示脓腔及炎性病变完全消失或胸液吸收, 方可考虑停药, 以防止复发。

表 7-3 腹膜透析患者肺部感染常见病原体的处理方案<sup>[7]</sup>

肠杆菌科细菌	1) 不产 ESBL 的细菌: 首选第三代头孢菌素; 2) 产 ESBL 细菌可选碳青霉烯类、哌拉西林、他唑巴坦等酶抑制剂合剂, 或敏感的非典型 $\beta$ -内酰胺类药物(如拉氧头孢、氟氧头孢等); 3) CRE 则选用以替加环素为基础的联合用药, 对碳青霉烯类低耐药时(MIC 为 4~8mg/L)也可联用碳青霉烯类。
--------	---



铜绿假单胞菌	具有抗假单胞菌属活性的第三、四代头孢菌素类、碳青霉烯类或哌拉西林/他唑巴坦，联合氨基糖苷类或具有抗假单胞菌属活性的喹诺酮类；
肺炎链球菌	青霉素敏感：首选青霉素，可选氨苄西林、阿莫西林； 青霉素耐药：首选头孢噻肟、头孢曲松，可选左氧氟沙星、莫西沙星。
金黄色葡萄球菌	1) MSSA：苯唑西林、氯唑西林，可选头孢唑啉，头孢呋辛； 2) MRSA：糖肽类+磷霉素或利奈唑胺，可选糖肽类+利福平； 3) MASA 且万古霉素 MIC $\geq$ 1：推荐利奈唑胺。达托霉素在肺部易被肺泡表面活性物质灭活，不能用于肺部感染治疗。
肠球菌属	1) 青霉素敏感：选氨苄西林； 2) 青霉素耐药，但万古霉素敏感：选万古霉素； 3) VRE：选利奈唑胺。
厌氧菌	首选：氨苄西林/舒巴坦，可选甲硝唑，克林霉素。

注：MSSA:甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌；MRSA:耐甲氧西林金黄色葡萄球菌；MSCNS:甲氧西林敏感的凝固酶阴性葡萄球菌；MRCNS:甲氧西林耐药凝固酶阴性葡萄球菌；ESBL:超广谱  $\beta$ -内酰胺酶；VRE:万古霉素耐药肠球菌；CRE:耐碳青霉烯类肠杆菌

## 第二节 抗菌药物药代动力学参数及用法用量

本指南所推荐抗菌药物剂量仅针对成年人。

腹膜透析是治疗急性肾损伤和慢性肾衰竭的有效肾脏替代治疗方法之一，是终末期肾病(ESRD)患者重要的肾脏替代治疗方法，具有较好的残余肾功能保护作用<sup>[2]</sup>。许多抗菌药物在人体内主要经肾排除，而某些抗菌药物具有肾毒性，腹膜透析合并感染者应用抗菌药物的原则如下：1. 尽量避免使用肾毒性抗菌药物，确有应用指征时，必须调整给药方案。2. 根据感染的严重程度、病原菌种类及药敏试验结果等选用无肾毒性或肾毒性低的抗菌药物。3. 根据患者肾功能减退程度、抗菌药物在体内的药代动力学/药效学特点以及抗菌药物经腹膜透析可清除的程度调整给药剂量及方法，具体抗菌药物药代动力学的具体参数参考表 7-4。4. 对于安全治疗范围窄，个体用药差异大，影响因素多，临床易发生不良反应或疗效欠佳的抗菌药物，宜尽可能进行血药浓度监测<sup>[7-10]</sup>。目前推荐的抗菌药物进行 TDM 的原则见附表 1。

表 7-4 抗菌药物药代动力学参数<sup>[11-13]</sup>

药物名称	蛋白结合率 (%)	AUC (L/kg)	半衰期 (h) (正常肾功能/ 末期肾衰竭)	消除途径	原型尿排出量 (%)	腹膜透析能否消除
氨基糖苷类						
阿米卡星	<20	0.22~0.29	2~3/17~150	肾	94~98	可消除相当量， t <sub>1/2</sub> 显著缩短

庆大霉素	<30	0.3	2~3/20	肾	90	CAPD 清除率 3ml/min, t1/2 显著缩短
奈替米星	<30	0.3	1.8/延长	肾	85	可消除相当量, t1/2 显著缩短
妥布霉素	<5	0.25	2~3/5~70	肾	90	可消除相当量, t1/2 显著缩短
头孢菌素类						
头孢唑林	74~86	0.12	1.4~1.8/18~36	肾	80~90	不可消除
头孢氨苄	15	0.35	1/16	肾	80~90	可消除
头孢拉定	8~12	0.25~0.46	1/6~15	肾	>90	可消除
头孢克洛	25	0.24~0.35	0.5~0.9/2.3~2.8	肾、肝	60~85	可消除
头孢呋辛	50	0.13~1.8	1.2/17	肾	85~90	可消除
头孢呋辛酯	50	0.13~1.8	1.2/17	肾	32~48	可消除
头孢丙烯	36	0.23	1.3/5.2	肾	62~69	ND
头孢噻肟	40	0.15~0.55	0.9~1.14/2.5	肾、肝	40~60	不可消除
头孢泊肟酯	20~40	0.6~1.2	2.4/26	肾	29~33	不可消除
头孢唑肟	30	0.4	1.7	肾	80	ND
头孢克肟	65	0.11~0.6	3~4/11.5	肾	20	不可消除
头孢曲松	85~95	0.12~0.18	6~9/14.7	肾、肝	40~60	不可消除
头孢哌酮	70~93. 5	11.4~13.6	1.99~2.45/延长	肾、肝	20~30	消除不显著
头孢他啶	<10	0.28~0.4	2/13~25	肾	80~90	可消除
头孢吡肟	15~19	0.26	2.6/19	肾	80~90	不可消除
头孢哌酮舒巴坦	38	10.2~11.3/ 18.0~27.6	头孢哌酮 1.7/ 不变; 舒巴坦 1/6.9~9.7	肾	25/72	ND
头孢洛林	20	20.3	2.5/延长	肾	88	可消除
青霉素类						
青霉素 G	45~65	ND	0.5/2.5~10	肾	75~90	不可消除
阿莫西林	20	0.3	1~1.5/7~20	肾、肝	60	不可消除

氨苄西林	20	0.17~0.31	1~1.5/7~20	肾、肝	50~60	不可消除
氨苄西林钠舒巴坦	28/38	ND	1/延长	肾、肝	50~60	ND
哌拉西林/他唑巴坦	30~40/ 30~40	131~298/ 6.0~39.8	哌拉西林 0.7/1.4; 他唑巴 坦 1.2/4.8	肾	68/80	不可消除
苯唑西林	90~94	0.11	0.4~0.7/ND	肾、肝	40~55	不可消除
大环内酯类						
阿奇霉素	12~52	31.1	48~96/ND	肝	6~12	不可消除
红霉素	70~95	0.6~1.2	1.5~2/4~7	肝、肾	2~15	不可消除
克拉霉素	80	2~4	3~7/延长	肝、肾	15~40	不可消除
喹诺酮类						
环丙沙星	20~40	2.5	3~5/8	肾、肝	40~70	不可消除
氧氟沙星	25	1.5~2.5	4~6/15~60	肾	70~90	可消除, 透析后 给药
左氧氟沙星	30~40	1.1~1.5	6~8/35	肾	>85	不可消除
莫西沙星	30~50	2	12/不变	体内代 谢	19	ND
四环素类						
多西环素	>90	0.7	18/不变	肾、肝	33~45	不可消除
米诺环素	75	1~1.5	11~26/12~18	肝、肾	5~10	不可消除
糖肽类						
万古霉素	10~50	0.47~1.1	6/120~216	肾	80	不可消除
替考拉宁	90~95	0.94~1.4	150/62~230	肾	>97	不可消除
碳青霉烯类						
亚胺培南/ 西司他丁	20/40	ND	亚胺培南 1/4 西司他丁 1/16	肾	70	ND
美罗培南	2	0.35	1/6~13.7	肾	70	可消除
其他类						
氨基糖苷类	60	0.5~1	1.7/6~8	肾	60~70	不可消除
克林霉素	>90	0.6~1.2	2~3/3~5	肝、肾	10	不可消除
拉氧头孢	60	ND	2.3~2.75/50	肾	90	不可消除

甲硝唑	10~20	0.7~1.5	5.6~11.4/7~21	肾、肝	20	不可消除
替加环素	71~89	7~9	42/可能不变	肝	22	不可消除
达托霉素	90~92	0.092~0.104	8.1~9/29.41	肝	约 50	不可消除
奎奴普丁/ 达福普汀	ND	0.24/0.45	1/3	肝、胆	15~19	不可消除
利奈唑胺	31	0.6	5~7/不变	肾、肝	30	可能被消除
磺胺甲噁唑 /甲氧苄啶	60~70/ 30~46	0.15	磺胺甲噁唑： 6~12/20~50 甲氧苄啶： 8~10/20~49	肾、肝	20~40/4 0~60	不可消除
抗结核药						
利福平	80	0.64~0.66	2~5/1.8~11	肾	15~30	不可消除
异烟肼	0~10	0.75	1.2~3.5/1~17	肾	4~32	相当量被消除
吡嗪酰胺	10	0.75~1.3	9~10/26	肝	4	不可消除
乙胺丁醇	20~30	1.6~3.2	3~4/5~15	肾	50	不可消除
抗真菌药						
两性霉素 B	>90	4	24~48（长期使用可达 15 天） /不变	代谢、 肾	2~5	不可消除
两性霉素 B 脂质体	90	0.1~0.44	6.3~10.7/不变	肝、肾	2~5	不可消除
氟康唑	11~12	0.65~0.7	30/98	肾	80	部分可消除
伊曲康唑	99.8	10	20~40/不变	肝	<0.03	不可消除
伏立康唑	58	4.6	6（与剂量相关）/不变	肝	<2	可消除
泊沙康唑	>98	0.15	0~66（平均 35） /不变	肝	<0.2	不可消除
卡泊芬净	97	ND	12~15 天/延长 但不明显	肝	1.4	不可消除
米卡芬净	>99	0.28~0.5	10~17/不变	肝	11.6	不可消除
氟胞嘧啶	2~4	0.65~0.91	3~6/75~200	肾	90	可消除

备注：ND:无数据；

## 一、腹腔给药

腹腔给药，即腹透液中加入抗菌药物留腹治疗。分为间断给药(每天或每间隔若干天仅在一次腹透液交换时加药)和持续给药(每次交换给药)两种方案<sup>[1]</sup>。两种给药方案均可获得有效药物浓度。CAPD 及 APD 患者腹腔内使用抗菌药物的推荐剂量分别见表 7-6、表 7-7，

如患者仍有残余肾功能（尿量 $\geq 100$  ml/d），应在此基础上增加 25% 的剂量<sup>[2]</sup>。

腹腔给药监护要点：

1. CAPD 患者间歇给药时，加入抗菌药物的腹膜透析液至少留腹 6h。APD 患者发生腹膜炎时可延长单次循环时间或暂时将透析模式转变为 CAPD，以满足对抗菌药物留腹时间的要求<sup>[2]</sup>。

2. 配伍禁忌：（1）青霉素类与氨基糖苷类混合后，两者抗菌活性明显减弱，因此两者不能在同一容器内给药。（2）万古霉素、氨基糖苷类抗菌药物和头孢菌素类药物混入一袋大于 1L 的透析液中是相容的，且总体来说，不会失去其生物活性。（3）任何需要混用的抗菌药物须分别用不同的注射器经无菌操作加入透析液中。（4）透出液浑浊程度较重时，可在腹膜透析液中添加肝素（500 U/L）以避免纤维素凝结阻塞腹膜透析导管，但已知存在配伍禁忌的抗菌药物和肝素不得加入同一袋透析液中<sup>[1-2]</sup>。

3. 头孢菌素：既可以持续给药（每次交换都加药），也可以每日间断给药；腹膜透析相关腹膜炎患者使用第一代头孢菌素时建议采用连续给药的方式<sup>[2]</sup>。

4. 氨基糖苷类抗菌药物可采用间断或连续给药方案，长期使用氨基糖苷类抗菌药物可能具有耳毒性并影响残肾功能，但短期（ $\leq 2$  周）腹腔内使用安全有效。当此类药物用于腹膜透析相关性腹膜炎的经验性抗感染治疗时，推荐采用间歇给药方式且用药时间应少于 3 周，如有条件可监测血药浓度。氨基糖苷类可经腹膜透析清除，腹膜透析后需静脉补充丢失的药量，补充剂量参考表 7-5<sup>[1, 2, 10, 12, 13]</sup>。

表 7-5 氨基糖苷类腹膜透析后需静脉补充剂量<sup>[12, 13]</sup>

氨基糖苷类	剂量
阿米卡星	补充丢失量 15~20mg/L 透析液/日
庆大霉素	补充丢失量 3~4mg/L 透析液/日
奈替米星	补充丢失量 3~4mg/L 透析液/日
妥布霉素	补充丢失量 3~4mg/L 透析液/日

注：CAPD 常用方式：2L 透析液置换 qid（比如阿米卡星：8L\*20mg 丢失/L=160mg 阿米卡星 IV 补充 qd）。

5. 喹诺酮类抗菌药物为浓度依赖性药物，推荐采用连续给药方案<sup>[1, 7]</sup>。

6. 糖肽类抗菌药物：（1）万古霉素通常采用间断给药方案，5~7 d 给药 1 次，维持谷浓度在 15 mg/L 以上，如低于 15 mg/L，应追加 1 次剂量。在给药后的第 5 天开始测定浓度，如果患者肾功能较差（如每天尿量 $< 100$  mL），则需要更早测定浓度。持续测定血清浓度直至制定出合适的剂量方案，之后谷浓度测定可改为 1 周 1 次<sup>[1, 14]</sup>。（2）持续腹膜透析的患者第 1 次替考拉宁负荷剂量静脉给药 400mg(6mg/kg)，在第一周中每袋透析液内按 20mg/L 的剂量给药，在第二周中于交替的透析液袋中仍按 20mg/L 的剂量给药，在第三周中仅在夜间的透析液袋内按 20 mg/L 的剂量给药<sup>[15]</sup>。

表 7-6 CAPD 患者常用抗菌药物经腹腔给药用法用量<sup>[1, 2, 13]</sup>

抗菌药物	间断给药 (1 次/d)	持续给药 (所有交换)
<b>氨基糖苷类</b>		
阿米卡星	2mg/(kg d)	LD25mg/L, MD12mg/L
庆大霉素	0.6mg/(kg d)	LD8mg/L, MD4mg/L
奈替米星	0.6mg/(kg d)	MD10mg/L
妥布霉素	0.6mg/(kg d)	LD3mg/L, MD0.3mg/L
<b>头孢菌素类</b>		
头孢唑林、头孢氨苄、头孢拉定	15~20mg/(kg d)	LD500mg/L, MD125mg/L
头孢唑肟	1000mg/d	LD250mg/L, MD125mg/L
头孢噻肟	500~1000mg/d	ND
头孢曲松	1000mg/d	ND
头孢哌酮	ND	LD500mg/L, MD62.5~125mg/L
头孢他啶	1000~1500mg/d	LD500mg/L, MD125mg/L
头孢吡肟	1000mg/d	LD250~500mg/L, MD100~125mg/L
<b>青霉素类</b>		
青霉素 G	ND	LD50000U/L, MD25000U/L
阿莫西林	ND	MD150mg/L
阿洛西林	ND	MD125mg/L
氨苄西林	ND	MD125mg/L
氨苄西林钠舒巴坦	2g/1g q12h	LD750~100mg/L, MD100mg/L
哌拉西林/他唑巴坦	ND	LD4g/0.5g, MD1g/0.125g
<b>喹诺酮类</b>		
环丙沙星	ND	MD50mg/L
氧氟沙星	ND	MD300000U(30)mg/袋
<b>糖肽类</b>		
万古霉素	15~30mg/kg, q5~7d	LD30mg/L, 每袋 1.5mg/kg
替考拉宁	15mg/kg, q5d	LD400mg/L, 每袋 1.5mg/kg
<b>碳青霉烯类</b>		
亚胺培南/西司他丁	500mg, 隔袋 1 次	LD250mg/L, MD50mg/L
美罗培南	1g	ND
<b>其他抗菌药物</b>		
氨基曲南	2g 25mg/L, 隔袋 1 次;	LD1000mg/L, MD250mg/L
奎奴普丁/达福普汀	联合静脉给药每次 500mg, bid	

达托霉素	ND	LD100mg/L, MD20mg/L
多黏霉素 B	ND	MD300000U(30mg)/袋
抗真菌类		
两性霉素 B	NA	MD1.5mg
氟康唑	200mg IP, 每 24~48 小时	ND
伏立康唑	2.5mg/kg IP, 每天 1 次	ND

注：经肾脏清除的药物用于有残余肾功能的患者(尿量≥100ml/d)时剂量增加 25%；ND：没有数据；NA：不适用；IP：腹腔内加药；LD：负荷剂量；MD：维持剂量

表 7-7 APD 患者腹腔内使用抗菌药物的参考剂量<sup>[2]</sup>

抗菌药物	剂量
头孢唑啉	20mg/kg, qd
头孢吡肟	1g, qd
万古霉素	LD 30mg/kg, MD 15mg/kg, q3~5d(添加于长留腹的腹膜透析液中)
妥布霉素	LD 1.5mg/kg, MD 0.5mg/kg, qd(添加于长留腹的腹膜透析液中)
氟康唑	200mg, q24~48h

注：经肾脏清除的药物用于有残余肾功能患者（尿量≥100ml/d）时剂量需增加 25%；LD：负荷剂量（mg/L）；MD：维持剂量（mg/L）。

## 二、口服给药

对于轻、中度感染，以及其他途径不适用患者，可选取口服吸收良好的抗菌药物品种进行治疗<sup>[6]</sup>。目前常用口服抗菌药物的用法用量见表 7-8。

口服给药监护要点：

1. 进食可使口服头孢克洛、红霉素、环丙沙星、利福平、异烟肼、吡嗪酰胺、伏立康唑等的吸收减少，建议空腹服用。若服用吡嗪酰胺发生胃肠道反应可与食物同服，减轻症状<sup>[16]</sup>。

2. 对于脂溶性药物如头孢呋辛酯、头孢泊肟酯、伊曲康唑、泊沙康唑与食物同服可增加药物吸收。胃酸缺乏病人，伊曲康唑最好与可乐饮料同服。而对胃肠道易造成刺激的药物如甲氧苄啶/磺胺甲噁唑、乙胺丁醇、氟胞嘧啶建议与食物同服减少胃肠道反应<sup>[16]</sup>。

3. 为避免结晶尿的发生，服用环丙沙星、甲氧苄啶/磺胺甲噁唑应多饮水，保证 24 小时排尿量<sup>[16]</sup>。

4. 阿奇霉素避免与含铝或镁的抗酸药合用，如需合用，阿奇霉素应在服用上述药物前 1h 或后 2h 给予<sup>[16]</sup>。

5. 喹诺酮类与含二价或多价离子的药物或食物合用，需间隔 2 h 以上<sup>[16]</sup>。

6. 铝抗酸药可延缓并减少异烟肼口服后的吸收，应避免两者同时服用，或在服用抗酸药至少 1h 服用异烟肼<sup>[16]</sup>。

7. 乙胺丁醇一日剂量宜一次顿服，一日剂量分剂量服用可能无法达到有效血药浓度<sup>[16]</sup>。
8. 泊沙康唑肠溶片和口服混悬液的用药剂量不同，两个剂型不可以互换使用<sup>[16]</sup>。

表 7-8 CAPD 患者常用口服抗菌药物的用法用量<sup>[1, 2, 12, 13]</sup>

抗菌药物	达峰时间	剂量	服用方法
青霉素类			
阿莫西林	2h	250, 500mg bid	空腹或餐中
头孢菌素类			
头孢氨苄	1h	500mg q12h	空腹或餐中
头孢克洛	0.5~1h	500mg q12h	空腹
头孢丙烯	1.5h	250mg qd	空腹或餐中
头孢呋辛酯	2.5~3h	500mg qd	餐中
头孢克肟	2~4h	200mg qd	空腹或餐中
头孢泊肟酯	2~3h	200mg qd	餐中
大环内脂类			
红霉素	2~3h	250mg qid	空腹
克拉霉素	2.7h	首剂 500mg,后 250mg bid	空腹或餐中
阿奇霉素	2.5~2.6h	250~500mg qd	空腹或餐中
喹诺酮类			
环丙沙星	1~2h	250mgbid/500mg qd	空腹，饮 250ml 水送服
左氧氟沙星	1h	250mg qd	空腹或餐中
莫西沙星	1~3h	400mg qd	空腹或餐中，饮水不限
四环素类			
多西环素	1.5~4h	LD100mg q12h,MD 100~200mg qd	空腹或餐中
米诺环素	3h	LD200mg ,MD100mg q12h	空腹或餐中
其他类型			
克林霉素	2.5h	300~450mg tid	空腹或餐中
甲硝唑	1~2h	400mg tid	空腹或餐中
利奈唑胺	1~2h	300~600mg bid	空腹或餐中
甲氧苄啶/磺胺	2~4h/1~4h	80/400~160/800mg bid	餐中
甲噁唑			
利福平	1.5~4h	BW<50kg,450mg/日； BW≥50kg, 600mg/日	空腹顿服



异烟肼	1~2h	200~300mg qd	空腹
吡嗪酰胺	2h	5mg/kg qd	空腹
乙胺丁醇	2~4h	15mg/kg q48h	可与食物同服
抗真菌药物			
氟胞嘧啶	2~4h	0.5~1g PO qd	餐中
氟康唑	1~2h	LD 200mg PO, MD 50~100mg qd	空腹或餐中
伊曲康唑	4h	口服液: 100mg q12~24h	餐后即服
伏立康唑	1~2h	BW>40kg, LD 400mg q12h, MD200mg q12h; BW<40kg, LD 200mg q12h, MD 100mg q12h	空腹
泊沙康唑	5h	肠溶片:负荷 300mg q12h, 随后 300mg qd; 口服混悬液: 预防 200mg tid; 治疗 400mg,bid	餐中或餐后即服 (20min 内)

注: 空腹: 餐前 1 小时或餐后 2 小时; 餐中: 与食物同服; BW: 体重; LD: 负荷剂量; MD 维持剂量

### 三、静脉给药

在 CAPD 过程中, 大于 60% 注入腹腔的药物在 3~6h 的滞留时间内被吸入了体内。由于 CAPD 具有持续性特征, 这种给药途径可使药物达到机体系统, 但并不是所有注入腹腔的药物都达到了循环系统或者达到有效的治疗浓度。因此, 在某些情况下, 如血流感染、重症肺炎等严重感染, 仍需静脉给药, 因为药物通过毛细血管可能比经过腹膜更容易运送到感染部位<sup>[17]</sup>。常用抗菌药物静脉给药用法用量见表 7-9。

静脉给药监护要点:

1. 根据抗菌药物药代动力学/药效学(PK/PD)特点优化给药方案: 浓度依赖性药物要增加单次给药剂量, 时间依赖性药物在给予充分剂量的基础上增加给药频次或延迟滴注时间<sup>[6]</sup>。

2. 抗菌药物静脉给药不宜同瓶滴注。存在有配伍禁忌两者或多种抗菌药物必须联合用药, 静脉给药时必须分瓶滴注。如氨基糖苷类与  $\beta$ -内酰胺类联合用药有增效作用, 但氨基糖苷类与  $\beta$ -内酰胺类(青霉素类和头孢菌素类)混合可导致相互失活, 因此联合应用上述抗菌药物时必须分瓶滴注, 并建议不同部位给药<sup>[6]</sup>。

3. 静脉滴注需控制滴注速度主要原因有: 快速滴注(1)具有血管刺激性, 可引起静脉炎、静脉血栓;(2)血药浓度峰过高, 可导致严重不良反应。(3)可引起血容量过多, 致心脏负荷过重。氨基糖苷类抗菌药物有神经阻滞作用, 滴注速度过快可引起呼吸抑制。青霉素

类抗菌药物滴注过快可致“青霉素脑病”。氟喹诺酮类可延长 QT 间期，输注时间过快可引起心律失常，女性和老年患者更加敏感。短小时内静滴糖肽类抗菌药物可使组胺释放出现红人综合征、低血压等副作用。两性霉素 B 每次滴注时间需 6h 以上，快速滴注可引起心脏毒性，缓慢滴注可减少对静脉的刺激，且可降低肾毒性。两性霉素 B 脂质体滴注时间可缩短至不少于 2h。伏立康唑滴注过快可引起静脉炎、血栓性静脉炎以及引起 QT 间期延长。卡泊芬净滴注过快可引起静脉炎、血栓性静脉炎及心动过速<sup>[12, 16]</sup>。

4. 两性霉素 B 及两性霉素 B 脂质体须用 5% 葡萄糖注射液稀释(不可用氯化钠注射液，因可产生沉淀)，稀释用葡萄糖注射液的 pH 应在 4.2 以上<sup>[16]</sup>。

5. 两性霉素 B、环丙沙星、莫西沙星、米卡芬净遇光可分解，需避光滴注<sup>[16]</sup>。

表 7-9 CAPD 患者常用抗菌药物静脉给药用法用量<sup>[1, 2, 3, 10, 15]</sup>

抗菌药物	剂量	滴注时间或滴速
氨基糖苷类		
阿米卡星	2mg/kg , q48h	30~60min
庆大霉素	2mg/kg , q48h	30~60min
奈替米星	2mg/kg , q48h	1.5~2h
妥布霉素	1mg/kg, 随后根据血清浓度调整	30~60min
头孢菌素类		
头孢唑林	0.5g , q12h	ND
头孢呋辛	0.75~1.5g , qd	30min
头孢他啶	负荷: 1g , 后 0.5g, qd	20~30min
头孢吡肟	1~2g , q48h	30min
头孢噻肟	0.5~1g , qd	40~60min
头孢哌酮	1~2g , q6~12h	ND
头孢曲松	1~2g, q12~24h	≥30min
头孢哌酮舒巴坦	舒巴坦剂量: 0.5g , q12h	>15~60min
头孢洛林	200mg, q12h	>60min
青霉素类		
青霉素 G	0.5~4MU , q12h	<50 万 U/min
氨苄西林	0.5g~1g , q12h	ND
氨苄西林钠舒巴坦	3g, qd	15~30min
哌拉西林/他唑巴坦	2.25g , q12h/q8h	>20~30min
喹诺酮类		
环丙沙星	200mg , q8h	>60min
莫西沙星	400mg , qd	90min
左氧氟沙星	LD: 0.5g,MD: 0.25g q48h	>60min

糖肽类		
万古霉素	LD: 1g,MD:0.5~1g, q48~72h	>60min
替考拉宁	LD: 6~12mg/kg, q12h, ×3 次; MD: 6~12mg/kg, q72h	>30min
碳青霉烯类		
亚胺培南	125mg~250mg, q12h	>20~30min
美罗培南	0.5g, qd	15~30min
其他类		
氨曲南	500mg, q8h	30~60min
拉氧头孢	1g, q36~48h 或 0.5g, q18~24h	>30min
甲硝唑	7.5mg/kg, q12h	30~60min
替加环素	首剂 LD100mg; MD 50mg, q12h	30~60min
达托霉素	6mg/kg, q48h	30min
奎奴普丁/达福普汀	7.5mg/kg, q8h	ND
抗真菌药物		
两性霉素 B	<1mg/kg, 每日或隔 1~2 日给药 1 次	>6h
两性霉素 B 脂质体	3~4mg/kg/天, 最大 6mg/kg/天	>2h
氟康唑	肾功能正常剂量的 50%	<10ml/min
伏立康唑	LD:6mg/kg, q12h; MD:4mg/kg, q12h	1~2h
卡泊芬净	首剂 LD:70mg qd, MD 50mg qd。	1h
米卡芬净	50~150mg, qd	≤75mg 滴注>30min, >75mg 滴注>1h

注: LD: 负荷剂量; MD: 维持剂量; ND: 没有资料;

### 第三节 各种抗菌药物具体药学监护要点

#### 一、氨基糖苷类

表 7-10 氨基糖苷类抗菌药物药学监护要点<sup>[1, 2, 4, 16]</sup>

监护要点	氨基糖苷类
禁忌	1. 对氨基糖苷类过敏者; 2. 配伍禁忌: 两性霉素 B、头孢噻吩钠、呋喃妥因、磺胺嘧啶钠、四环素。
主要不良反应及处理措施	不良反应: 1. 肾毒性; 2. 耳毒性药物; 3. 神经--肌肉阻滞作用; 4. 变态反应; 5. 神经系统毒性。 处理措施: 1. 推荐一日 1 次给药方案; 2. 血药浓度监测; 3. 不宜与其他肾毒性药物、耳毒性药物、神经肌肉阻滞剂或强利尿剂同用; 4. 静脉给药缓慢滴注; 5. 补充足够水分, 减少肾损害; 6. 避免用于重症肌无力、帕金森病、第 VIII 对脑神经损伤患者; 7. 疗程不宜过长; 一旦证实了致病菌以及药敏结

	果, 尽早从经验性氨基糖苷类药物换成其他药物(如三代头孢菌素)。
主要药物相互作用	1. 与多粘菌素头孢菌素、利尿剂、他克莫司、一代头孢菌素注射剂联用可增加肾毒性; 2. 与卷曲霉素、万古霉素、铂类化合物联用可增加耳毒性和肾毒性; 3. 与非去极化肌松药、苏赛莫铵、新斯的明、吡啶联用可增加神经-肌肉阻滞作用; 4. 庆大霉素抑制 $\alpha$ -半乳糖激酶, 不与 $\alpha$ 或 $\beta$ -半乳糖激酶同用。

## 二、头孢菌素类

表 7-11 头孢菌素类抗菌药物药学监护要点<sup>[6, 12, 16]</sup>

监护要点	头孢菌素类
禁忌	1. 对侧链结构相同或相似的头孢菌素类、青霉素类有过敏史及有青霉素过敏性休克史患者; 2. 头孢曲松钠、头孢拉定注射剂禁止与含钙药品配伍; 3. 头孢哌酮-舒巴坦与乳酸钠林格注射液、利多卡因有配伍禁忌。
主要不良反应及处理措施	1. 过敏: 用药前须详细询问过敏史及用药史; 2. 戒酒硫样反: 应用药期间及治疗结束后 1 周内应避免摄入酒精饮料; 3. 低凝血酶原血症或出血: 合用维生素 K 可预防出血或尽量避免使用头孢哌酮、拉氧头孢等化学结构含四氮唑侧链药物。
注意事项	经肝、肾功能双途径排泄药物, 合并有肝功能不全患者, 需调整剂量, 如头孢哌酮舒巴坦、头孢曲松等。
主要药物相互作用	1. 与氨基糖苷类有协同作用; 2. 头孢菌素类(尤其是一代头孢)与氨基糖苷类、袢利尿药及其他肾毒性药物合用, 可增加上述药物肾毒性, 应注意监测肾功能; 3. 与肝素、华法林等抗凝药合用, 增加出血风险。

注: 表 7-11 适用于第一至第五代头孢、头霉素类、氧头孢烯类抗菌素;

## 三、青霉素类

表 7-12 青霉素类抗菌药物药学监护要点<sup>[16]</sup>

监护要点	青霉素类
禁忌	1. 对任何青霉素类过敏; 2. 青霉素皮试阳性; 3. 青霉素与重金属, 特别是铜、锌有配伍禁忌。
主要不良反应及处理措施	1. 过敏: 无论采用何种给药途径, 使用青霉素类药物或含青霉素类的复方制剂前必须详细询问过敏史及用药史, 并按说明书要求做青霉素皮试, 皮试阳性反应患者禁用; 2. 神经毒性(青霉素脑病): 避免给药剂量过大, 血药浓度过高, 静脉给药速度不宜过快。

主要药物相互作用	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 干扰青霉素杀菌活性药物：氯霉素、红霉素、四环素、磺胺类；</li> <li>2. 增加青霉素类血药浓度药物：丙磺舒、阿司匹林、吡唑美辛、保泰松、磺胺类；</li> <li>3. 合用华法林可增强后者抗凝作用。</li> </ol>
----------	---

#### 四、大环内酯类

表 7-13 大环内酯类抗菌药物药学监护要点<sup>[16]</sup>

监护要点	大环内酯类
禁忌	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 对任何一种大环内酯类药物过敏者；</li> <li>2. 红霉素：禁止与特非那定、阿司咪唑、西沙比利、匹莫齐特等 CYP1A2、CYP3A4 代谢物合用；</li> <li>3. 克拉霉素：禁止与麦角生物碱类合用。</li> </ol>
主要不良反应及处理措施	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 胃肠道反应；</li> <li>2. 肝毒性；</li> <li>3. 大剂量或与耳毒性药物氨基糖苷类等合用，尤其在肾功能减退的患者可能增加耳毒性反应；</li> <li>4. 过敏反应；</li> <li>5. 心律失常；</li> <li>6. 合用卡马西平、茶碱类药物建议监测后者血药浓度。</li> </ol>
注意事项	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 肝功能损害避免使用；</li> <li>2. 老年人使用，发生尖端扭转型室性心动过速风险增加；</li> <li>3. 有重症肌无力病史患者，使用后病情增加风险；</li> <li>4. 克拉霉素不推荐与雷尼替丁、枸橼酸铋合用；</li> <li>5. Q-T 间期延长者慎用阿奇霉素。</li> </ol>
主要药物相互作用	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 拮抗：氯霉素、林可霉素；</li> <li>2. 大环内酯类（如：红霉素等）为 CYP3A4 抑制剂；与 P450 酶系代谢药物合用，应注意不良反应。</li> </ol>

#### 五、喹诺酮类药物

表 7-14 喹诺酮类抗菌药物药学监护要点<sup>[12, 16]</sup>

监护要点	喹诺酮类药物
禁忌	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 对任何一种喹诺酮类药物过敏者；</li> <li>2. 与可引发 Q-T 间期延长药物（如红霉素等）合用，尤其是老年人；</li> <li>3. 服用环丙沙星禁止同时服用替扎尼定；</li> <li>4. 左氧氟沙星、莫西沙星禁与西沙比利、决奈达隆、美索达嗪、硫利达嗪、匹莫齐特、齐拉西酮联用。</li> </ol>
主要不良反应及处理措施	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 严重中枢神经系统反应；</li> <li>2. 光毒性；</li> <li>3. 肝毒性；</li> <li>4. 溶血性尿毒综合征；</li> <li>5. 肌腱炎、肌腱断裂；</li> <li>6. 血糖波动；</li> <li>7. 心律失常。</li> </ol>
注意事项	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 肝和（或）肾功能不全患者癫痫发作和肌腱断裂的风险增加，需调整剂量；</li> <li>2. 环丙沙星口服或注射制剂应透析后给药；</li> <li>3. 喹诺酮类避免在原有中枢神经系统疾病中应用，以减少严</li> </ol>

	重中枢神经系统反应的可能；4. 用药期间及治疗结束数日内避免过度暴露与阳光或紫外线照射。
主要药物相互作用	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 碱化尿液药物可碱性环丙沙星尿中溶解度，导致结晶尿和肾毒性，不宜合用；</li> <li>2. 环丙沙星与咖啡因、茶碱类、华法林、环孢素、阿洛司琼、替扎尼定等 CYP1A2 调节药物、辛伐他丁等合用可增强后者浓度，不良反应增加；</li> <li>3. 与非甾体抗炎药可增加神经系统刺激，增加癫痫发生风险；</li> <li>4. 与已知可使 Q-T 间期延长的药物合用可增加心脏毒性风险；</li> <li>6. 与降糖药，可致血糖波动；</li> <li>7. 与丙磺舒合用可增加喹诺酮类血药浓度。</li> </ol>

## 六、四环素类药物

表 7-15 四环素类抗菌药物药学监护要点<sup>[16]</sup>

监护要点	四环素类药物
禁忌	1. 对四环素类中任何品种有过敏史；2. CAPD 患者禁用四环素。
主要不良反应及处理措施	1. 胃肠道反应；2. 肠道菌群失调；3. 二重感染；4. 肝损害；5. 肾损害；6. 血卟啉症急性发作；7. 失效或降解可引起范科尼综合征；8. 米诺环素可引起色素沉着。
注意事项	1. 四环素可引起肾损害患者的氮质血症加重，而多西环素和米诺环素引起肾功能损害者少见；2. 米诺环素所致眩晕、耳鸣等不良反应较为常见，有应用指征时宜优先选用多西环素；3. 进食不影响多西环素、米诺环素的吸收，故可与食物同服，以减少胃肠道反应。
主要药物相互作用	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 多西环素与巴比妥类、苯妥英钠或卡马西平等肝药酶诱导剂合用时，多西环素的浓度降低，需调整多西环素的剂量；</li> <li>2. 四环素类可影响凝血酶原活性，与抗凝药合用，后者需减量；</li> <li>3. 四环素类为抑菌剂，不宜与杀菌药青霉素类合用。</li> </ol>

## 七、糖肽类药物

表 7-16 糖肽类抗菌药物药学监护要点<sup>[7, 15]</sup>

监护要点	糖肽类药物
禁忌	1. 对万古霉素或去甲万古霉素糖肽类过敏者；2. 万古霉素与碱性溶液有配伍禁忌，遇重金属可发生沉淀。
主要不良反应及处理措施	<p>不良反应：1. 肾毒性；2. 耳毒性；3. “红人综合征”：缓慢滴注或用药前使用抗组胺药物；4. 变态反应；5. 替考拉宁血小板减少较为常见。</p> <p>处理措施：治疗期间监测肾功能、听力及血药浓度监测。</p>

注意事项	1. 肾功能减退或听力减退患者需调整给药方案。 替考拉宁分子量大，蛋白结合率高，起效慢，难以通过血脑屏障。
主要药物相互作用	1. 万古霉素：（1）与耳毒性药物合用可增加耳毒性；（2）与抗组胺药物可掩盖耳鸣、头晕等耳毒性症状；（3）合用二甲双胍，可增加二甲双胍血药浓度；（4）与琥珀酰胆碱合用，可增强后者神经-肌肉阻滞作用；（5）合用华法林，增加出血风险； 2. 替考拉宁与环丙沙星合用，可增加癫痫发作风险。

## 八、碳青霉烯类药物

腹膜透析患者应用本类药物时应根据肾功能减退程度减量用药。

表 7-17 碳青霉烯类抗菌药物药学监护要点<sup>[7, 16]</sup>

监护要点	碳青霉烯类药物
禁忌	1. 对碳青霉烯类过敏；2. 有其他 β-内酰胺类药物过敏性休克史。
主要不良反应及处理措施	不良反应：1. 胃肠道反应；2. 输液反应：减慢滴速；3. 中枢神经系统反应；4. 二重感染；5. 过敏反应：询问用药史，有 β-内酰胺类药物有过敏性休克史禁用。
注意事项	1. 不宜用于治疗轻症感染及预防用药；2. 碳青霉烯类药物可加重中枢神经系统疾病患者及肾功能减退患者未减量用药者发生严重中枢神经系统反应风险；3. 碳青霉烯类稳定性较好，对于重症感染患临床常用延长滴注时间（3~4h）提高疗效；4. 有抽搐、痉挛、癫痫等神经系统不良反应慎用亚胺培南。
主要药物相互作用	1. 与丙戊酸联用，降低后者有效浓度，甚至引发癫痫，两者合用应密切监测丙戊酸血药浓度，如丙戊酸血药浓度低于有效治疗浓度或已发生癫痫，应更换抗感染药物或抗癫痫药物；2. 亚胺培南与更昔洛韦联合应用可导致癫痫大发作，故仅在利大于弊时两者方联用。

## 九、其它类

表 7-18 其他类抗菌药物药学监护要点<sup>[7, 16]</sup>

其他类	监护要点
利奈唑胺	禁忌：禁止与单胺氧化酶抑制剂合用或使用间隔不足 2 周。 常见不良反应：胃肠道反应、真菌感染、血小板减少。 注意事项：应用 10~14 天后可出现骨髓抑制，延长疗程可引起神经毒性。发生骨髓抑制应停用利奈唑胺治疗。对长期应用利奈唑胺患者或出现视觉症状患者，均应进行视觉功能监测。

替加环素	<p>注意事项：1. 时间依赖性抗菌药物，具有较长 PAE。常规剂量对某些 MIC&gt;1mg/L 的多药耐药革兰氏阴性菌所致严重感染较难达标，提高替加环素给药剂量，即首剂给药 200mg，之后 100mg，1 次/12h，可提高重症感染的临床和微生物疗效。</p> <p>2. 对于低蛋白血症患者、严重感染、MDR 或 XDR 革兰氏阴性菌感染的患者，建议替加环素的给药方案的负荷剂量为 200mg,维持剂量为 100mg，1 次/24h，但应注意剂量增高带来的不良反应。</p>
达托霉素	<p>注意事项：</p> <p>1. 达托霉素为浓度依赖性药物，增加单次给药剂量有助于提高血药 Cmax 和 AUC，优化疗效，但建议腹膜透析后用药。</p> <p>2. 接受达托霉素治疗的患者，应对其肌肉痛或肌无力，尤其是肢体远端症状的发展进行监测。3、腹膜透析患者应增加对肾功能和 CPK 进行监测的频率，尤其是最近或伴随使用 HMG-CoA 还原酶抑制剂（他汀类药物）进行治疗的患者。</p>
磺胺类与甲氧苄啶	<p>不良反应：结晶尿、血尿、血管尿等肾脏损害。</p> <p>注意事项：腹膜透析患者不推荐使用。如必须使用，则需调整剂量。用药期间多饮水，保持高尿量，防止结晶尿发生，必要时亦可服碱性药物。</p>
甲硝唑	<p>不良反应：1. 戒酒硫样反应：用药期间禁止饮酒及含酒精饮料药物；2. 可能引起粒细胞减少及周围神经炎：合并有神经系统基础疾患及血液病患者慎用。</p>

## 十、抗结核药类药物

表 7-19 抗结核类药物药学监护要点<sup>[1, 16]</sup>

抗结核类	监护要点
利福平	<p>禁忌：1. 对利福平利福霉素类过敏者；2. 有活动性脑膜炎奈瑟菌感染者；3. 严重肝功能不全、胆管阻塞者。</p> <p>不良反应：流感样综合征、急性溶血症状、肾功能衰竭、肝毒性。</p> <p>相互作用：利福平为强效 CYP450 诱导剂，可使自身及其底物代谢加快，注意利福平对其他合并用药的酶诱导作用；利福平禁止与伏立康唑合用。</p>
异烟肼	<p>禁忌：1. 异烟肼过敏者；2. 药源性肝炎患者；3. 急性肝炎患者；4. 有异烟肼引起的肝损害病史患者；5. 异烟肼引起的药物热、寒战、关节炎等不良反应患者。</p> <p>不良反应：1. 周围神经炎；2. 肝毒性；3. 视神经炎。</p> <p>相互作用：1. 每日饮酒易引发异烟肼所诱发的肝脏毒性反应，并加快异烟肼代谢，因此需调整异烟肼的剂量，并密切观察肝毒性征象。</p>
吡嗪酰胺	<p>禁忌：急性痛风者、严重肝功能不全患者。</p> <p>不良反应：关节痛、胃肠道反应。</p> <p>注意事项：糖尿病或有痛风病史慎用。</p>



	相互作用：1. 吡嗪酰胺降低别嘌醇、秋水仙碱、丙磺舒、磺吡酮治疗痛风的疗效；2. 合用环孢素，可使后者血药浓度降低；3. 合用利福平，可引起严重肝脏毒性；4. 合用齐多夫定，可使吡嗪酰胺血药浓度显著降低。
乙胺丁醇	禁忌：1. 对乙胺丁醇过敏者；2. 已报告药物对视力的不良反应或发生不能解释的视力变化者。 注意事项：在透析患者，乙胺丁醇与视神经炎的风险升高相关，必须在适当减量后应用。
抗结核方案注意事项	抗结核治疗方案推荐的联合用药，开始治疗通常要用四种药：利福平、异烟肼、吡嗪酰胺和氧氟沙星。不推荐长期使用链霉素、乙胺丁醇。

## 十一、抗真菌类药物

表 7-20 抗真菌类药物药学监护要点<sup>[4, 16, 18]</sup>

抗真菌类药物	监护要点
多烯类	<ol style="list-style-type: none"> <li>重症真菌感染，两性霉素 B 仍是治疗首选，其脂质制剂肾毒性较小，推荐用于腹膜透析患者。</li> <li>真菌性腹膜炎感染治疗，腹腔内应用两性霉素 B 会导致化学性腹膜炎和疼痛，而静脉应用时腹膜的生物利用度差。因此，需充分权衡利弊方决定是否用药。</li> <li>两性霉素 B 与氟胞嘧啶合用可增强两者药效，同时也增强氟胞嘧啶毒性。</li> <li>使用氟胞嘧啶，建议定期监测血清浓度以避免骨髓毒性。</li> </ol>
三唑类	<ol style="list-style-type: none"> <li>大部分三唑类抗真菌药物通过肝脏 P450 系统代谢，易与其他药物发生相互作用，使用时应监测三唑类抗真菌药血药浓度。</li> <li>伊曲康唑或伏立康唑注射剂型可发生赋形剂磺丁倍他环糊精钠（SBECD）蓄积，腹膜透析患者宜选用口服给药，除非应用静脉制剂的利大于弊。肌酐清除率&lt;50ml/min 的患者静脉注射后，其溶媒二丁醚-β 环糊精会在体内累积但无明显毒性。为了保护残余肾功能，使用注射剂型时必须密切监测血清肌酐水平，如有异常增高应考虑改为口服给药。</li> </ol>
棘白菌素类	<ol style="list-style-type: none"> <li>用于治疗曲霉菌属和非白色念珠菌属导致的真菌性腹膜炎，或用于无法耐受其他抗真菌治疗的患者。</li> <li>腹膜透析患者合并肝功能损害患者，米卡芬净不需调整剂量。而卡泊芬净，腹膜透析患者合并轻度肝功能损害患者不需调整剂量。但合并中度肝功能损害患者，卡泊芬净首日负荷剂量为 70mg，继以每日 35mg，严重肝功能损害者尚无资料。</li> </ol>

附表1: 抗菌药物浓度监测及给药方案的优化

附表 1 抗生素药物浓度监测原则<sup>[7, 16]</sup>

抗菌药物	取血样时间	目标浓度值	备注
阿米卡星	给药后 1~2d, 峰浓度及谷浓度。静脉滴注: 给药结束后 30min 取血测峰浓度, 再次给药前 30 分钟内取血测定谷浓度。	15~25mg/L	避免峰浓度持续在 30mg/L 以上; 避免谷浓度超过 5mg/L。1 日 1 次用药时血药峰浓度宜为 56~64ug/ml, 谷浓度 < 1ug/ml。
庆大霉素	给药后 1~2d, 峰浓度及谷浓度	4~10mg/L	避免峰浓度持续在 12mg/L 以上和谷浓度超过 2mg/L。
妥布霉素	给药后 1~2d, 峰浓度及谷浓度	4~10mg/L	避免峰浓度持续在 10mg/L 以上和谷浓度超过 2mg/L。
奈替米星	给药后 1~2d, 峰浓度及谷浓度	4~10mg/L 峰浓度 4~12mcg/ml, 谷浓度 0.5~2mcg/ml	避免峰浓度持续在 12mg/L 以上和谷浓度超过 2mg/L。
万古霉素	腹腔给药为给药后第 5 天, 注射给药为第 4 剂给药前 30min, 谷浓度	12~25mg/L	治疗金黄色葡萄球菌导致的复杂感染时, 推荐谷浓度达 10~20mg/L。为了避免诱导耐药, 最低血清谷浓度应始终维持 > 10mg/L。
替考拉宁	给药后 3~5d, 谷浓度	>10mg/L	治疗 MRSA 感染早期谷浓度 > 10mg/L。重度感染时谷浓度应保持在 15mg/L 以上; 血流感染、重症肺炎及感染性心内膜炎等时甚至建议谷浓度维持在 20mg/L 或更高。
5-氟胞嘧啶	给药后 3~5d, C <sub>max</sub> 口服给药 4 天以上, 给药 2 小时取血测定峰浓度	10~15mg/L	浓度 > 100mg/L 时有骨髓毒性和肝毒性
伊曲康唑	给药后 5~7d, 任意时间	治疗用药 > 1mg/L, 预防药 > 0.5mg/L	关注肝药酶对其血药浓度的影响, 以及相关不良反应

杨 辉 伏立康唑	邱小惠（番禺中心医院） 给药后 2~3d，谷浓度	0.5~2mg/L	主要通过 CYP2C19 P450 酶代谢。谷浓度>6mg/L 时易发生中枢神经毒性
泊沙康唑	给药后 3~5d，任意时间	>1.5mg/L	泊沙康唑半衰期虽然长（>24h），但吸收存在饱和现象，建议 2~4 次/d 给药

杨 辉 邱小惠（番禺中心医院）

### 参考文献:

- [1] 中国腹膜透析相关感染防治专家组.腹膜透析相关感染的防治指南[J].中华肾脏病杂志.2018, 34（2）： 139-148.
- [2] 陈香美.腹膜透析标准操作规程. 北京：人民军医出版社，2010.
- [3] Cheuk-Chun Szeto, PhilipKam-Tao Li, DavidW.Johnson. ISPD CATHER-RELATED INFECTION RECOMMENDATIONS: 2017 UPDATE[J]. Peritoneal Dialysis International, 2017, 37: 141-154.
- [4] PhilipKam-Tao Li, Cheuk Chun Szeto, Beth Piraino, et al. ISPD peritonitis recommendations:2016 update on prevention and treatment[J]. Peritoneal Dialysis International. 2016, 1-28.
- [5] 吉俊，滕杰，刘中华等.腹膜透析导管植入手术专家共识[J].中华结核和呼吸. 上海医学. 2018, 41(1): 1-4.
- [6] 《抗菌药物临床应用指导原则》修订工作组.抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)
- [7] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会.抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识 [J]. 中华结核和呼吸杂志. 2018, 41(6): 409-446.
- [8] 孙强，夏菁. 维持性腹膜透析患者发生肺部感染的危险因素及病原学特点[J]. 基层医学论坛. 2016, 20(31): 4348.
- [9] 郭嘉鸿. 肾内科老年腹膜透析患者肺部感染的病原菌分布及耐药性分布[J]. 中国营养保健. 2016, 04: 24.
- [10] 关广聚，吕学爱，李伟. 继发性肾脏病学. 北京：人民卫生出版社，2013.
- [11] Caroline Ashley, Aileen Dunleavy. The Renal Drug Handbook. 2019. Fourth Edition.
- [12] 汪复，张婴元. 抗菌药物临床应用指南（第2版）. 北京：人民卫生出版社, 2012.
- [13] 热病——桑福德抗微生物治疗指南(第46版). 北京：中国协和医科大学出版社, 2017.
- [14] 何志超，伍俊妍，邱凯锋. 万古霉素个体化给药临床药师指引[J]今日药学.2015, 25(2):78-82.
- [15] 替考拉宁临床应用剂量专家共识组. 替考拉宁临床应用剂量专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志. 2016, 39(7): 500-508.

- [16] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药需知. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [17] 陈东生, 黄璞. 临床药代动力学与药效学动力学 (第4版). 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [18] AndrewH.Limper, Kenneth S. Knox, George A. Sarosi, et al. An Official American Thoracic Society Statement: Treatment of Fungal Infections in Adult Pulmonary and Critical Care Patients [J]. American journal of respiratory and critical care medicine. 2011, 183: 96-128.

## 第八章 维持性腹膜透析患者乙型肝炎抗病毒治疗的药学服务

### 第一节 乙型病毒性肝炎诊断与评估

#### 一、定义与诊断标准

1. 定义：是指由乙型肝炎病毒(Hepatitis B virus, HBV)引起的，以肝脏炎症为主要表现的传染病。主要通过血液、母婴和性接触等肠道外途径传播，由人传播给人；成年人感染多数自愈；幼儿感染则易成为慢性感染和/或发展为慢性肝炎，甚至导致肝硬化、肝衰竭和肝细胞癌<sup>[1]</sup>。

2. 诊断标准：有以下任何 1 项阳性，可诊断为现症 HBV 感染：①血清乙肝表面抗原(HBsAg)阳性；②血清 HBV DNA 阳性；③血清乙肝核心抗体 IgM (HBcAb-IgM) 阳性；④肝内乙肝核心抗原(HBcAg)和(或)乙肝表面抗原(HBsAg)阳性，或 HBV DNA 阳性<sup>[2]</sup>。

#### 二、评估的实验室指标

1. HBV 血清学检测：HBV 血清学标志物包括乙肝表面抗原(HBsAg)、乙肝表面抗体(HBsAb)、乙肝 e 抗原(HBeAg)、乙肝 e 抗体(HBeAb)、乙肝核心抗体(HBcAb)和乙肝核心抗体-IgM(HBcAb-IgM)。HBsAg 阳性表示 HBV 感染；HBsAb 为保护性抗体，其阳性表示对 HBV 有免疫力。

2. HBV DNA 定量检测：主要用于判断慢性 HBV 感染的病毒复制水平，可用于抗病毒治疗适应证的选择及疗效的判断。

3. 血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)：血清 ALT 和 AST 水平一般可反映肝细胞损伤程度。

4. 其他生化指标：血清胆红素、血清白蛋白和球蛋白、凝血酶原时间(PT)及凝血酶原活动度(PTA)、 $\gamma$ -谷氨酰转肽酶(GGT)、血清碱性磷酸酶(ALP)、总胆汁酸(TBA)、胆碱酯酶、甲胎蛋白(AFP)等。

5. 超声波检查：用于诊断或评估肝脏病变的性质与程度，发现早期肝硬化与肝细胞癌。

6. 其他：肝脏穿刺，是评价肝脏炎症程度和纤维化程度的金指标。对慢性 HBV 携带者或 ALT 轻度异常者，可做肝组织学检查。

#### 三、评估频率

抗病毒治疗过程中定期随访的目的是为了监测抗病毒治疗的疗效、用药依从性，以及耐药和不良反应。对患者进行密切随访是为了能够评估抗病毒治疗的长期疗效，监测疾病的进展以及原发性肝癌(HCC)的发生<sup>[3]</sup>。

表 8-1 抗病毒治疗过程中的检查项目及频率<sup>[3]</sup>

检查项目	NAs 治疗患者建议检测频率
ALT、ALT、HBV DNA	每 3~6 个月检测 1 次直至治疗结束
HBsAg/HBsAb /HBeAg/HBeAb	每 6 个月检测 1 次直至治疗结束
血常规、甲胎蛋白(AFP)、肝 硬度测定值(LSM)、腹部超声	每 6 个月检测 1 次直至治疗结束
甲状腺功能、血糖、精神状 态	根据既往病情决定
其他检查	服用替比夫定(LdT)的患者,应每 3~6 个月监测肌 酸激酶;服用替诺福韦(TDF)或阿德福韦酯(ADV) 的患者应每 3~6 个月监测肌酐和血磷

#### 四、乙型病毒性肝炎与维持性腹膜透析相关的流行病学及特性

慢性乙肝(chronic hepatitis B, CHB)患者发生肾脏损伤的风险较普通患者高。存在肾脏损伤及高危风险的 CHB 患者若未能及时进行有效治疗,部分患者最终可发展为终末期肾病。根据 2006 年全国流行病学调查数据,1~59 岁一般人群 HBsAg 携带率为 7.18%, CHB 患者约 2 000 万例。我国成人慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患病率约为 10.2%~11.3%,推算成人 CKD 患者超过 1.2 亿人<sup>[5]</sup>。CHB 患者发生肾脏损伤的风险较普通患者更高;伴 ALT 升高的 HBV 感染者发生肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)下降或 CKD 风险高于正常人。Cai J<sup>[6]</sup>开展的一项大型横断面研究,纳入 6 854 例中国成人,评估 HBV 感染与肾功能和蛋白尿的相关性,伴 ALT 升高的 HBV 感染患者估算肾小球滤过率(estimate glomerular filtration rate, eGFR)下降(eGFR<60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>)约为无 HBV 感染患者的 4.07 倍。在接受透析治疗的患者中,乙型肝炎感染的直接费用及其对患者发病率 and 死亡率的长期影响是巨大的<sup>[7]</sup>。因此,控制好腹膜透析患者的 HBV 感染,可以有效减少并发症的发生,提高患者的生存质量和生存率。

## 第二节 抗乙肝病毒治疗

### 一、抗病毒治疗的适应证

HBV 感染患者主要根据血清 HBV DNA 水平、血清 ALT 和肝脏疾病严重程度来决定,同时结合患者年龄、家族史和伴随疾病等因素,综合评估患者疾病进展风险后决定是否启动抗病毒治疗;合并肾功能不全患者的抗病毒治疗,应注意根据患者肌酐清除率、是否血液透析、腹膜透析情况等来调整给药间隔和(或)剂量<sup>[3-4]</sup>。

### 二、治疗的目标及终点

**1. 治疗的目标：**最大限度地长期抑制 HBV 复制，减轻肝细胞炎性坏死及肝纤维化，延缓和减少肝功能衰竭、肝硬化失代偿、HCC 及其他并发症的发生，从而改善生活质量和延长生存时间。在治疗过程中，对于部分适合的患者应尽可能追求慢性乙型病毒性肝炎（CHB）的临床治愈，即停止治疗后持续的病毒学应答、HBsAg 消失、并伴有 ALT 复常和肝脏组织病变改善<sup>[3]</sup>。

**2. 治疗终点：**

（1）理想的终点：乙肝 e 抗原（HBeAg）阳性与乙肝 e 抗原（HBeAg）阴性患者，停药后获得持久的乙肝表面抗原（HBsAg）消失，可伴或不伴乙肝表面抗原（HBsAg）血清学转换。

（2）满意的终点：乙肝 e 抗原（HBeAg）阳性患者，停药后获得持续的病毒学应答，ALT 复常，并伴有乙肝 e 抗原（HBeAg）血清学转换；乙肝 e 抗原（HBeAg）阴性患者，停药后获得持续的病毒学应答和 ALT 复常。

（3）基本的终点：如无法获得停药后持续应答，抗病毒治疗期间长期维持病毒学应答（HBV DNA 检测不到）<sup>[3]</sup>。

**三、核苷（酸）类似物（NAs）治疗**

**1. 常用的核苷（酸）类似物（NAs）**

核苷（酸）类似物（nucleotide analogues, NAs）应用于慢性乙型病毒性肝炎（CHB）的抗病毒治疗已近 20 多年，主要是通过竞争性抑制脱氧核糖核酸（nuclear deoxyribonucleic acid, DNA）聚合酶，阻止 HBV DNA 的复制。目前我国有拉米夫定（lamivudine, LAM）、替比夫定（telbivudine, LdT）、恩替卡韦（entecavir, ETV）、阿德福韦酯（adefovir dipivoxil, ADV）和替诺福韦（tenofovir, TDF）5 种药物用于临床，LAM、LdT 和 ETV 属于核苷类药物，而 ADV 和 TDF 则属于核苷酸类药物；均口服给药（见表 8-2），具有抑制病毒作用强、不良反应少而轻微的特点。

**表 8-2 常用核苷（酸）类似物（NAs）及用法用量**

药物	规格	常规剂量
LAM	100mg	口服，每次 100mg qd，饭前饭后均可
LdT	600mg	口服，每次 600mg qd，饭前饭后均可
ETV	0.5mg/1mg	口服，每次 0.5mg qd，空腹或餐前、餐后至少 2 小时；拉米夫定治疗后出现病毒血症或出现拉米夫定耐药突变的患者为每天一次，每次 1mg
ADV	10mg	口服，每次 10mg qd，饭前饭后均可
TDF	300mg	口服，每次 300mg qd，空腹或与食物同服

## 2. 核苷（酸）类似物（NAs）的药动学特性（见表3）

表 8-3 核苷（酸）类 似物的药动学特性比较<sup>[8]</sup>

	LAM	LdT	ETV	ADV	TDF
生物利用度	80~85%	>40%	>70%	59%	25%
C <sub>max</sub>	1.1~1.5μg/ml	(3.69±1.25) μg/ml	4.2ng/ml	16.7ng/ml	(296±90) ng/ml
T <sub>max</sub> (h)	1	2	0.5~1.5	1.75	1.0±0.4
半衰期 (h)	5~7	15	24	7.22	17
蛋白结合率	<36%	3.3%	13%	<4%	<7.2%
肾脏排泄率	70%	42% (7d)	62%~73%	45% (24h)	70%~80% (72h)

## 3. 核苷（酸）类似物（NAs）的剂量调整

(1) 慢性乙型病毒性肝炎患者出现肝功能不全时，无需调整剂量；肾功能不全时，应根据肌酐清除率调整剂量，具体见表 8-4。

(2) 对于持续性非卧床式腹膜透析（CAPD）患者药物治疗方案的制订，一方面我们需要考虑肾功能不全对于药物体内代谢动力学的影响；另一方面还需注意腹膜透析本身对于药物排泄的影响。因此，首先需要了解不同程度肾功能不全患者的药物剂量调整方案，并以此为参考基础进一步对腹膜透析患者进行药物剂量调整。临床上通过研究和数据分析制定了药物剂量调整的推荐意见表，这些都为临床药物的选择和方案的制订提供了很大的便利。但值得注意的是，这些数据提供的只是一个参考，临床上还需要结合患者个体化特点，针对性地制订个体化给药方案。

表 8-4 核苷（酸）类药物在肾功能不全的药动学特性及剂量调整<sup>[9-10]</sup>

	LAM	LdT	ETV	ADV	TDF
肌酐清除率 (Ccr) 30~49ml/min	首剂 100mg, 50mg qd 维持	600mg q2d	0.5mg q2d	10mg q2d	300mg q2d
肌酐清除率 (Ccr) 10~29ml/min	Ccr15- 30ml/min, 首剂 100mg, 25mg qd 维持;	600mg q3d	0.5mg q3d	10mg q3d	300mg q3~4d
肌酐清除率 (Ccr) <10ml/min 或透析	Ccr5-15ml/min, 首剂 35mg, 15mg qd 维持; Ccr 5ml/min, 首剂 35mg, 10mg qd 维持	600mg q4d	0.5mg q5~7d (透析后)	10mg q7d (透析后)	300mg q7d



终末期肾病半衰期 (h)	20	增加	-	15	增加
CAPD	不可清除	可清除	0.3%可清除	-	-
CAPD 剂量调整	剂量参考肌酐清除率<10ml/min				
	首剂 35mg, 10mg qd 维持	600mg q4d	0.5mg q5~7d	10mg q7d	300mg q7d

#### 4. NAs 类药物的药学监护要点

##### 4.1 禁忌症

- (1) 对核苷(酸)类药物或制剂中任何成份过敏者禁用。
- (2) 替比夫定不得与聚乙二醇干扰素  $\alpha$ -2a 合用，因为二者合用可增加周围神经病变风险。

##### 4.2 不良反应

常见的不良反应有头晕、头痛、失眠、恶心、腹泻、胃部不适、转氨酶升高和皮疹等；少见且严重的不良反应包括肌病、肾小管病、周围神经病和乳酸酸中毒等，与该类药物可轻度抑制这些代谢活跃组织细胞中参与线粒体复制的 DNA 聚合酶  $\gamma$  有关。不同的核苷（酸）类似物对机体毒性不同，线粒体损伤也表现不同，见表 8-5。

表 8-5 核苷（酸）类药物安全性比较<sup>[8]</sup>

	LAM	LdT	ETV	ADV	TDF
遗传毒性	+	-	+	+	-
致癌毒性	-	-	啮齿类动物有致癌现象	-	-
骨毒性	-	-	-	+	+
肾毒性	-	-	-	+	+
妊娠分级	C	B	C	C	B
不良反应 (少见)	乳酸酸中毒/伴脂肪变性的严重肝肿大；胰腺炎；脂肪变性；血小板减少症；肌痛；横纹肌溶解	乳酸酸中毒/伴脂肪变性的严重肝肿大；血肌酸激酶升高；肌痛；横纹肌溶解；周围神经性病变	乳酸酸中毒；肌痛；脱发；皮疹；类过敏反应；转氨酶升高	胰腺炎；低磷血症；肌病；骨软化；肾功能衰竭；近曲肾小管病变；范尼可综合征	乳酸酸中毒；肾功能不全；低磷性骨病；外周神经性病变；范尼可综合征

在腹膜透析患者中，由于肾功能衰竭而引起一系列脏器、组织和内环境的改变，显著地影响药物的吸收、蛋白结合、分布、代谢和排泄等。药物在腹膜透析患者中的药物动力学特征呈现较大的个体差异和病程差异，对药物的敏感性容易发生变化，产生药物不良反应的比例也较正常高。

### (1) 肾功能损伤

现有 NAs 相关肾功能损伤报道主要见于 ADV 与 TDF；主要累及近端肾小管，表现为低磷血症、蛋白尿、血肌酐升高（一般指较基线升高 $>0.5\text{mg/dl}$ ）以及范可尼综合征（Fanconi syndrome）对于腹膜透析患者，应按肌酐清除率调整剂量，避免药物在体内的蓄积导致毒性反应的发生；同时，也要加强对腹透患者血磷及血钙等指标的监测，维持钙磷平衡。建议低磷血症患者酌情补充磷酸盐制剂，为避免补磷加重低血钙应同时补充维生素 D 5000 U/d，或 1, 25 二羟基维生素 D<sub>3</sub> 0.25~0.5 $\mu\text{g/d}$ <sup>[11]</sup>。

### (2) 骨软化症与骨质疏松

TDF 和 ADV 可显著增加患者髌骨骨折的风险。一般认为 NAs 导致的骨量减少与 NAs 肾脏损伤导致的低磷血症有关；低磷血症可导致骨软化和骨质疏松。而腹膜透析患者因其的特殊病理状态也易导致钙磷代谢异常，因此，更应加强对血磷、血钙、碱性磷酸酶等的监测。一旦患者出现骨痛等相关表现，应系统评价病情后酌情换用 ETV 等其他 NAs 治疗，并适当补充磷酸盐制剂与维生素 D<sub>3</sub> 制剂<sup>[11]</sup>。

### (3) 肌损伤

与 NAs 相关线粒体损伤有关的肌损伤表现包括无症状的血清肌酸激酶（creatine kinase, CK）升高、肌痛、肌病和横纹肌溶解等，以 LdT 更为多见。应用 NAs 治疗，尤其是 LdT 的患者在治疗前应进行 CK 监测，在治疗过程中应注意 CK、肌痛和肌无力等情况监测。对于合并肌肉疾病的患者应谨慎选择 LdT 抗病毒治疗；对于 CK 持续升高或伴有持续肌无力和肌痛等症状患者，建议调整抗病毒药物并酌情至相关科室就诊<sup>[11]</sup>。

### (4) 周围神经病

患者表现为肌肉疼痛、肢端麻木，肌电图可有周围神经受损表现。应避免使用 LdT 与 IFN 制剂联合抗 HBV 治疗。LdT 与 LAM 治疗期间出现肌肉酸痛和肢端感觉障碍等表现时，应完善肌电图等检查，建议患者至相关专科就诊，如不能排除 LdT 或 LAM 与患者周围神经病的相关性，应考虑停用 LdT 或 LAM 而改为 ETV、TDF 等抗病毒治疗<sup>[11]</sup>。

### (5) 乳酸酸中毒

NAs 类药物引起的乳酸酸中毒通常与脂肪变性、线粒体形态功能异常、胰腺炎、神经病变及肌病有关。乳酸酸中毒可突然发作，或呈隐匿性发作；起始时通常伴有恶心、呕吐和腹痛；之后可进展为呼吸急促、气短和缺氧。MELD 评分 $>20$  分的终末期肝病患者应用 ETV、LdT 或 NAs 联合治疗时应加强血乳酸水平监测。考虑 NAs 相关乳酸酸中毒患者应首先停用可疑的 NAs，并适当水化、纠酸及必要时行血液净化治疗<sup>[11]</sup>。

## 4.3 药物相互作用

腹膜透析患者通常会合并多种基础疾病，例如高血压、糖尿病、贫血等。在腹膜透析患者中，多种药物联合使用的情况比较普遍，可能发生的药物相互作用不容忽视。NAs 类药物

不通过细胞色素 P450 (CYP450) 酶系代谢。基于已知资料, NAs 药物与其他通过 CYP450 代谢的药物产生的相互作用的可能性很低。

**表 8-6 与核苷(酸)类药物存在相互作用的药物及处理**

NAs	联用药物	结果	处理措施
<b>LAM</b>	扎西他滨	可能抑制扎西他滨在细胞内的磷酸化	不建议联用
	相同排泄机制的药物(如甲氧苄啶、磺胺甲噁唑等)	可使拉米夫定的暴露量增加 40%; 拉米夫定并不影响甲氧苄氨嘧啶或磺胺甲噁唑的药代动力学特性。	除非患者有肾功能损伤, 否则无须调整拉米夫定的用药剂量。
<b>LdT</b>	聚乙二醇干扰素 $\alpha$ -2a	可增加周围神经病变风险	应避免两者合用
<b>TDF</b>	去羟肌酐	显著升高血药峰浓度 ( $C_{max}$ ) 和 AUC	应当谨慎, 密切监测与去羟肌酐有关的不良反应。在出现不良反应时, 应当停用去羟肌酐。
	阿扎那韦、洛匹那韦、利托那韦	使替诺福韦浓度增加	联用时应当监测其与替诺福韦相关的不良反应。若出现不良反应, 应当停药。

#### 4.4 患者教育

##### (1) 治疗的依从性

医生和药师需要对患者进行治疗依从性的教育, 使患者明白坚持规律腹膜透析、长期抗病毒治疗和定期随访的必要性, 如果中断治疗或间断服药容易导致耐药的发生。还需要告诉患者腹膜透析的操作流程和充分性的评估、有关病毒变异以及耐药的知识, 使患者知道如何监测耐药, 提高患者定期到医院复诊的自觉性。药师应告诉患者治疗药物的常见不良反应, 并提醒患者进行自我监测, 一旦发现异常及时就诊。

##### (2) 饮食

合理的营养是终末期肾病患者治疗的基础, 可以降低营养不良造成的急慢性并发症及感染率, 减少心血管并发症和透析中急性并发症的发生, 同时能提高患者机体的免疫力和自我约束能力。应多进食高效价优质蛋白, 如牛奶、鸡蛋、各种瘦肉、鱼、虾等, 一般每日 1.2 g/kg; 脂肪供给以植物性油脂为主, 如花生油、菜子油等, 增加食物中不饱和脂肪酸; 适当补充水溶性维生素, 如 B 族维生素、叶酸、维生素 C 等; 多吃高纤维食物, 如糙米、高纤维麦片等, 以保持大便通畅、预防便秘; 少食含磷高的食物, 如动物内脏、香蕉、

橘子、干豆类、海带、紫菜等；限制水和钠盐的摄入，如咸菜、火腿等。在乙型肝炎的急性发作期，患者应以清淡饮食为主；对于无症状的轻症乙型肝炎，无需特殊饮食，但应注意营养，避免饮酒。

### (3) 休息

慢性乙型肝炎患者应注意适当休息。有黄疸的患者应该卧床休息；无黄疸，但转氨酶明显升高，ALT或AST大于100U/L的患者应当减少工作，放松心情，在家休息。ALT轻度转氨酶升高的患者应该避免重体力劳动。病毒携带者或慢性肝炎肝功能完全恢复以后的患者可以从事正常工作，但要注意劳逸结合，每天保证至少7~8小时的睡眠。

### 附表：

维持性腹膜透析患者乙肝抗病毒药物治疗监测量表

日期	药物名称	用法、用量	监测指标		
			ALT	AST	HBV-DNA
年 月 日					
年 月 日					
年 月 日					
年 月 日					
年 月 日					

注：ALT:丙氨酸氨基转移酶（参考范围：9.0-50.0U/L）

AST：天门冬氨酸氨基转移酶（参考范围：9.0-48.0U/L）

HBV-DNA：乙肝病毒的脱氧核糖核酸定量（参考范围：1000cps/ml）

林志绣 陈华炎（广东医科大学附属第一医院）

### 参考文献：

- [1] 中华医学会肝病学分会，中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南[J]. 临床肝胆病杂志, 2006, 22(1): 3-15.
- [2] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会，肝病学分会.病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6): 324-329.
- [3] 中华医学会肝病学分会，中华医学会感染病学分会.慢性乙型肝炎防治指南（2015 年更新版）[J]. 临床肝胆病杂志. 2015, 31(12): 1941-1960.
- [4] 慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家委员会.慢性乙型肝炎特殊患者抗病毒治疗专家共识（2015 年更新）[J].临床肝胆病杂志, 2015, 31(8): 1185-1192.
- [5] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. Lancet, 2012, 379(9818): 815- 822.

- [6] Cai J, Fan X, Mou L, et al. Association of reduced renal function with hepatitis B virus infection and elevated alanine aminotransferase[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(10): 1561-1566.
- [7] Schroth RJ, Hitchon CA, Uhanova J, et al. Hepatitis B vaccination for patients with chronic renal failure. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, 3: CD003775.
- [8] 颜青等. 临床药物治疗学--感染性疾病[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 107.
- [9] 广东省药学会慢性乙型肝炎长期抗病毒治疗安全性讨论专家组. 慢性乙型肝炎患者核苷(酸)类药物长期抗病毒治疗的安全性[J]. *今日药学*, 2015, 25(3): 148-155.
- [10] UK Pharmacy Group. 《肾脏药物手册》第五版.
- [11] 抗乙型肝炎病毒核苷(酸)类似物不良反应管理专家委员会. 抗乙型肝炎病毒核苷(酸)类似物不良反应管理专家共识[J]. *中国肝脏病杂志*, 2016, 8(3): 10-14

## 第九章 维持性腹膜透析患者失眠症治疗的药学服务

### 第一节 失眠症诊断与评估

#### 一、失眠症的定义与诊断标准

1. 定义：失眠症是以频繁而持续的入睡困难和（或）睡眠维持困难并导致睡眠感不满意为特征的睡眠障碍。失眠症可孤立存在或者与精神障碍、躯体疾病或物质滥用共病，可伴随多种觉醒时功能损害<sup>[1]</sup>。

2. 诊断标准：根据 ICSID-3，慢性失眠症诊断标准如表 9-1。

表 9-1 慢性失眠症的诊断标准

A	患者报告，或患者父母或照顾者观察到患者存在下列 1 条或以上：（1）入睡困难；（2）睡眠维持困难；（3）比期望的起床时间醒来早；（4）在适当的时间点不肯上床睡觉；（5）没有父母或照顾者干预难以入睡。
B	患者报告，或患者父母或照顾者观察到患者存在下列与夜间睡眠困难相关的 1 条或以上：（1）疲劳或萎靡不振；（2）注意力、专注力或记忆力下降；（3）社交、家庭、职业或学业等功能损害；（4）情绪不稳或易激惹；（5）日间瞌睡；（6）行为问题（比如：活动过度、冲动或攻击性）；（7）动力、精力或工作主动性下降；（8）易犯错或易出事故；（9）对自己的睡眠质量非常关切或不满意。
C	这些睡眠/觉醒主诉不能完全由不合适的睡眠机会（如充足的睡眠时间）或环境（如黑暗、安静、安全、舒适的环境）解释。
D	这些睡眠困难和相关的日间症状至少每周出现 3 次。
E	这些睡眠困难和相关的日间症状持续至少 3 个月。
F	这些睡眠困难和相关的日间症状不能被其他的睡眠障碍更好地解释。

备注：须同时满足标准 A~F

短期失眠症的诊断标准与慢性失眠症类似，但病程少于 3 个月，且没有频率的要求。失眠症的诊断流程参见图 1<sup>[2]</sup>。

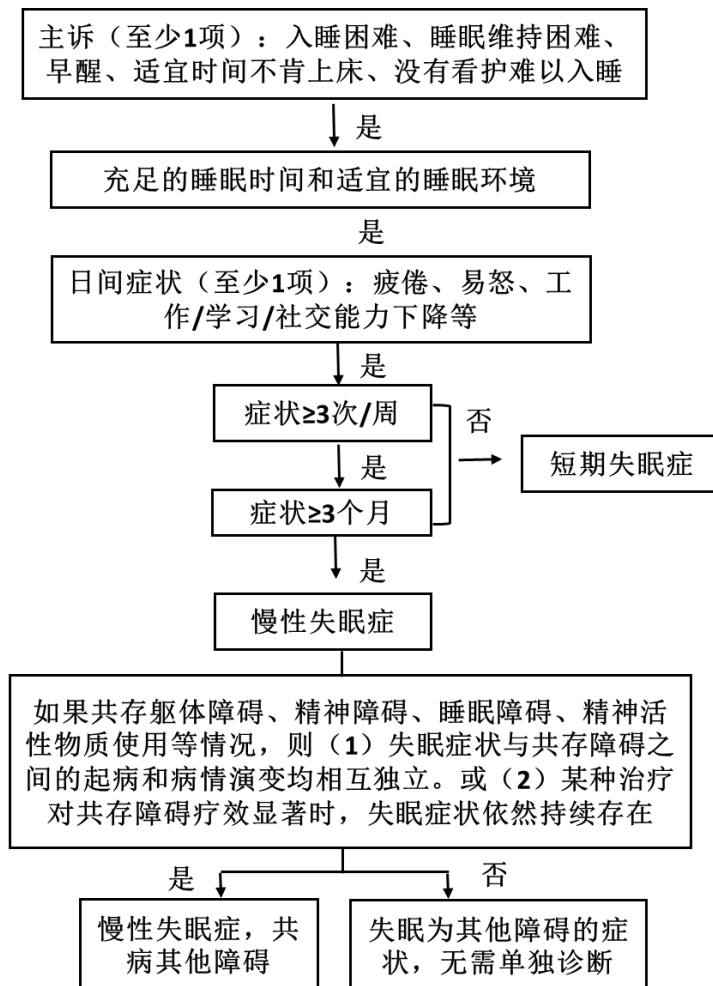


图 9-1 失眠症的诊断流程

## 二、评估频率

持续性评估<sup>[3-4]</sup>：（1）失眠症治疗过程中，一般需要每个月进行 1 次临床症状评估。（2）在治疗过程中每 6 个月或旧病复发时，需对患者睡眠情况进行全面评估。（3）在进行一种治疗方法或者联合治疗方法无效时，应考虑更换其他心理行为疗法、药物疗法或联合疗法，同时应注意重新进行病因筛查及其他共存疾病的评估。（4）中止治疗 6 个月后需要重新进行评估，因为这是失眠症状复发的高危时期。

## 三、失眠症与维持性腹膜透析相关的流行病学及特性

据报道，采用常规血液透析或持续性不卧床腹膜透析治疗的终末期肾病患者，失眠的患病率为 19%-71%<sup>[5-8]</sup>。失眠是一个重要的应激源，并与终末期肾病患者的死亡率增加有关。失眠增加终末期肾病患者死亡率的机制不清，但可能是通过全身炎症反应增加导致，而全身炎症反应增加已被证实与终末期肾病和终末期肾病患者的心血管结局较差均相关。患者主述难以入睡及维持睡眠，以及有晨间早醒。失眠是一个重要的应激源<sup>[5]</sup>，并与终末期肾病患者

的死亡率增加有关<sup>[9]</sup>。失眠增加终末期肾病患者死亡率的机制不清，但可能是通过全身炎症反应增加导致，而全身炎症反应增加已被证实与终末期肾病和终末期肾病患者的血管结局较差均相关。治疗终末期肾病患者失眠的肾脏替代疗法的最佳模式不明确。一项随机多中心研究比较了自动腹膜透析与持续性不卧床腹膜透析对主观报告睡眠质量的影响<sup>[10]</sup>。在完成该研究的 25 例患者中，13 例被分配到持续性不卧床腹膜透析组，而 12 例被分配到自动腹膜透析组。自动腹膜透析组主要行夜间间歇性腹膜透析，如果有需要，为满足最低透析目标，可额外开展日间人工换液。这两组在 6 周期间均达到了相同的每周平均 Kt/V 值（约 2.3）；基线水平或 6 个月时，睡眠质量无明显差异。

## 第二节 常用治疗失眠症药物特点及临床选择

### 一、用药原则和疗程

终末期肾病患者失眠的治疗通常与非终末期肾病人群相同。失眠治疗药物的给药原则：按需、间断、足量。这三个原则具体体现在以下三种情况：

1. 间断服用，避免连续用药，即每周服药 3~5 天而不是连续每晚用药。

2. 需长期药物治疗的患者宜“按需服药”，即预期入睡困难时，镇静催眠药物在上床前 5~10 分钟服用。

3. 睡时服用的要根据具体情况而定，譬如上床 30 分钟后仍不能入睡时可选择睡时服用；比通常起床时间提前大于等于 5 小时醒来，且无法再次入睡时可选择睡时服用（这种情况仅适合使用短半衰期的药物，如三唑仑片或唑吡坦片）；当第 2 天日间有重要工作或事情时可选择睡时服用；抗抑郁药不能采用间歇疗程的方法。

失眠治疗药物的给药疗程，应根据患者睡眠情况来调整用药剂量和维持时间，详细分为如下三种情况：第一，短于 4 周的药物干预可选择连续治疗；第二，超过 4 周的药物干预需要每个月定期评估，每 6 个月或旧病复发时，需对患者睡眠情况进行全面评估；第三，必要时变更治疗方案，或者根据患者的睡眠改善状况适时采用间歇治疗。

### 二、治疗目标

缓解症状，改善睡眠质量和（或）延长有效睡眠时间，缩短睡眠潜伏期，减少入睡后觉醒次数，实现疗效和潜在的药物不良反应之间的平衡，提高患者对睡眠质和量的主观满意度，恢复社会功能，提高患者的生活质量。药物治疗过程中，应根据以下方面选择药物种类：1. 临床症状；2. 治疗目的；3. 既往治疗疗效；4. 患者的倾向性意见；5. 费用；6. 可获得性；7. 共患疾病；8. 禁忌症；9. 联合用药之间的相互作用；10. 不良反应。

### 三、常用药物选择、特点及用法用量

#### 1. 常用药物分类及治疗机制



(1) 苯二氮草受体激动剂 (BzRAs): 包括苯二氮草类药物 (BZDs) 和非苯二氮草类药物 (NBZDs)。两者都结合 $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) A 受体, 通过作用于 $\alpha$ 亚基协同增加 GABA 介导的氯离子通道开放频率, 促进氯离子内流。这可增强 GABA 的抑制作用, 通过抑制兴奋中枢而产生镇静催眠作用。BZDs 主要包括艾司唑仑、三唑仑、地西泮、阿普唑仑、劳拉西泮、氯硝西泮。NBZDs 包括右佐匹克隆、佐匹克隆、唑吡坦、扎来普隆。

(2) 褪黑素受体激动剂: 雷美替胺: 褪黑素 MT<sub>1</sub> 和 MT<sub>2</sub> 受体激动剂, 已被 FDA 批准用于失眠的药物治疗, 用于治疗以入睡困难为主诉的失眠及昼夜节律失调导致的失眠症。

(3) 具有镇静作用的抗抑郁药: 尤其适用于抑郁和 (或) 焦虑伴发失眠症的治疗, 失眠的治疗剂量低于抗抑郁作用所要求的剂量, 这类药物的作用机制特点如表 9-2 所示。

表 9-2 具有镇静作用的抗抑郁药的作用机制特点

药物名称	作用机制
曲唑酮	5-羟色胺 (5-HT) 受体拮抗/再摄取抑制剂 (SARIs), 相比三环类抗抑郁药, 无或只有很小的抗胆碱能活性, 适合合并抑郁症、重度睡眠呼吸暂停综合征及有药物依赖史的患者。
米氮平	去甲肾上腺素能和特异性 5-HT 能抗抑郁剂 (NaSSA), 通过阻断 5-HT <sub>2A</sub> , 受体、组胺 H <sub>1</sub> 受体而改善睡眠, 可以增加睡眠的连续性和慢波睡眠, 缩短入睡潜伏期, 增加总睡眠时间, 改善睡眠效率, 尤其是对于伴有失眠的抑郁症患者, 可以改善客观睡眠参数。
氟伏沙明	具有镇静作用的选择性 5-HT 再摄取抑制剂 (SSRIs), 对 $\alpha$ -肾上腺素能 $\beta$ -肾上腺素能、组胺、M-胆碱能、多巴胺能或 5-HT 受体几乎不具有亲和性, 可以通过延缓体内褪黑素代谢, 升高内源性褪黑素的浓度来改善睡眠, 缩短 REM 期睡眠时间, 同时不增加觉醒次数, 延长抑郁患者的 REM 睡眠潜伏期, 改善抑郁和焦虑患者的睡眠。
多塞平	三环类抗抑郁药 (TCAs), 为 FDA 批准的唯一一种可用于治疗失眠的抗抑郁药, 可阻断 5-HT 和去甲肾上腺素的再摄取而发挥抗抑郁作用, 同时可拮抗胆碱能受体、 $\alpha_1$ -肾上腺素能受体和组胺 H <sub>1</sub> 受体, 因其可选择性地和较强地阻断组胺 H <sub>1</sub> 受体, 这就使得多塞平仅通过低剂量就可以发挥镇静催眠作用; 主要适用于睡眠维持困难和短期睡眠紊乱的患者。

(4) 食欲素受体拮抗剂: 苏沃雷生是一种高选择性食欲素受体拮抗剂, 是该类药物中第一个获得 FDA 批准用于治疗失眠的药物。苏沃雷生通过阻断食欲素受体促进睡眠, 可以缩短入睡潜伏期, 减少入睡后觉醒时间, 增加总睡眠时间。

(5) 其他处方药: 1) 加巴喷丁: 可用于对其他药物治疗无效、对 BzRAs 禁忌的患者, 对酒精依赖患者戒断后的焦虑性失眠、睡眠时相前移者有效, 可用于治疗慢性疼痛性失眠和不宁腿综合征; 2) 喹硫平: 第二代抗精神病药, 可以拮抗组胺、多巴胺 D<sub>2</sub> 和 5-HT<sub>2</sub> 受体, 小剂量 (12.5~25.0 mg) 主要发挥抗组胺作用: 该药通常不用于没有明显精神疾病的患者, 除非其他药物治疗失败; 3) 奥氮平: 第二代抗精神病药, 可拮抗 5-HT<sub>2A/2C</sub>、5-HT<sub>3</sub>、5-HT<sub>3</sub> 受体、多巴胺 D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、D<sub>4</sub>、D<sub>5</sub> 受体、胆碱能 M<sub>1</sub>~M<sub>2</sub> 受体以及组胺 H<sub>1</sub> 受体, 主要通过拮抗组胺 H<sub>1</sub> 受体发挥镇静作用, 可用于治疗矛盾性失眠。

(6) 不推荐使用的处方药：虽然水合氯醛和巴比妥类等药物被 FDA 批准用于治疗失眠，但考虑到这些药物的严重不良反应、疗效指数低及易产生成瘾性，并不推荐这些药物用于失眠的治疗，仅用于某些特殊患者的特殊情况。

(7) 非处方药物：如抗组胺药、抗组胺药-镇痛药合用，许多失眠患者将此类药物用于失眠的自我治疗。对于这类药物的有效性和安全性的证据非常有限，不推荐用于失眠的治疗。

(8) 褪黑素：褪黑素作用于下丘脑的视交叉上核，激活褪黑素受体，从而调节睡眠-觉醒周期，可以改善时差变化引起的失眠、睡眠时相延迟和昼夜节律失调引起的失眠，但不作为常规用药。

推荐用药顺序为：①短、中效的苯二氮草受体激动剂 (BzRAs) 或褪黑素受体激动剂 (如雷美替胺)；②其他 BzRAs 或褪黑素受体激动剂；③具有镇静作用的抗抑郁剂 (如曲唑酮、米氮平、氟伏沙明、多塞平)，尤其适用于伴有抑郁和 (或) 焦虑症的失眠患者；④联合使用 BzRAs 和具有镇静作用的抗抑郁剂；⑤处方药如抗癫痫药、抗精神病药不作为首选药物使用，仅适用于某些特殊情况 and 人群；⑥巴比妥类药物、水合氯醛等虽已被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于失眠的治疗，但临床上并不推荐应用；⑦非处方药如抗组胺药常被失眠者用于失眠的自我处理，临床上并不推荐使用；⑧此外食欲素受体拮抗剂中的苏沃雷生已被 FDA 批准用于失眠的治疗。

## 2. 药物特点及用法用量

(1) 艾司唑仑：艾司唑仑已被中国国家食品药品监督管理总局 (CFDA) 和美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于失眠的治疗，适用于入睡及睡眠维持困难者，其半衰期长达 10~24 小时，是一个中效苯二氮草类药物，65 岁以下成人睡前服用 1~2mg (1~2 片)，65 岁以上成人睡前服用 0.5mg (半片)，其常见不良反应有口干。

(2) 三唑仑：被中国国家食品药品监督管理总局 (CFDA) 和美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于失眠的治疗，适用于入睡困难者。其半衰期为 2.5 小时，是一个短效苯二氮草类药物，65 岁以下成人睡前服用 0.125~0.5mg (1/2~2 片)，65 岁以上成人睡前服用 0.125~0.25mg (1/2~1 片)，是失眠的非一线用药。

(3) 地西泮：适用于睡眠维持困难者。其半衰期长达 20~70 小时，是一个长效苯二氮草类药物，成人睡前口服 5~10mg，6 个月以上小儿睡前口服 1~2.5mg (1/5~1 片)，6 个月以下小儿不用，其常见不良反应有嗜睡。

(4) 劳拉西泮：适用于睡眠维持困难者。其半衰期为 10~20 小时，是一个中效苯二氮草类药物，65 岁以下成人睡前服用 0.5~2mg，65 岁以上成人睡前服用 0.5~1mg，其常见不良反应有镇静、步态不稳。

(5) 佐匹克隆：已被中国国家食品药品监督管理总局 (CFDA) 批准用于失眠的治疗，适用于入睡及睡眠维持困难者。其半衰期为 5 小时，65 岁以下成人睡前服用 7.5mg (1 片)，65 岁以上成人睡前服用 3.75mg (半片)，其常见不良反应有口苦。

(6) 右佐匹克隆：已被中国国家食品药品监督管理总局（CFDA）和美国食品药品监督管理局（FDA）批准用于失眠的治疗，适用于入睡及睡眠维持困难、早醒者。其半衰期为 6~9 小时，是一个中效非苯二氮草类药物，65 岁以下成人睡前服用 2~3mg，65 岁以上成人睡前服用 1~2mg，有肝功能损害者睡前 1~2mg，严重肝功能损害患者应慎重使用本药，其常见不良反应是味觉异常。

(7) 唑吡坦：被中国国家食品药品监督管理总局（CFDA）和美国食品药品监督管理局（FDA）批准用于失眠的治疗，适用于入睡困难者。其半衰期为 2.5 小时，是一个短效非苯二氮草类药物，65 岁以下成人睡前服用 5~10mg，65 岁以上成人睡前服用 2.5~5mg，有肝功能损害者睡前 5mg，严重、急性或慢性肝功能不全禁用本药，其常见不良反应有睡眠相关进食障碍及睡行症报道，抑郁症者慎用。

(8) 曲唑酮：尤适用于焦虑/抑郁伴失眠者。其半衰期为 6~8 小时，成人口服 25~100mg（1/2~2 片），不推荐用于十八岁以下患者，其常见的不良反应有口干、便秘、残留镇静作用、体位性低血压。

(9) 米氮平：焦虑/抑郁伴失眠者的首选药物。其半衰期长达 20~30 小时，因而用药可以一天一次，于睡前服下效果更佳，成人口服 7.5~30mg，其常见的不良反应有口干、便秘、食欲及体重增加。

(10) 加巴喷丁：适用于酒精依赖、疼痛性失眠、睡眠时相前移者，其半衰期为 5~9 小时，成人口服 100~900mg，其常见的不良反应有头晕、共济失调、白细胞减少。

(11) 喹硫平：适用于入睡困难者，其半衰期为 6 小时，成人口服 12.5~50mg，其常见的不良反应有体重增加、QT 间期延长、头痛、头晕和晶状体改变。

(12) 奥氮平：适用于矛盾性失眠者，即主观性失眠症者，基本特征是患者主诉患有严重失眠，但缺乏睡眠紊乱的客观证据。奥氮平在老年人的半衰期为 51.8 小时，在年轻人的半衰期为 33.8 小时，成人口服 2.5~10mg，其常见的不良反应有体重增加，代谢异常，迟发性运动障碍。

治疗失眠症药物特点及剂量调整总结如下表 9-3:

表 9-3 腹膜透析患者常用治疗失眠症药物特点及剂量调整

药物名称	半衰期 (h)	作用时间	口服推荐剂量 (mg)	CFDA/FDA 批准用于治疗失眠	肾功能不全剂量调整	PD 患者剂量调整
艾司唑仑	10~24	中效	1~2/0.5 <sup>a</sup> ；睡前口服	是/是	无需调整剂量	暂无
三唑仑	2.5	短效	0.125~0.5/ 0.125~0.25 <sup>a</sup> ；睡前口服	是/是	暂无	无需调整剂量
地西洋	20~70	长效	5~10/1~2.5 <sup>b</sup> ；睡前口服	暂无	无需调整剂量	暂无

劳拉西泮	10~20	中效	0.5~2/0.5~1 <sup>a</sup>	否/否	暂无	无需追加剂量
佐匹克隆	5	暂无	7.5/3.75 <sup>a</sup> ; 睡前服用	否/是	无需调整剂量	暂无
右佐匹克隆	6~9	中效	2~3/1~2 <sup>a</sup> ; 肝损害者 1~2; 睡前服用	是/是	无需调整剂量	暂无
唑吡坦	2.5	短效	5~10/2.5~5 <sup>a</sup> ; 肝功能损害者 5; 睡前服用	是/是	无需调整剂量	暂无
曲唑酮	6~8	暂无	25~100	否/否	无需调整剂量	暂无
米氮平	20~30	暂无	7.5~30	否/否	慎用于中度肾功能损害患者	暂无

<sup>a</sup>为 65 岁以上成人

### 第三节 抗失眠症常用药物的药学监护要点

#### 一、药物过量使用

##### 1. 苯二氮草类药物过量使用

苯二氮草类药物使用普遍，药物剂量过量的发生率高，需要引起重视和监护。如果没有同时摄入其他物质，则口服苯二氮草类药物过量基本不会引起显著毒性。

**临床表现：**单纯性苯二氮草类药物过量患者的典型表现包括中枢神经系统抑制，但生命体征正常。很多患者可被唤醒并充分提供病史。值得注意的是，大多数故意摄入苯二氮草类药物的病例都会同时摄入其他物质，其中酒精最为常见。摄入引起的明显临床表现包括言语不清、共济失调和神志改变（最常为受到抑制）。。

**过量处理：**苯二氮草类药物过量且同时摄入其他物质（如阿片类药物或乙醇），危险并发病的风险升高。若苯二氮草类药物过量患者并发呼吸抑制或衰竭，则可能同时存在阿片类药物过量，可向患者给予适当剂量的胃肠外纳洛酮。纳洛酮比氟马西尼安全得多，后者可引起癫痫发作。

##### 2. 抗抑郁药过量使用

SSRI 单药过量很少引起死亡或严重的后遗症。高达通常日剂量 30 倍的过量一般会引起轻微症状或没有症状，而更大的摄入量可能引起嗜睡、震颤及胃肠道不适。另外，过量可能引起 5-羟色胺综合征。然而，在开始使用一种 5-羟色胺能药物或增加其剂量后也可发生该综合征。

**临床表现：**焦虑、激越、谵妄、出汗、心动过速、高血压、过热、胃肠道不适、震颤、肌肉强直、肌阵挛及反射亢进。

## 二、其他药学监护

### 1. 苯二氮草类药物的戒断作用

长期应用苯二氮草类药物的患者突然或过快减少剂量会引起戒断症状。苯二氮草类药物戒断综合征可危及生命，因此必须快速识别并治疗。

**临床表现：**震颤、焦虑、知觉障碍、情绪不良、精神病性症状、癫痫发作。

**避免或最大程度减少戒断症状的方法通常包括：**1) 使用长半衰期的苯二氮草类药物，如地西洋或氯氮卓，以及根据患者的用量和依赖程度在数月期间逐渐减少苯二氮草类药物。2) 苯二氮草类药物戒断的治疗方法为静脉给予地西洋等长效苯二氮草类药物并逐渐调整剂量至起效。3) 治疗目标是消除戒断症状而不引起过度镇静和呼吸抑制。症状得到控制后应在数月期间逐渐减停苯二氮草类药物。对于阻塞性睡眠呼吸暂停患者，苯二氮草类药物应避免使用或应慎用。

### 2. 其他

腹膜透析患者常用治疗失眠药物禁忌症、主要不良反应、注意事项及相互作用详见表 9-4。

**表 9-4 腹膜透析患者常用治疗失眠药物禁忌症、主要不良反应、注意事项及相互作用**

监护要点	治疗失眠药物
禁忌症	慎用者：(1) 中枢神经系统处于抑制状态的急性酒精中毒；(2) 肝肾功能损害；(3) 重症肌无力；(4) 急性或易于发生的闭角型青光眼发作；(5) 严重慢性阻塞性肺部病变；(6) 曲唑酮慎用于癫痫患者。 禁用者：(1) 孕妇、妊娠期妇女、新生儿禁用；(2) 肝功能严重受损、严重的心脏疾病或心律失常者；(3) 意识障碍者。
主要不良反应	(1) 口干、嗜睡、头昏、乏力、头晕、头疼等，大剂量可有共济失调、震颤；(2) 服用三唑仑可能引起睡眠综合症行为，包括驾车梦游、梦游做饭和吃东西等潜在危险行为；(3) 长期连续用药可产生依赖性和成瘾性，停药可能发生撤药症状，表现为激动或忧郁；4. SSRI 的常见副作用包括：性功能障碍、嗜睡、体重增加、失眠、焦虑、头晕、头痛及口干。
注意事项	(1) 用药期间不宜饮酒；(2) 癫痫患者使用艾司唑仑突然停药可导致发作；(3) 严重的精神抑郁者使用艾司唑仑/三唑仑可使病情加重，甚至产生自杀倾向，应采取预防措施；(4) 避免长期大量使用而成瘾，如长期使用应逐渐减量，不宜骤停；(5) 出现呼吸抑制或低血压常提示超量；(6) 对本类药耐受量小的患者初用量易小，逐渐增加剂量；(7) 肝肾功能损害者能延长本药清除半衰期；(8) 严重慢性阻塞性肺部病变，可加重呼吸衰竭；(9) 有药物滥用和成瘾史者；(10) 执行有潜在危险任务(如

	<p>开车或开机器)者, 用药期间须加小心; (11) 曲唑酮应在餐后服用, 禁食条件或空腹服药可能会使头晕或头昏增加; (12) 服用盐酸曲唑酮的病人偶尔会出现白细胞总数和中性粒细胞计数减低, 若白细胞计数低于正常范围, 则应该停药观察, 对于在治疗期间出现发热或咽喉疼痛或其他感染症状的病人, 建议检查白细胞及分类计数; (13) 苯二氮草类具有骨骼肌松弛作用, 会引起肌力减弱, 重症肌无力患者不宜服用苯二氮草类和非苯二氮草类催眠药。</p>
相互作用	<p>(1) 与中枢抑制药合用可增加呼吸抑制作用; (2) 与易成瘾和其他可能成瘾药合用时, 成瘾的危险性增加; (3) 与酒及全麻药、可乐定、镇痛药、吩噻嗪类、单胺氧化酶 A 型抑制药和三环类抗抑郁药合用时, 可彼此增效, 应调整用量, 阿片类镇痛药的用量至少应减至三分之一, 而后按需逐渐增加; (4) 与抗高血压药和利尿降压药合用, 可使降压作用增强; 与西咪替丁、普奈洛尔合用本药清除减慢, 血浆半衰期延长; 与扑米酮合用由于减慢后者代谢, 需调整扑米酮的用量; 与左旋多巴合用时, 可降低后者的疗效; 与利福平合用, 增加本品的消除, 血药浓度降低; 异烟肼抑制本品的消除, 致血药浓度增高; 与地高辛合用, 可增加地高辛血药浓度而致中毒; (5) 米氮平会加重苯(并)二氮卓类的镇静作用, 所以此类药物与米氮平同时使用时应予以注意。</p>

刘世霆 李亦蕾 郑萍 古春萍 (南方医科大学南方医院)

### 参考文献:

- [1] American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders (3<sup>rd</sup> ed.) [M]. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- [2] 中国睡眠研究会. 中国失眠症诊断和治疗指南 [J]. 中华医学杂志, 2017, 97(24): 1844-1856.
- [3] Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults [J]. J Clin Sleep Med, 2008, 4(5): 487-504.
- [4] 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南 [J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(7): 534-540.
- [5] Mucsi I, Molnar MZ, Ambrus C, et al. Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. Nephrol Dial Transplant 2005; 20:571.
- [6] Yngman-Uhlin P, Edél-Gustafsson U. Self-reported subjective sleep quality and fatigue in patients with peritoneal dialysis treatment at home. Int J Nurs Pract 2006; 12:143.
- [7] Eryavuz N, Yuksel S, Acarturk G, et al. Comparison of sleep quality between hemodialysis and peritoneal dialysis patients. Int Urol Nephrol 2008; 40:785.

- [8] Unruh ML, Buysse DJ, Dew MA, et al. Sleep quality and its correlates in the first year of dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:802.
- [9] Dillon FX. Anesthesia issues in the perioperative management of myasthenia gravis. *Semin Neurol.* 2004; 24: 83–94.
- [10] Molenaar PC, Van Kempen GT. Effect of diazepam on muscle weakness in a model of myasthenia gravis in rats. *J Neural Transm Gen Sect.* 1993; 93: 181-185.
- [11] UpToDate临床顾问

## 第十章 维持性腹膜透析患者其它常用药物的相关药学服务

### 第一节 补钾治疗

#### 一、定义与诊断标准

2015 年成人透析患者心血管及代谢指南建议腹膜透析病人血钾水平维持在 3.5-5.5mol/L<sup>[1]</sup>，当血钾浓度低于 3.5mol/L 时，可诊断为低钾血症。

腹膜透析（peritoneal dialysis, PD）患者低钾血症的发生率约为 10-60%<sup>[2]</sup>，且是 PD 患者死亡的一项独立危险因素<sup>[3]</sup>。跨心肌细胞钾离子浓度梯度对于调节心肌电活动至关重要，细胞外低钾增加折返性心律失常的风险，而高钾增加心室颤动和心脏停搏的风险。PD 患者面临低血钾的重大风险，观察性研究发现血钾水平和死亡率之间的“U 形”关系，低血钾水平人群归因分数更高，而不是高血钾水平<sup>[3]</sup>。PD 患者应常规进行血钾测定，若有绝对或相对钾缺乏时，应仔细寻找钾缺乏原因，并根据患者的状态及时按需补钾，PD 患者血钾的评估见下表 10-1。

表 10-1 腹膜透析患者血钾浓度评估

腹膜透析患者血钾浓度	评估
3.5~4mmol/L	不必额外补钾，鼓励饮食控制
3.0~3.5mmol/L	患者曾有心律不齐、充血性心力衰竭、正在用洋地黄治疗的心衰、缺血性心脏病和有心肌梗死病史者则应补钾。 患者一般情况良好者，鼓励吃含钾多的食品，或口服钾制剂
<3.0mmol/L	口服补钾或静脉补钾

#### 二、用药途径

腹膜透析患者，可以通过口服或者静脉方式补钾，此外，还可以在腹透液里加钾的方式进行补钾，但容易因操作原因引发腹膜炎，所以不推荐患者使用此种方式补钾。

#### 三、药物的种类和用法用量

##### 1. 口服补钾

成人口服制剂主要为氯化钾片剂，常规剂量为每次 0.5-1g(6.7-13.4mmol)，每日 2-4 次，饭后服用，按病情需要调整剂量。最大日剂量为 6g (80mmol)。对口服片剂出现胃肠道反应者可改为口服溶液，稀释于冷开水或饮料中内服。

氯化钾缓释片用量为 1 次 1g，一日 2 次。

##### 2. 静脉补钾

用于严重低钾血症或不可口服者，静脉用补钾制剂主要有氯化钾注射液和门冬氨酸钾镁注射液。具体用法用量见表 10-2。



表 10-2 氯化钾注射液和门冬氨酸钾镁注射液的具体用法<sup>[4]</sup>

氯化钾注射液	门冬氨酸钾镁注射液
给药途径：静脉滴注	给药途径：静脉滴注
常用规格：10ml：10%氯化钾注射液，氯化钾 1g	常用规格：10ml：L-门冬氨酸 850mg、钾 114mg、镁 42mg
静脉滴注速度宜缓慢。	静脉滴注速度宜缓慢，不可肌肉注射和静脉注射。
<p>(1) 将 10%氯化钾注射液 10-15ml 加入 5%葡萄糖液 500ml 中滴注。补钾浓度不超过 3.4g/L (45mmol/L)，补钾速度不超过 0.75g/h (10mmol/h)，补钾量为一日 3-4.5g (40-60mmol)。</p> <p>(2) 对体内缺钾引起的严重快速室性异位心律失常，补钾浓度宜高 (可达 0.5%，甚至 1%)、滴速宜快 (1.5g/h) (20mmol/h)，补钾量可达一日 10g 或更高。</p>	<p>(1) 1 次 10-20ml，加入 5%葡萄糖注射液 250 或 500ml 中，缓慢滴注。如有需要可在 4-6 小时内重复此剂量。</p>

#### 四、治疗的药学监护要点<sup>[4-5]</sup>

1. 禁忌症：血钾过高时禁用
2. 口服制剂不良反应：常见有胃肠道刺激症状，如恶心、呕吐、咽部不适、胸痛(食管刺激)、腹痛、腹泻、消化性溃疡、胃肠道出血，空腹服用、剂量较大或原有胃肠道疾病者更易发生。
3. 口服制剂的相互作用：
  - (1) 与抗胆碱药物、非甾体类抗炎药合用时，可加重胃肠道刺激症状。
  - (2) 与血管紧张素转换酶抑制药、环孢素、肝素合用时，易发生高钾血症，肝素还可增加胃肠道出血的发生率。
  - (3) 与肾上腺糖皮质激素、肾上腺盐皮质激素、促皮质素合用时可减弱药物的疗效。
  - (4) 与库存血 (库存 10 日以下含钾 30mmol/L；10 日以上含钾 65mmol/L)、其他含钾药物，保钾利尿药合用时，增加高钾血症的风险。
  - (5) 缓释型钾盐能抑制肠道对维生素 B<sub>12</sub> 的吸收。
4. 静脉补钾的浓度一般不超过 0.2-0.4%，治疗心率失常时可增加至 0.6%-0.7%，浓度过高易引起局部剧痛，且有心脏停搏的风险。
5. 静脉制剂不良反应：滴注浓度较高、速度较快或滴注的静脉较细时，易刺激静脉内膜引起疼痛，导致静脉炎。滴注速度较快易导致高钾血症。
6. 过量应用本品易导致高钾血症，临床表现为软弱乏力、手口唇麻木、不明原因的焦虑、意识模糊、呼吸困难、心率减慢、心率失常甚至心脏停搏等。

## 第二节 降钾药物

根据 2019 年意大利肾病学会指南《肾病患者高血钾的管理》<sup>[6]</sup>，维持透析仍是终末期肾病患者的主要降钾措施，尤其对于残余肾功能缺失的患者。高钾血症的发生率（血清钾 $>6\text{mmol/L}$ ），血透患者 10%~20%，腹透患者约为 7%。

### 一、用药指征

在腹透患者中，指南建议血清钾水平维持在 4.0~4.5mmol/L 之间。当血钾持续高于正常水平时（ $>5.5\text{mmol/L}$ ），可通过增加腹透次数，透析排钾，同时考虑使用钾离子结合剂聚苯乙烯磺酸钙或者聚苯乙烯磺酸钠。

聚苯乙烯磺酸钙，在胃部酸性环境下，其分子上的钙离子被氢离子取代成氢型树脂。后者进入肠道与钾离子及少量铵、镁离子进行交换，从而清除钾离子。

### 二、用法用量

口服，一日 20g（用温开水 50-150ml，调匀），分 1-3 次服用，2-3 日后复查血钾后酌情调整剂量。

### 三、药学监护要点

1. 禁忌症：肠梗阻患者、低钾血症患者、高钙血症患者禁用。
2. 口服制剂的不良反应：易引起低钾血症、过敏反应（皮疹）、便秘、恶心、嗝气、食欲缺乏、胃部不适、肠道穿孔、肠梗阻等反应。有口服本药的山梨醇混悬液引起结肠狭窄、结肠溃疡的报道。
3. 药物相互作用：与洋地黄制剂合用，可增强洋地黄的毒性；与含铝、镁、钙的抗酸药或缓泻药合用时，可减轻本品的疗效；与甲状腺素合用时，可降低甲状腺素的吸收。
4. 伴心电图改变的严重钾中毒（ $>6.5\text{mmol/L}$ ）患者，不应单用本药，需同时采用其他降钾措施。
5. 用药期间应食用低钾高热量饮食及控制酸中毒，如出现重度便秘、持续腹痛、呕吐等，应停止给药，并给予适当处理。
6. 定期监测血清 K 水平，血清钾浓度低于 4.5mmol/L，应停药。
7. 当口服给药时，聚苯乙烯磺酸钙可能与其他口服制剂品结合，降低其胃肠道吸收和功效。患者应避免将本品与其他口服制剂同时服用。与其他口服制剂的服用间隔至少为 3 小时。对于胃瘫患者，建议将服药间隔延长至 6 小时。

## 第三节 酸碱平衡调节

碳酸氢钠，一种酸碱平衡调节药，主要用于治疗：①代谢性酸中毒。用于轻至中度代谢

性酸中毒，以口服为宜。重度代谢性酸中毒则应静脉滴注，如严重肾脏病、循环衰竭、心肺复苏、体外循环及严重的原发性乳酸性酸中毒、糖尿病酮症酸中毒等；②碱化尿液；③作为制酸药，治疗胃酸过多引起的症状；④作为肠外营养、配置腹膜透析液或血液透析液。

### 一、评估的实验室指标

1. 动脉血气分析或二氧化碳结合力；
2. 测定血清  $\text{HCO}_3^-$  浓度及血清钠、钾、氯、钙浓度；
3. 肾功能；
4. 尿 pH 值。

### 二、用药指征<sup>[7]</sup>

代谢性酸中毒，首先是积极治疗原发病，纠正引起酸中毒的原因，去除可能加重病情的诱因如感染、水电解质紊乱等，改善肾功能。有急性诱因导致的急性酸中毒或者在慢性酸中毒基础上急性加重时首选静脉滴注碳酸氢钠。CKD 患者大多数情况下呈慢性代谢性酸中毒，应予以口服碱剂治疗。

2019 年法国代谢性酸中毒的诊断和管理<sup>[8]</sup>指出重度代谢性酸血症患者（pH 值为 $\leq 7.20$ ， $\text{PaCO}_2 < 45 \text{ mmHg}$ ）和中、重度急性肾功能不全患者应服用碳酸氢钠。

### 三、用药途径及用法用量

1. 口服给药，一次 0.5~2g，一日 3 次；
2. 静脉滴注，所需剂量按以下两个公式计算：

$$(1) \text{补碱量 (mmol)} = (-2.3 - \text{实际测得的 BE 值}) * 0.25 * \text{体重 (kg)}$$

$$(2) \text{补碱量 (mmol)} = (\text{正常 } \text{CO}_2\text{CP} - \text{实际测得的 } \text{CO}_2\text{CP (mmol)}) * 0.25 * \text{体重 (kg)}$$

如有体内丢失碳酸氢盐，则一般先给计算剂量的 1/3-1/2，于 4-8 小时内滴注完毕，静脉滴注时的浓度范围为 1.5%（等渗）至 8.4%，以后根据血气分析结果等调整用量。

### 四、治疗的药学监护要点<sup>[5,9]</sup>

1. 禁忌症：(1) 吞食强酸中毒时洗胃，防止急性胃扩张甚至胃破裂；(2) 限制钠摄入的患者。
2. 口服制剂不良反应：口服后在胃内中和胃酸时所产生的二氧化碳可能引起暖气、继发性胃酸分泌增加、呃逆、胃胀等。
3. 口服本药后 1~2 小时内不宜服用其他药物。使用疗程不宜过长，以免发生代谢性碱中毒和钠大量滞留。用药 2 周以上无效或复发者不宜再使用本药。
4. 口服制酸作用强烈，但时间短暂。应用大剂量时一般不超过 2 周，用作制酸时，应于餐后 1~3 小时及睡前服用。
5. 药物相互作用：

- (1) 与肾上腺皮质激素（尤其是具有较强盐皮质激素作用的药物）、促肾上腺皮质激素、雄激素合用易致高钠血症和水肿；
- (2) 与排钾利尿药合用可导致低氯性碱中毒的风险增加；
- (3) 与含钙药物合用可致乳-碱综合征；
- (4) 与左旋多巴合用可增加左旋多巴的口服吸收率；
- (5) 与氨基糖苷类药物合用可增加氨基糖苷类药物的疗效；
- (6) 与苯丙胺、奎尼丁、麻黄碱合用可减少肾脏的排泄；
- (7) 与乌洛托品合用，可减弱乌洛托品的疗效。机制：碳酸氢钠抑制乌洛托品转化为甲醛
- (8) 与弱酸类药物合用时可降低弱酸类药物的血药浓度；
- (9) 与抗凝药、H<sub>2</sub>受体拮抗药、抗毒蕈碱药、四环素、口服铁剂合用时，可减少上述药物的吸收；
- (10) 与胃蛋白酶、维生素 E 合用时，降低上述药物的疗效。

6. 静脉应用的浓度范围为 1.5%（等渗）~8.4%；应从小剂量开始，根据血 pH、碳酸氢根浓度变化决定追加剂量，短时间内大量静脉输注可致严重碱中毒、低钾血症和低钙血症。

7. 静脉应用时不良反应：大量注射时可出现心律失常、肌肉痉挛、疼痛、异常疲倦虚弱等，主要由于代谢性碱中毒引起低钾血症所致；长期应用可引起持续性头痛、食欲减退、恶心呕吐等，肾功能不全者，可出现水肿、精神症状、肌肉疼痛或抽搐、呼吸减慢、口内异味等。

## 第四节 营养支持药物

营养不良时腹膜透析患者常见的并发症，发生率高达 20~40%，其中重度营养不良约占 8%，且发生率随着时间的延长而上升。发生的原因包括蛋白质摄入的不足、营养成分的丢失、透析不充分、代谢性酸中毒和炎症反应等。本部分主要介绍复方  $\alpha$ -酮酸片和叶酸对腹膜透析的营养支持治疗。

### 一、复方 $\alpha$ -酮酸片<sup>[10]</sup>

当肾小球滤过率（GFR）小于 25mL/min 的患者，低蛋白饮食要求蛋白摄入量 $\leq$ 40g/d。复方  $\alpha$ -酮酸片含 4 种酮氨基酸钙（消旋酮异亮氨酸钙、酮亮氨酸钙、酮苯丙氨酸钙、酮缬氨酸钙）、1 种羟氨基酸钙（消旋羟甲硫氨酸钙）和 5 种氨基酸（醋酸赖氨酸、苏氨酸、色氨酸、组氨酸、酪氨酸），可提供必需氨基酸并尽量减少氨基氮的摄入。酮或羟氨基酸本身不含有氨基，其利用非必需氨基酸的氮转化为氨基酸，因此可减少尿素合成以及尿毒症毒性产物的蓄积。酮和羟氨基酸不引起残余肾单位的超滤，并可改善肾性高磷血症和继发性甲状旁腺功能亢进，改善肾性骨营养不良。本品配合低蛋白饮食，可减少氮的摄入，预防和治疗因慢性肾功能不全而造成蛋白质代谢失调引起的损害。

#### 1. 用药指征

配合低蛋白饮食，肾小球滤过率低于 25mL/min 的肾功能不全患者可使用本药。营养不良的腹膜透析患者可联用本药辅助治疗。

## 2. 用法用量

口服给药，每片 0.63g，一次 2.52-5.04g，一日 3 次，宜在进餐时整片吞服。

## 3. 治疗的药学监护要点

(1) 禁忌症：高钙血症、氨基酸代谢紊乱以及对本品成分过敏的患者禁用。

(2) 口服制剂不良反应：本品的主要不良反应为高钙血症。轻度高钙血症表现为便秘、乏力及抑郁。血清钙含量突然升高时可能引起多尿、烦躁口渴、脱水、厌食、恶心、肌无力及意识改变。

(3) 药物的相互作用：

1) 与其他含钙药物合用，可导致或加重血钙水平升高；

2) 与强心苷类药物合用可增加心律失常的发生风险；

3) 与钙结合形成难溶性复合物的药物（如四环素类药、环丙沙星、诺氟沙星、氟化物、雌莫司汀）合用会影响本药的吸收，建议两者服用的间隔时间至少为 2 小时。

(4) 服用本药须保证患者摄入足够的热量，一日必须达到 146.44~167.36kJ/kg。

(5) 腹膜透析患者服用本药时，若同时服用氢氧化铝，应减少氢氧化铝的剂量，并注意监测血磷水平；

(6) 若出现高钙血症，建议减少维生素 D 的摄入量。若高钙血症持续发生，应减少本药剂量并减少其他含钙物质的摄入。

## 二、叶酸<sup>[11]</sup>

叶酸为一种水溶性 B 族维生素，为人体细胞生长和繁殖的必须物质。本药经二氢叶酸还原酶及维生素 B<sub>12</sub> 的作用，形成四氢叶酸（THFA）。THFA 是细胞 DNA 合成的重要原料之一，促进细胞的分裂与成熟。在 DNA 合成过程中，脱氧尿苷酸转变为脱氧胸苷酸，其间所需的甲基由亚甲基四氢叶酸提供。叶酸缺乏时，DNA 合成减慢，但 RNA 合成不受影响，从而骨髓中生成细胞体积较大而细胞核发育较幼稚的血细胞，尤以红细胞最为明显。腹膜透析患者由于胃肠功能障碍，容易造成营养物质相对的不足，如 PD 患者合并有巨幼红细胞贫血，应及时补充叶酸。

### 1. 用药指征

慢性肾衰患者由于胃肠功能障碍，长期厌食、恶心、呕吐等原因造成叶酸的缺乏，确诊为叶酸缺乏的巨幼红细胞性贫血的患者应补充叶酸。

### 2. 用法用量

口服给药 一次 5-10mg，一日 15-30mg。

### 3. 治疗的药学监护要点<sup>[4]</sup>：

(1) 口服制剂不良反应：长期服用叶酸主要引起惧怕进食、恶心、腹胀等胃肠道症状。偶见过敏反应。大量服用时您的尿液会变成黄色。

(2) 药物的相互作用：大剂量使用叶酸时，可拮抗苯巴比妥、苯妥英钠、扑米酮的抗癫痫作用，使癫痫发作的临界值明显降低，并使敏感患者的发作次数增加。

(3) 巨幼红细胞性贫血时常合并缺铁，应检查明确病因，需要时应同时补铁，并补充蛋白质及其他 B 族维生素。

(4) 应诊断明确后再用药。若为试验性治疗，应口服给予生理量（0.5mg/d）。

(5) 口服大剂量叶酸，可影响微量元素锌的吸收，注意微量元素的监测。

(6) 恶性贫血、疑似或已知维生素 B<sub>12</sub> 缺乏患者：以上患者不可单用本药，因可加重维生素 B<sub>12</sub> 的负担和神经系统症状。

## 第五节 中成药

### 一、百令胶囊

百令胶囊是一种发酵冬虫夏草菌粉，其功能为补肺肾，益精气。用于肺肾两虚引起的咳嗽、气喘、咯血、腰酸背痛；慢性支气管炎的辅助治疗。

#### 1. 用药指征

有报道百令胶囊对肾脏具有一定的保护功能<sup>[12-13]</sup>，降低糖尿病肾病大鼠模型平均动脉压，Cr、BUN、尿蛋白、血糖，增高内生肌酐清除率（CCr）；降低肾病综合征患者尿NAG、 $\beta_2$ -微球蛋白，改善肾小管功能，降低慢性肾功能不全患者的血脂，促进慢性肾衰竭患者蛋白质合成、氨基氮利用率，增加血浆中必需氨基酸含量；提高肾病患者的CD<sub>3</sub>、CD<sub>4</sub>、CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>水平，增加T淋巴细胞，增强细胞免疫功能，升高慢性肾炎患者的血清免疫球蛋白。

腹透透析对慢性肾脏病患者最大的获益是保护残余的肾功能，针对慢性肾脏病患者使用百令胶囊目前还缺乏大规模，多中心的 RCT 研究，应谨慎使用。

#### 2. 用法用量

口服，每次 2-6 粒（0.5g/粒），一次 3 次

#### 3. 治疗的药学监护要点

(1) 禁忌症：对本药过敏及阴虚火旺，血分有热，胃火炽盛，肺有痰热，外感热病患者。

(2) 口服制剂不良反应主要有胃肠道的咽部不适、恶心、呕吐、胃肠不适以及皮肤的皮疹、瘙痒。

(3) 感冒发热患者不宜服用本品，服用期间忌食不易消化食物。

### 二、黄葵胶囊

黄葵胶囊主要成分为黄蜀葵花。有清利湿热，解毒消肿。用于慢性肾炎之湿热证，症见：

浮肿、腰痛、蛋白尿、血尿、舌苔黄腻等。

### 1. 用药指征

有文献指出<sup>[4]</sup>，黄葵胶囊可有效改善蛋白尿、足细胞凋亡、肾小球硬化和系膜增生，在降低肾病综合征患者蛋白尿方面联合沙坦类药物比单用 ACEI/ARB 更有效。对于有残余肾功能的腹膜透析患者，在有大量蛋白尿并且单用 ACEI/ARB 疗效不好的情况下，可以适当使用本药联合 ACEI/ARB 药物。

### 2. 用法用量

口服，一次 5 粒，一日 3 次，宜餐后服用，8 周为一疗程。

### 3. 治疗的药学监护要点

腹膜透析患者服用本品时，应监测尿蛋白，血清白蛋白等指标，个别患者用药后可能出现上腹部胀满不适。

田 琳 李 景（中山大学附属第五医院）

### 参考文献：

- [1] Wang AY, Brimble KS, Brunier G, et al. ISPD cardiovascular and metabolic guidelines in adult peritoneal dialysis patients Part I-management of various cardiovascular complications[J]. Perit Dial Int, 2015, 35(4): 388-396.
- [2] 蒋静, 钟慧, 付平. 终末期肾病患者初次腹膜透析低钾发生率及危险因素分析[J]中国血液净化, 2019, 18(4): 230-233.
- [3] Szeto C C, Chow K M, Kwan C H, et al. Hypokalemia in Chinese Peritoneal Dialysis Patients: Prevalence and Prognostic Implication[J]. American Journal of Kidney Diseases, 2005, 46(1):128-135.
- [4] 陈新谦, 金有豫, 汤光. 新编药理学（第18版）. 北京：人民卫生出版社，2018.
- [5] 卫生部合理用药专家委员会. 中国医师药师临床用药指南（第2版）. 重庆：重庆出版社，2014.
- [6] Bianchi S , Aucella F , Nicola L D , et al. Management of hyperkalemia in patients with kidney disease: a position paper endorsed by the Italian Society of Nephrology[J]. Journal of Nephrology, 2019, 32(4):499-516.
- [7] 张景红, 陆春来. 代谢性酸中毒对慢性肾脏病进展的影响及处理[J]临床肾脏病杂志, 2011, 11(12): 545-546.
- [8] Boris Jung, Mika ě Martinez<sup>3</sup> et al. Diagnosis and management of metabolic acidosis: guidelines from a French expert panel[J]. Ann. Intensive Care, 2019, 9(1):92.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知化学药和生物制品卷（2015年版）. 中国医药科技出版社，2017.
- [10] 马珂, 卢晓阳, 陈红梅. 腹膜透析患者的药学监护. 杭州：浙江大学出版社，2017.

- [11] 中华医学会.维生素矿物质补充剂在营养性贫血防治中的临床应用:专家共识[J]. 中华临床营养杂志, 2013, 21(5):316-319.
- [12] 沈水娟. 百令胶囊对肾病综合征患者肾小管损伤的保护作用[J]浙江医学, 2002, 24(8): 497-498.
- [13] 刘俊东, 成宇峰. 百令胶囊对慢性肾炎患者免疫球蛋白及肾小管功能的影响. 中国医师杂志, 2004, 6(2):275-276.
- [14] CHEN Y Z, CAI G Y, SUN X F, et al. Treatment of chronic kidney disease using a traditional Chinese medicine, Flos Abelmoschus manihot(Linnaeus) medicus(Malvaceae) [J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2016, 43(2):145-148