

growth factor reduces lung damage due to acid instillation in rats. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1996, 15:433-442.

[12] Ray P. Protection of epithelial cells by keratinocyte growth factor signaling. *Proc Am Thorac Soc*, 2005, 2:221-225.

[13] Borok Z, Danto SI, Dimen LL, et al.  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  expression in alveolar epithelial cells: upregulation of active ion trans-

port by KGF. *Am J Physiol*, 1998, 274:L149-158.

[14] Ulrich K, Stern M, Goddard ME, et al. Keratinocyte growth factor therapy in murine oleic acid-induced acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2005, 288:L1179-1192.

(收稿日期: 2010-02-08)

(本文编辑: 李银平)

## • 经验交流 •

# 肾衰竭患者的用药监测及其临床意义

杨晓津 高秀清

【关键词】 肾衰竭; 药代动力学; 药效动力学; 药物不良反应

肾脏是药物代谢的重要器官, 大多数药物以原形或其代谢产物形式完全或部分随尿液经肾脏排泄。当肾功能不全时, 药物及其代谢产物的药理效应强度和持续时间将随之改变, 即对药物的药代动力学和药效动力学产生影响。临床药师参与患者的治疗查房, 并就发现的问题提出调整用药剂量和时间的意见, 对于提高药物治疗的安全性、发挥药物治疗的最大功效是非常重要的。

### 1 临床资料

1.1 例 1: 患者女性, 75 岁, 以急性肾衰竭入院。入院时检查: 血尿素氮(BUN) 48.4 mmol/L, 肌酐(Cr) 620.6  $\mu\text{mol/L}$ ; 电解质紊乱: 低钠血症、低氯血症、高钾血症、代谢性酸中毒; 血常规: 白细胞计数(WBC)  $50 \times 10^9/\text{L}$ , 红细胞计数(RBC)  $3.58 \times 10^{12}/\text{L}$ ; 尿常规: 白细胞满视野。在扩血管、利尿、纠正电解质紊乱的同时, 给予哌拉西林/三唑巴坦(齐鲁制药有限公司, 批号 20080914) 2.25 g 抗感染治疗, 8 h 1 次。首次静脉滴注 2 h 后患者出现寒颤、风团样皮疹。怀疑为哌拉西林/三唑巴坦所致荨麻疹样药疹, 故停用可疑药物, 给予抗过敏治疗。

1.2 例 2: 患者女性, 75 岁, 既往有冠心病、糖尿病肾病、慢性肾衰竭、尿毒症病史多年, 长期进行血液透析。本次主因左下腹痛、不完全性肠梗阻入院。使用头孢吡肟注射液 1 g、每日 2 次抗炎治疗, 同时联用奥硝唑注射液(西安万隆制药, 批号 080810-1) 0.25 g、每日 1 次。用药 3 d 后患者出现烦躁不安、意识不清、对

答不切题的症状。

1.3 例 3: 患者女性, 74 岁, 既往有慢性肾衰竭病史 3 年, 长期进行血液透析。本次因间断咯血 1 周入院。入院第 2 日患者治疗过程中出现恶心、呕吐, 给予甲氧氯普胺注射液(胃复安, 津耀氨基酸有限公司, 批号 0812191) 10 mg 肌肉注射, 每日 1 次。用药 7 d 后患者出现不自主的全身抖动, 左侧尤重, 无寒颤、发热, 此症状持续出现 2 d。发病期间患者常规进行血液透析, 但全身抖动并未好转。

### 2 结果

2.1 调整给药剂量的依据: 考虑到例 1 患者的肾功能情况, 临床药师建议使用代谢双通道的药物如头孢哌酮、头孢曲松。但医师考虑患者有交叉过敏的可能, 最后与药师协商选用了窄谱抗菌药物氨曲南。氨曲南对需氧革兰阴性杆菌具有高度抗菌活性, 对铜绿假单胞菌也有良好的抗菌效果。根据患者肌肝清除率, 氨曲南首次剂量 1 g, 维持剂量 0.5 g、12 h 1 次。3 d 后细菌学检查结果为铜绿假单胞菌。抗菌治疗 6 d, 患者意识清醒, 体温正常, 尿白细胞较前减少, 血 BUN、Cr 逐渐下降。10 d 后 WBC 降至  $8.54 \times 10^9/\text{L}$ 。

2.2 促进药物排泄: 医师最初怀疑例 2 患者的症状是因血液透析时血流量低、不能充分清除毒素, 导致血 Cr 增高而出现尿毒症脑病, 但药师了解患者药物治疗方案后, 不排除奥硝唑所致的精神障碍。奥硝唑常用于由厌氧菌引起的感染, 其主要不良反应表现在中枢神经系统, 可见头痛、疲劳、强直、困倦、颤抖、四肢麻木、痉挛、癫痫发作等, 该药主要在肝内代谢, 可以通过血液透析有效清除。故立即停用奥硝唑, 并进行血液透析, 透析后患者上述症状有所减轻, 3 d 后患者查

体意识清, 呼吸平稳, 对答切题。

2.3 使用拮抗剂: 甲氧氯普胺注射液说明书中提示肾衰竭患者使用可增加锥体外系反应的危险性, 用量应减少, 而例 3 患者用量未进行调整。所以医师与临床药师都怀疑本例患者的症状为甲氧氯普胺所致的锥体外系反应, 遂给予抗胆碱药物盐酸苯海索片 1 mg、每日 2 次口服。次日患者症状好转。对于该症状为什么出现在用药 7 d 后, 我们分析: 甲氧氯普胺经肝脏代谢, 易透过血-脑脊液屏障, 血液透析相应降低甲氧氯普胺在体内的蓄积浓度, 但由于例 3 为肾衰竭患者, 长期靠血液透析生存, 体内排泄功能差, 最终导致蓄积中毒。

### 3 讨论

从上述 3 例肾衰竭患者的药理学变化来看, 说明对于肾功能不全患者, 抗感染药物的用药剂量或给药间隔时间需要进行相应调整, 但首次给药剂量可按常规, 不必调整。首剂以后的给药方法有 3 种: ①给予常规维持剂量, 延长给药间隔时间; ②可减少给药剂量; ③可将延长给药间隔时间与减少给药剂量相结合。如出现未调整剂量使用的药物在体内蓄积, 有些可通过血液净化(血液透析、血液灌流、血浆置换、血液滤过、血浆吸附等)的方式有效清除; 对不能经血液净化有效清除者须用相应的拮抗剂进行治疗。

上述 3 例患者均是老年人, 其自身生理特点的改变也会影响到药物的吸收、分布、代谢, 特别是以药物原形经肾脏排泄、治疗指数窄的药物尤需注意, 有条件者应根据血药浓度监测结果调整剂量和用药间隔时间, 确保用药安全。

(收稿日期: 2010-05-20)

(本文编辑: 李银平)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.

2010.08.012

作者单位: 300011 天津市 120 急救中心(杨晓津); 天津市第四中心医院(高秀清)