



肾脏替代治疗合并用药的处方审核要点

何娜

北京大学第三医院

2025.6.21

- 背景：慢性肾脏病及其药物治疗概述
- 肾脏替代治疗时的药物治疗及处方审核要点
 - 从肾脏替代治疗对合并症用药的影响来看
 - CKD患者的药物剂量调整 → 接受肾脏替代治疗患者的药物剂量调整
 - 抗感染药物、降糖药、降压药、降脂药、降尿酸药物等
 - 从肾脏替代治疗患者并发症的药物治疗角度来看
 - 高钾血症、肾性贫血、钙磷代谢紊乱、继发性甲状旁腺功能亢进、代谢性酸中毒
- 总结

- 背景：慢性肾脏病及其药物治疗概述
- 肾脏替代治疗时的药物治疗及处方审核要点
 - 从肾脏替代治疗对合并症用药的影响来看
 - CKD患者的药物剂量调整 → 接受肾脏替代治疗患者的药物剂量调整
 - 抗感染药物、降糖药、降压药、降脂药、降尿酸药物等
 - 从肾脏替代治疗患者并发症的药物治疗角度来看
 - 高钾血症、肾性贫血、钙磷代谢紊乱、继发性甲状旁腺功能亢进、代谢性酸中毒
- 总结

背景1. 慢性肾脏病概述——定义与分级



- **CKD**: 指肾脏出现损伤或功能异常**持续3个月以上**
 - 肾损伤标志: a. 白蛋白尿: AER $\geq$ 30 mg/d, ACR $\geq$ 30 mg/g, b. 尿沉渣异常; c. 肾小管相关病变引起的电解质或其他异常; d. 肾脏病理组织学异常; e. 泌尿系统影像学所见结构异常; f. 肾移植病史
 - 肾功能异常: eGFR $\leq$ 60 mL/(min $\cdot$ 1.73m²)

表1 慢性肾脏病的GFR分期

GFR分期	GFR [mL/(min $\cdot$ 1.73 m ²)]	表述
G1期	$\geq$ 90	正常或增高
G2期	60 ~ 89	轻度下降
G3a期	45 ~ 59	轻到中度下降
G3b期	30 ~ 44	中到重度下降
G4期	15 ~ 29	重度下降
G5期	$<$ 15	肾功能衰竭

注: GFR, 肾小球滤过率; 在缺少肾损伤证据时, G1 和 G2 期均不能诊断为慢性肾脏病

» 背景1. 慢性肾脏病概述——病因



2016中国慢性肾病年度报告

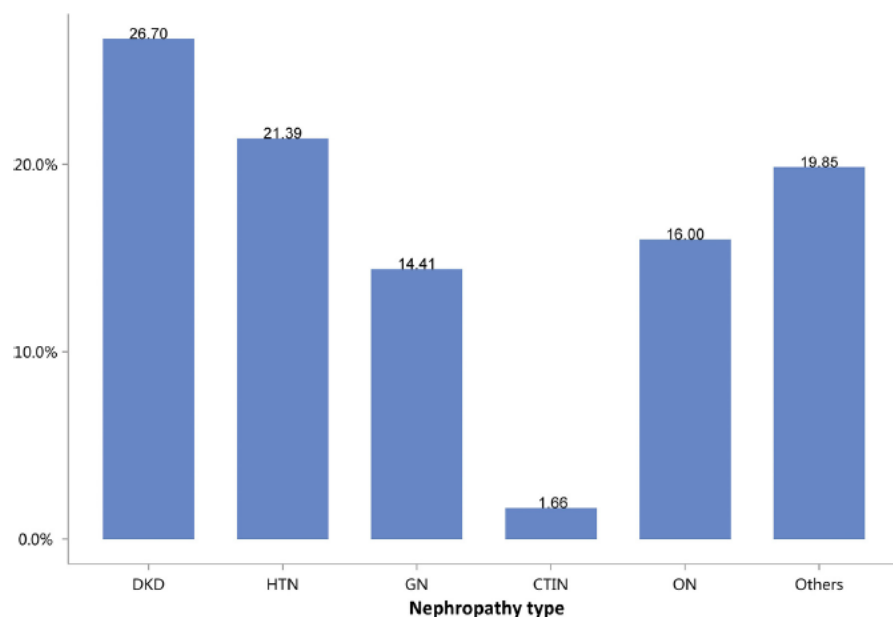
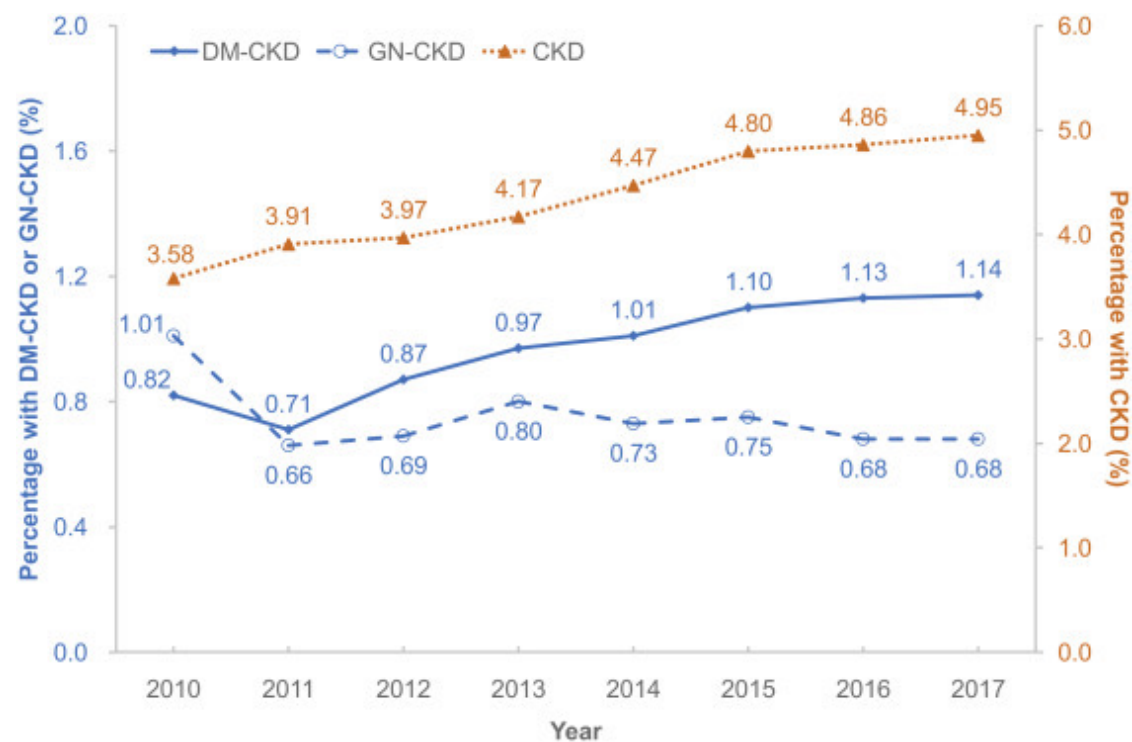


Figure 6 | Cause distribution of patients with CKD. Digits above columns represent percent values. CKD, chronic kidney disease; CTIN, chronic tubulointerstitial nephropathy; DKD, diabetic kidney disease; GN, glomerulonephritis; HTN, hypertensive nephropathy; ON, obstructive nephropathy; Others, CKD due to other reasons.



背景1. 慢性肾脏病概述——进展过程

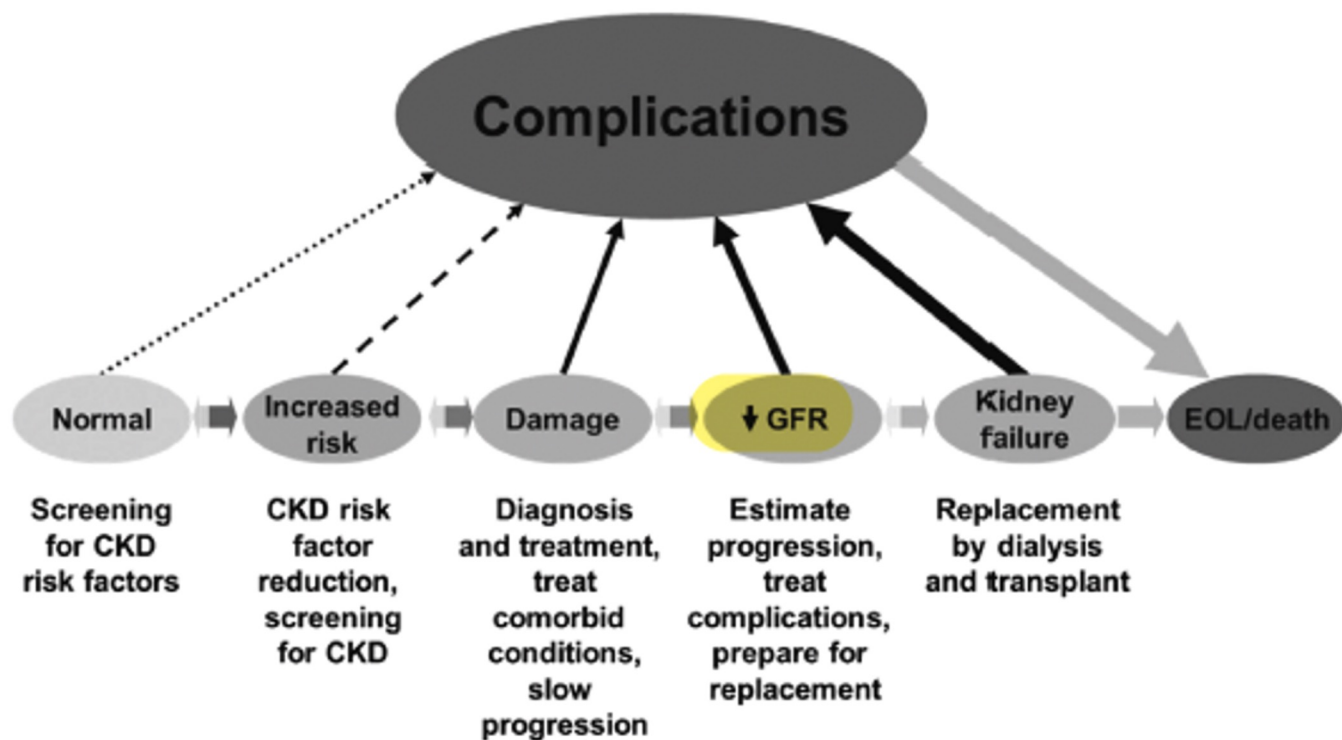


Figure 1 | Conceptual model of CKD. Continuum of development, progression, and complications of CKD and strategies to improve outcomes. Horizontal arrows between

- 心血管系统：高血压、心功能不全等
- 消化系统：恶心、呕吐等
- 神经系统：周围神经病变等
- 骨骼系统：低钙高磷、继发性甲旁亢
- 皮肤：色素沉着、皮肤瘙痒等
- 内分泌系统：糖代谢紊乱等
- 血液系统：贫血等
-

- 慢性肾衰竭(CRF)：CKD引起的GFR下降及与此相关的代谢紊乱和临床症状组成的综合征；代表CKD的失代偿阶段阶段；主要为CKD 4-5期
- 终末期肾病(ESRD)：晚期CRF，CKD 5期，即eGFR<15 ml/min/1.73 m²或透析

» 背景2. 慢性肾脏病的药物治疗概述

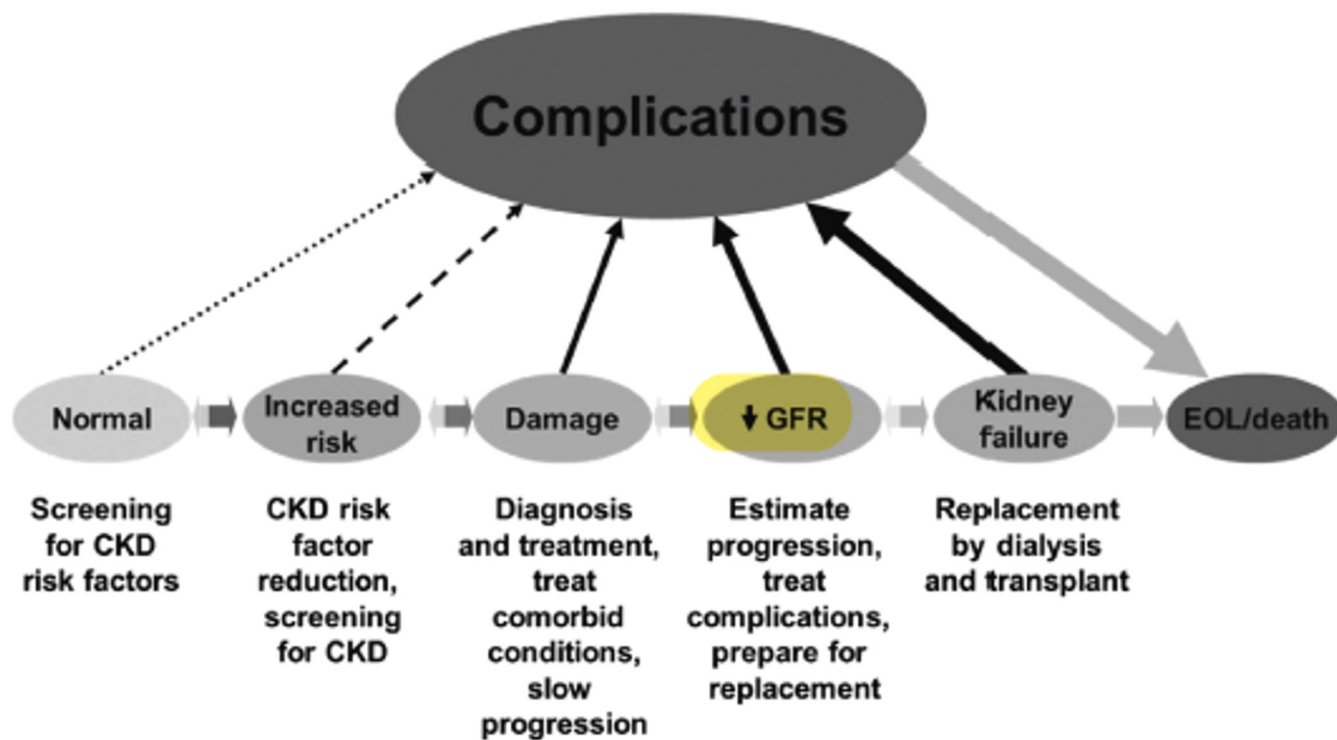


Figure 1 | Conceptual model of CKD. Continuum of development, progression, and complications of CKD and strategies to improve outcomes. Horizontal arrows between

延缓肾功能进展

CKD相关并发症的管理 (预防 & 治疗)

- 一般治疗：生活方式调整等
- 原发病的治疗：去除诱因、药物治疗
- 并发症和合并症的治疗
- 肾脏替代治疗

» 背景2. 慢性肾脏病的药物治疗概述



CKD本身的管理

- 延缓CKD进展
 - 免疫相关
 - 非免疫相关：RASi、SGLT2i、MRA等

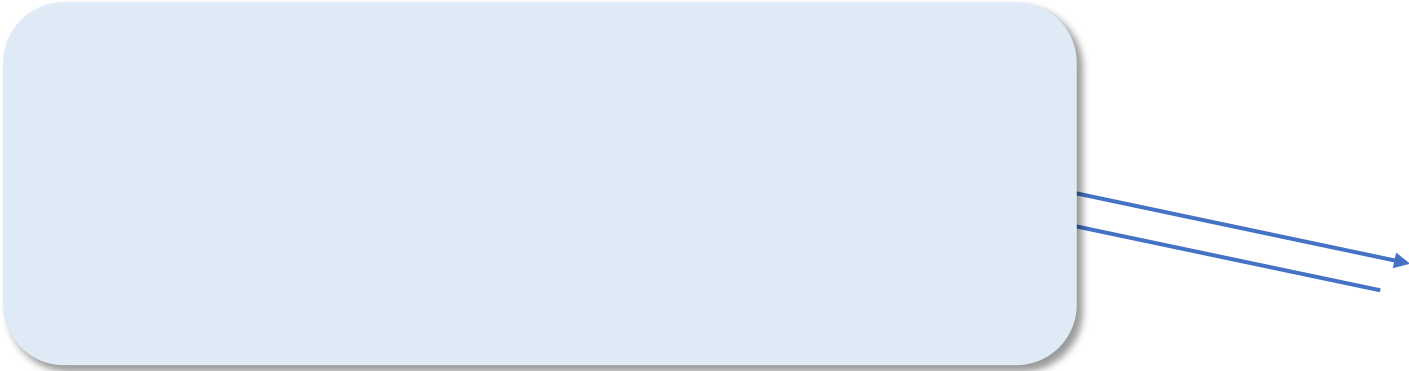
CKD并发症的管理

- 代谢性酸中毒
- 高钾血症
- 钙磷代谢紊乱
- 继发性甲状旁腺功能亢进
- 肾性贫血
-

合并症的管理

- 心血管疾病
- 感染
- 痛风
- 糖尿病
-

» 背景3. 终末期肾病患者的药物治疗概述



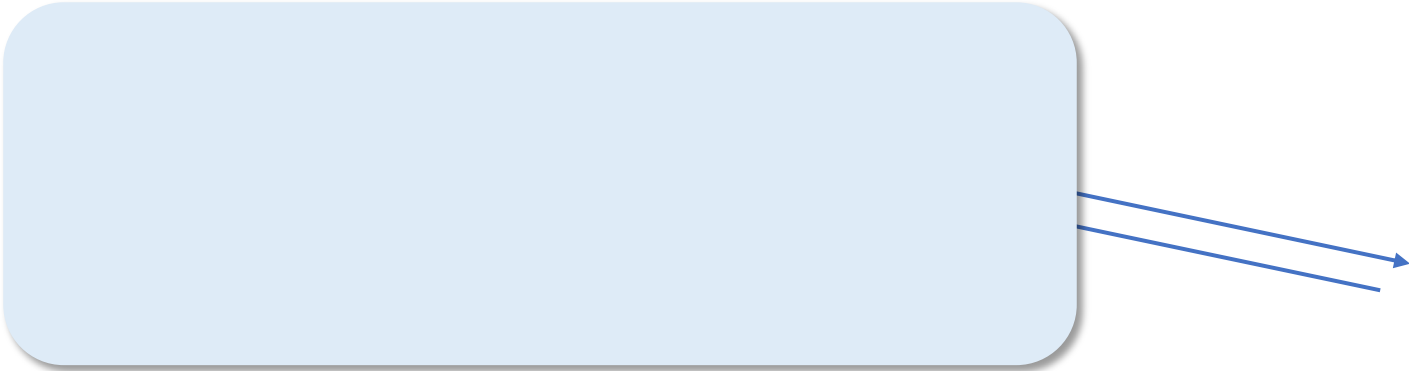
合并症的管理

- 心血管疾病
- 感染
- 痛风
- 糖尿病
-

CKD并发症的管理

- 代谢性酸中毒
- 高钾血症
- 钙磷代谢紊乱
- 继发性甲状旁腺功能亢进
- 肾性贫血
-

接受肾脏替代治疗患者的药物治疗及处方审核要点



合并症的管理

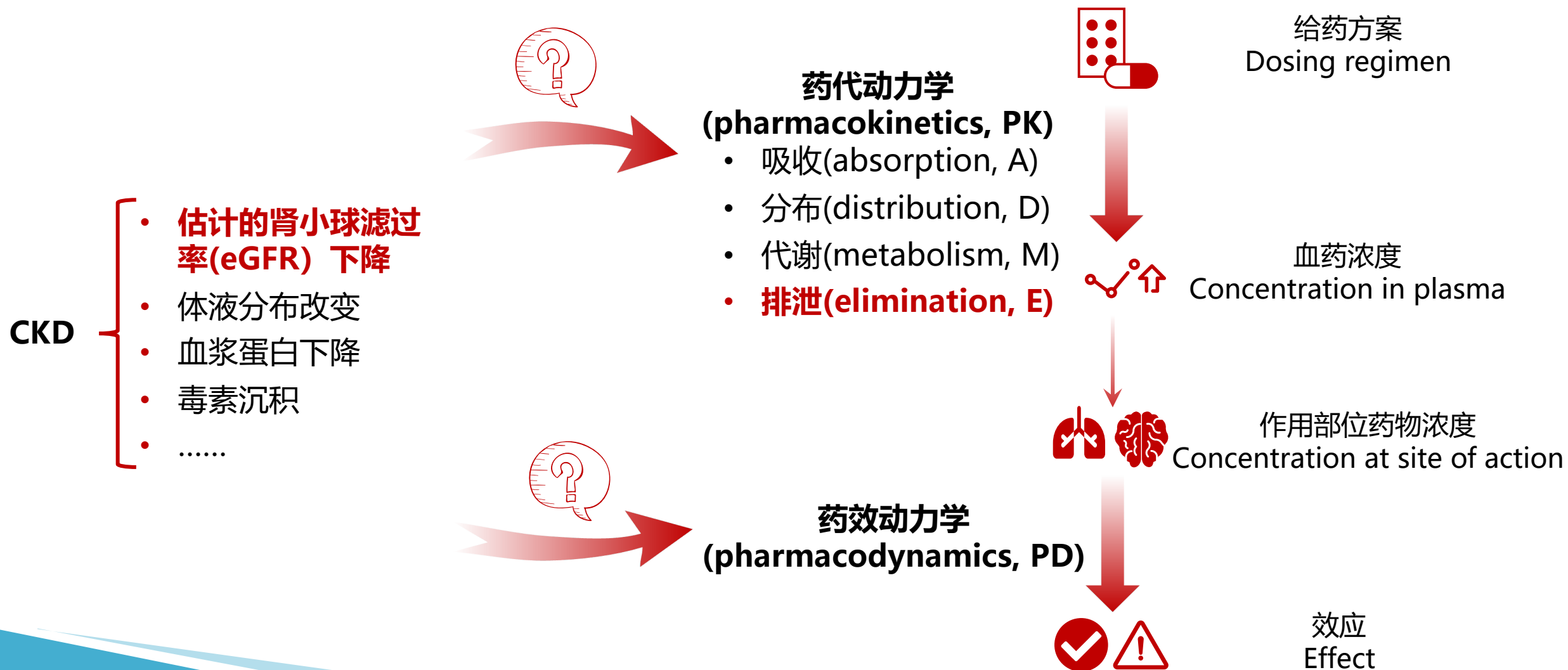
- 心血管疾病
- 感染
- 痛风
- 糖尿病
-

CKD并发症的管理

- 代谢性酸中毒
- 高钾血症
- 钙磷代谢紊乱
- 继发性甲状旁腺功能亢进
- 肾性贫血
-

- 背景：慢性肾脏病及其药物治疗概述
- 接受肾脏替代治疗患者的药物治疗及处方审核要点
 - 从肾脏替代治疗对合并症用药的影响来看
 - 抗感染药物、降糖药、降压药、降脂药、降尿酸药物等
 - CKD患者的药物剂量调整 → 接受肾脏替代治疗患者的药物剂量调整
 - 从肾脏替代治疗患者并发症的药物治疗角度来看
 - 高钾血症、肾性贫血、钙磷代谢紊乱、继发性甲状旁腺功能亢进、代谢性酸中毒
- 总结

肾功能不全 (CKD)对合并症用药的影响?



CKD对药物PK特征的影响



PK过程/参数	影响程度	可能的影响方向	可能产生影响的示例
吸收(absorption, A)	弱	通常无影响	口服给药: CKD状态下首过效应降低, 可能增加某些药物的生物利用度 (如脂溶性β-受体阻滞剂)
分布(distribution, D)			
表观分布容积(volume of distribution, Vd)	弱	可能增加(水溶性 > 脂溶性药物)	CKD患者可能出现水钠潴留、容量负荷变化, 进而可能增加水溶性药物的Vd (如氨基糖苷类、万古霉素等)
蛋白结合率(protein binding)	弱	可能下降	尿毒症可导致血浆蛋白水平下降, 此外沉积的毒素可能与药物竞争蛋白结合位点, 进而导致药物蛋白结合率下降, 游离药物浓度增加
代谢(metabolism, M)	弱	可能下降	肝代谢途径: 毒素沉积可能抑制肝酶活性, 进而导致药物代谢能力下降 (如奥美拉唑、咪达唑仑等)
排泄(elimination, E)	强	下降	药物肾脏排泄=游离药物百分数$\times$肾小球滤过+肾小管分泌-肾小管重吸收

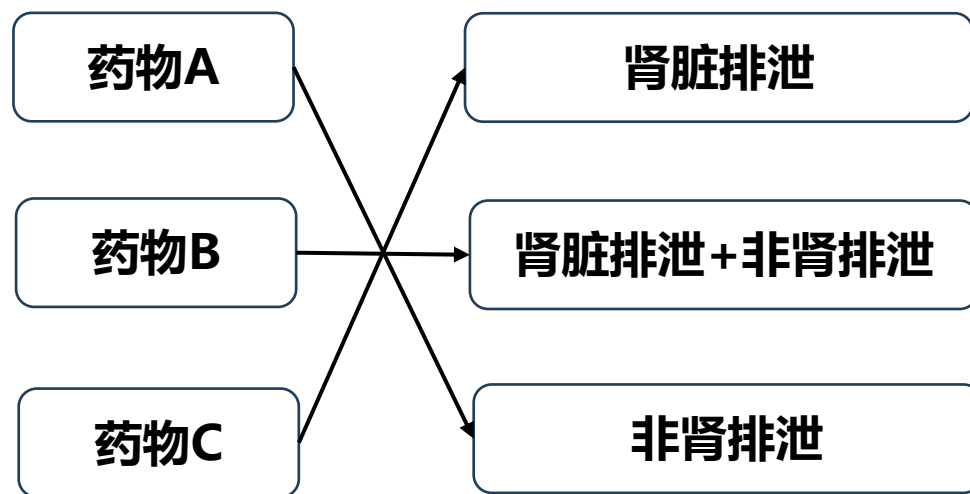
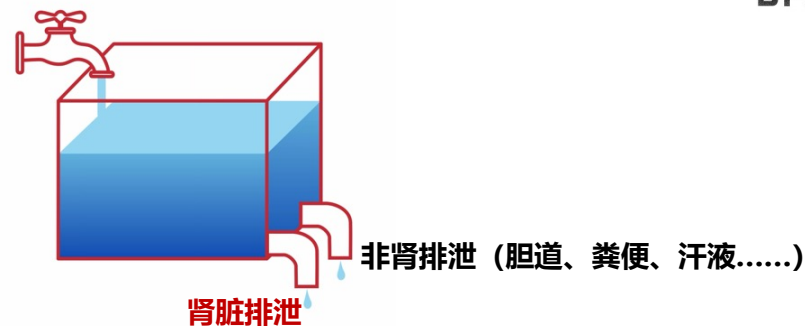
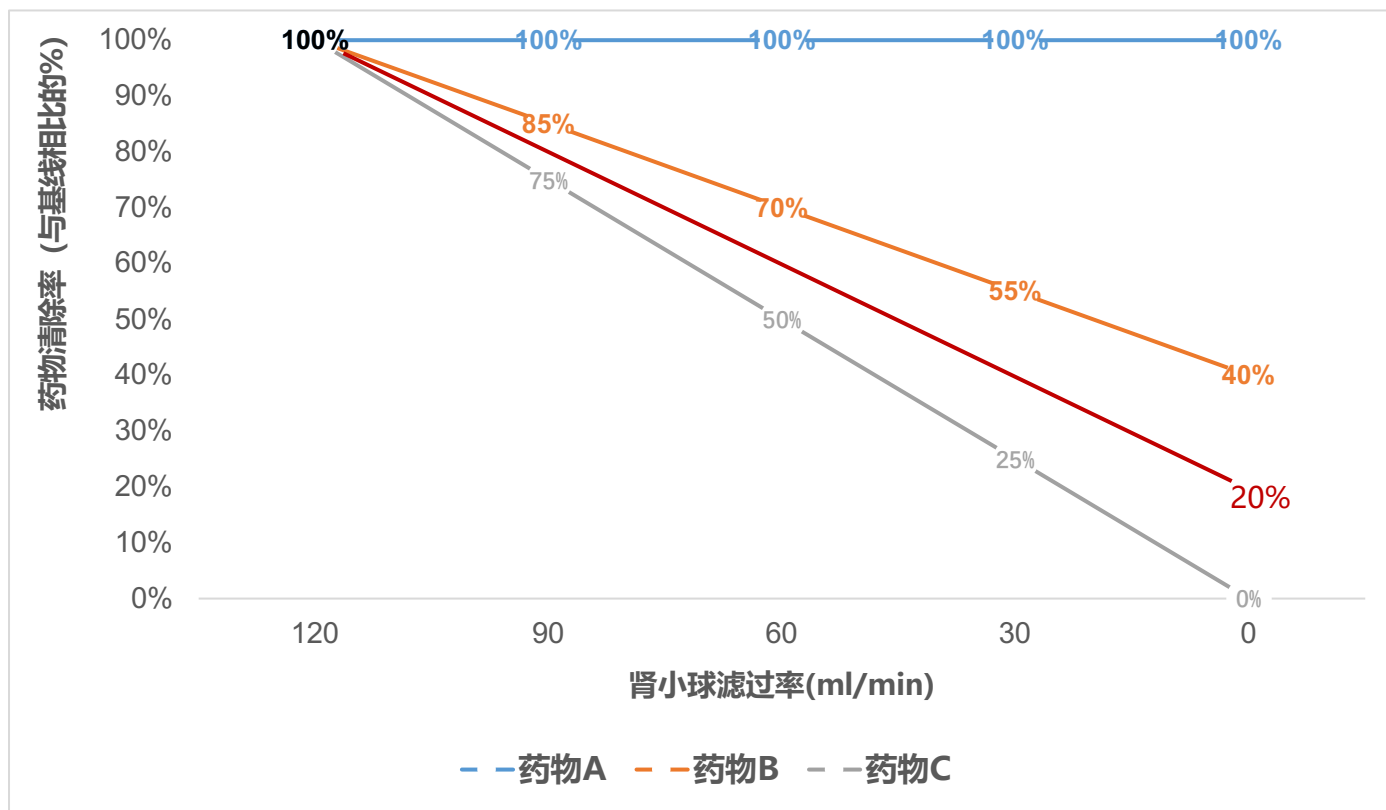
CKD, chronic kidney disease 慢性肾脏病; PK, pharmacokinetics 药代动力学

Vondracek SF, Teitelbaum I, Kiser TH. Principles of Kidney Pharmacotherapy for the Nephrologist: Core Curriculum 2021. Am J Kidney Dis. 2021;78(3):442-458.

Lea-Henry TN, Garland JE, Stocker SL, Sevastos J, Roberts DM. Clinical Pharmacokinetics in Kidney Disease: Fundamental Principles. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13(7):1085-1095.



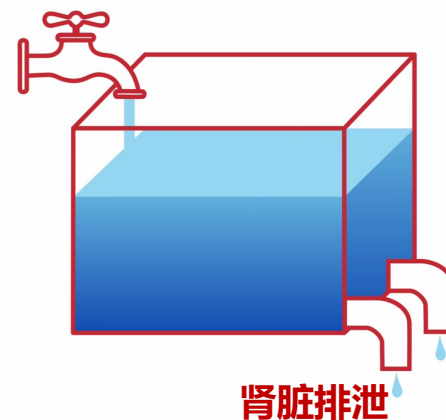
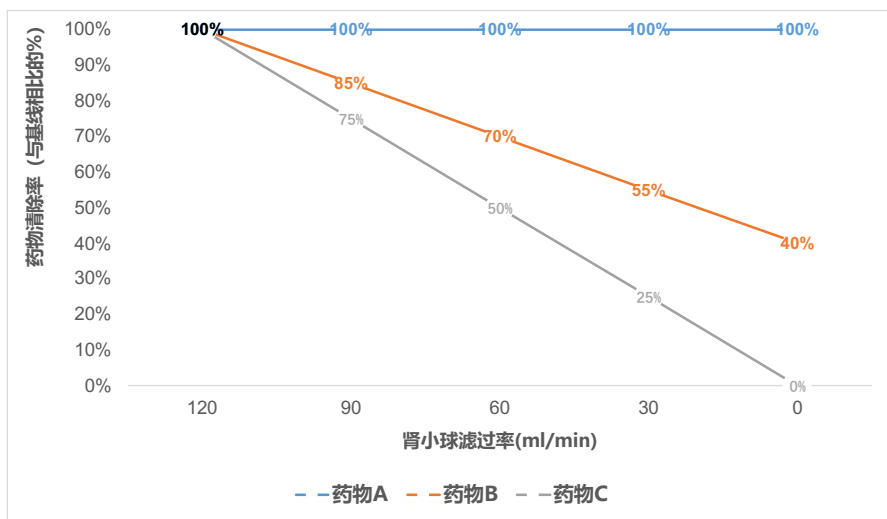
CKD对不同经肾排泄比例药物清除率的影响



厄他培南约80%经肾排泄，
如何在图中绘制该药物的
曲线？

备注：上图中的曲线为简化版，未考虑CKD状态下非肾小球滤过相关清除可能发生变化等特殊情况。

CKD对不同经肾排泄比例药物清除率的影响



药物A

非肾排泄

阿米卡星

药物B

肾脏排泄 + 非肾排泄

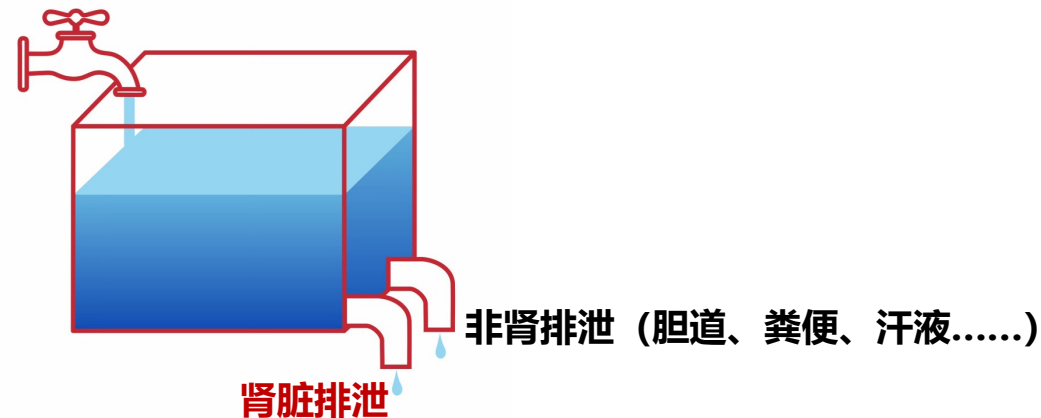
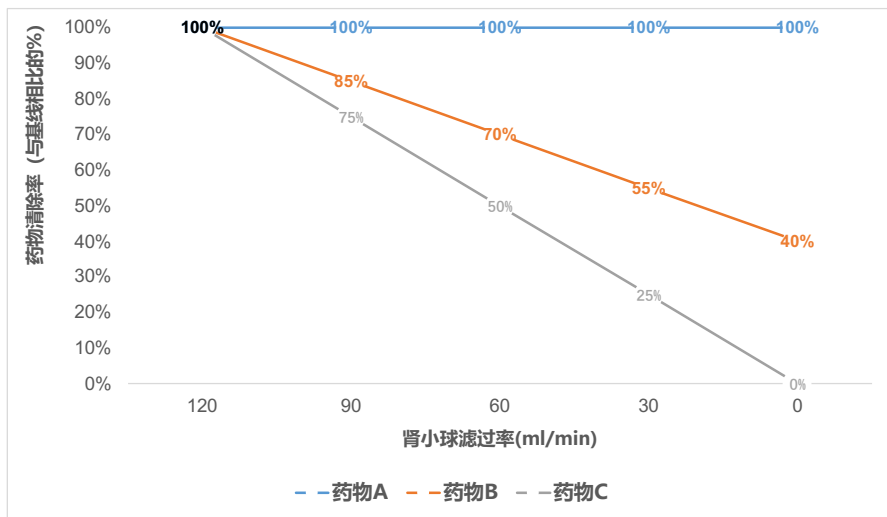
阿奇霉素

药物C

肾脏排泄

环丙沙星

CKD对不同经肾排泄比例药物清除率的影响



药物A

非肾排泄

药物B

肾脏排泄 + 非肾排泄

药物C

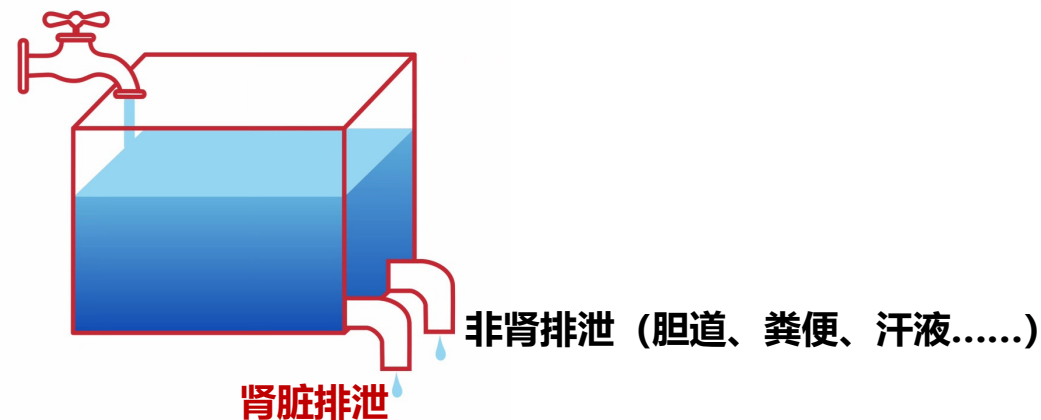
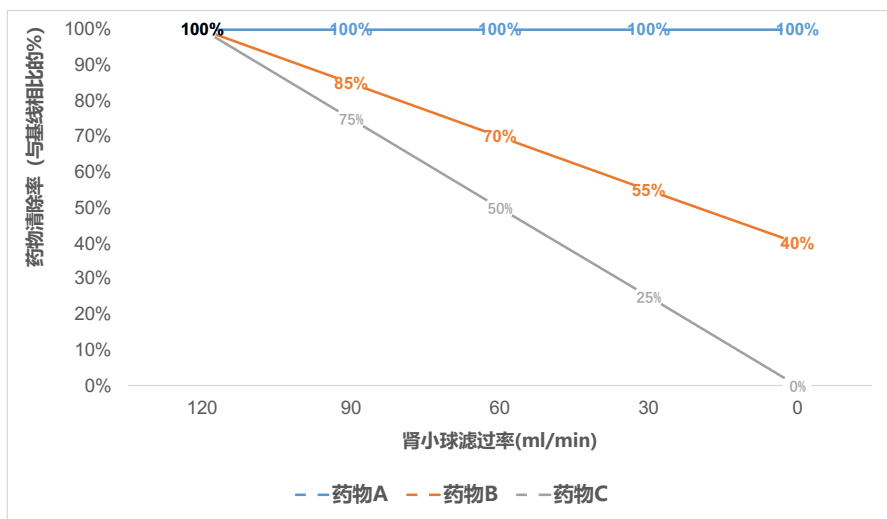
肾脏排泄

阿米卡星：94-98%经肾以原型排泄

阿奇霉素：35%经肝脏代谢；50%经胆道以原型排泄，6-14%经肾以原型排泄

环丙沙星：部分经肝脏代谢；35-70%经肾以原型排泄，15-35%经粪便排泄（其中<1%为原型）

CKD对不同经肾排泄比例药物清除率的影响



药物A

非肾排泄

阿奇霉素：35%经肝脏代谢；50%经胆道以原型排泄，6-14%经肾以原型排泄

药物B

肾脏排泄 + 非肾排泄

环丙沙星：部分经肝脏代谢；35-70%经肾以原型排泄，15-35%经粪便排泄 (其中<1%为原型)

药物C

肾脏排泄

阿米卡星：94-98%经肾以原型排泄

识别CKD状态下需进行剂量调整的药物



- ✓ “主要经肾排泄的药物”
- ✓ 如何定义“主要经肾排泄”？
- ✓ FDA及国家药监局药审中心对新药在肾功能不全患者中药代动力学研究的指导原则可给我们以提示

- FDA: A drug is considered to be substantially eliminated by the renal route **when the fraction of systemically available drug or active metabolite that is eliminated unchanged in the urine (fe) is 0.3 or greater**
- 国家药监局药审中心：若研究**药物和/或活性代谢产物**主要经肾排泄（例如尿排泄分数（fe）大于等于0.3），在肾功能不全不同分级的患者中进行独立PK研究

经肾排泄比例

0%



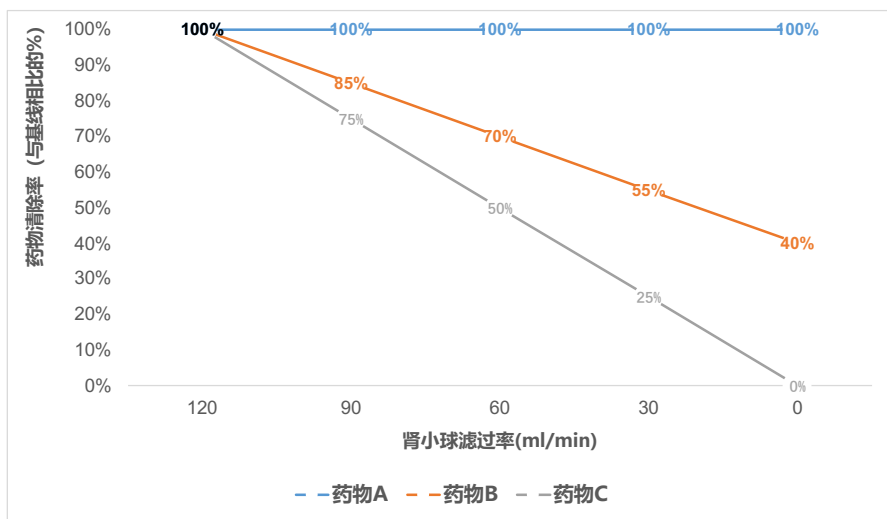
100%

FDA, Food and Drug Administration. 美国食品药品监督管理局

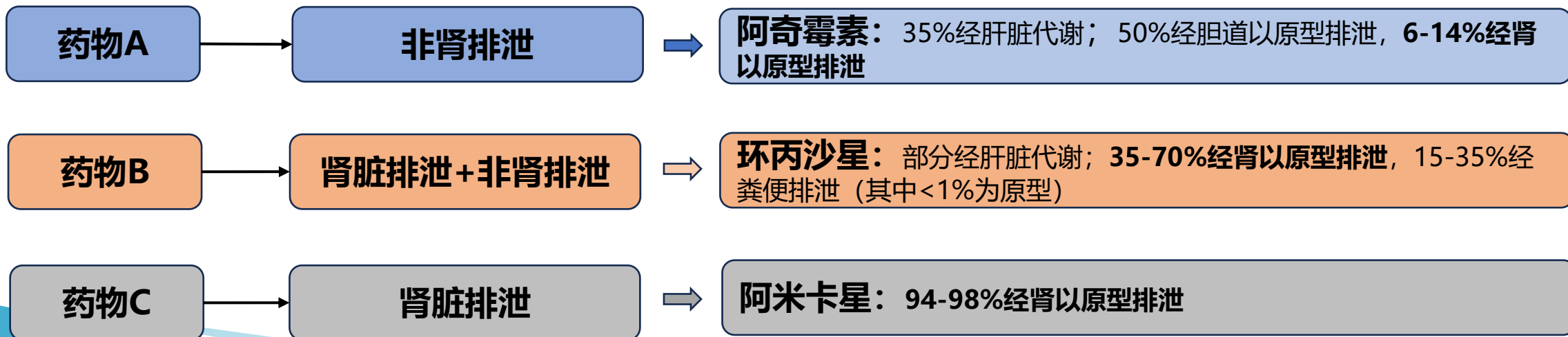
U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function – Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing Guidance for Industry. March 2024

国家药监局药审中心. 肾功能不全患者药代动力学研究技术指导原则（试行）2021年第69号

CKD对不同经肾排泄比例药物清除率的影响



✓ 阿奇霉素、环丙沙星、阿米卡星三个药物中哪一个药物在CKD患者中无需进行剂量调整？



» 小结：肾功能不全患者药物剂量调整的理论基础



Why

- PK特征改变
- 易蓄积
- 不良反应风险↑



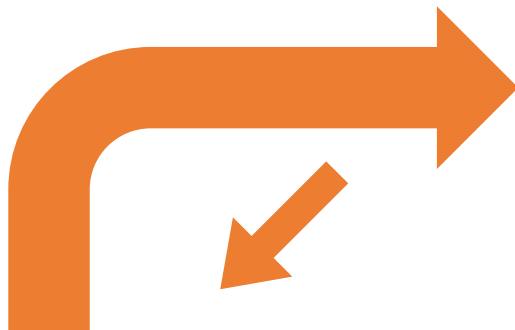
What

- 药物或其活性代谢产物主要经肾排泄
- 30%

CKD患者eGFR下降



主要经肾排泄的药物
(或活性代谢产物)
清除率下降



容易发生药物或代谢产物在体内蓄积



药物不良反应的发生风险进而增加



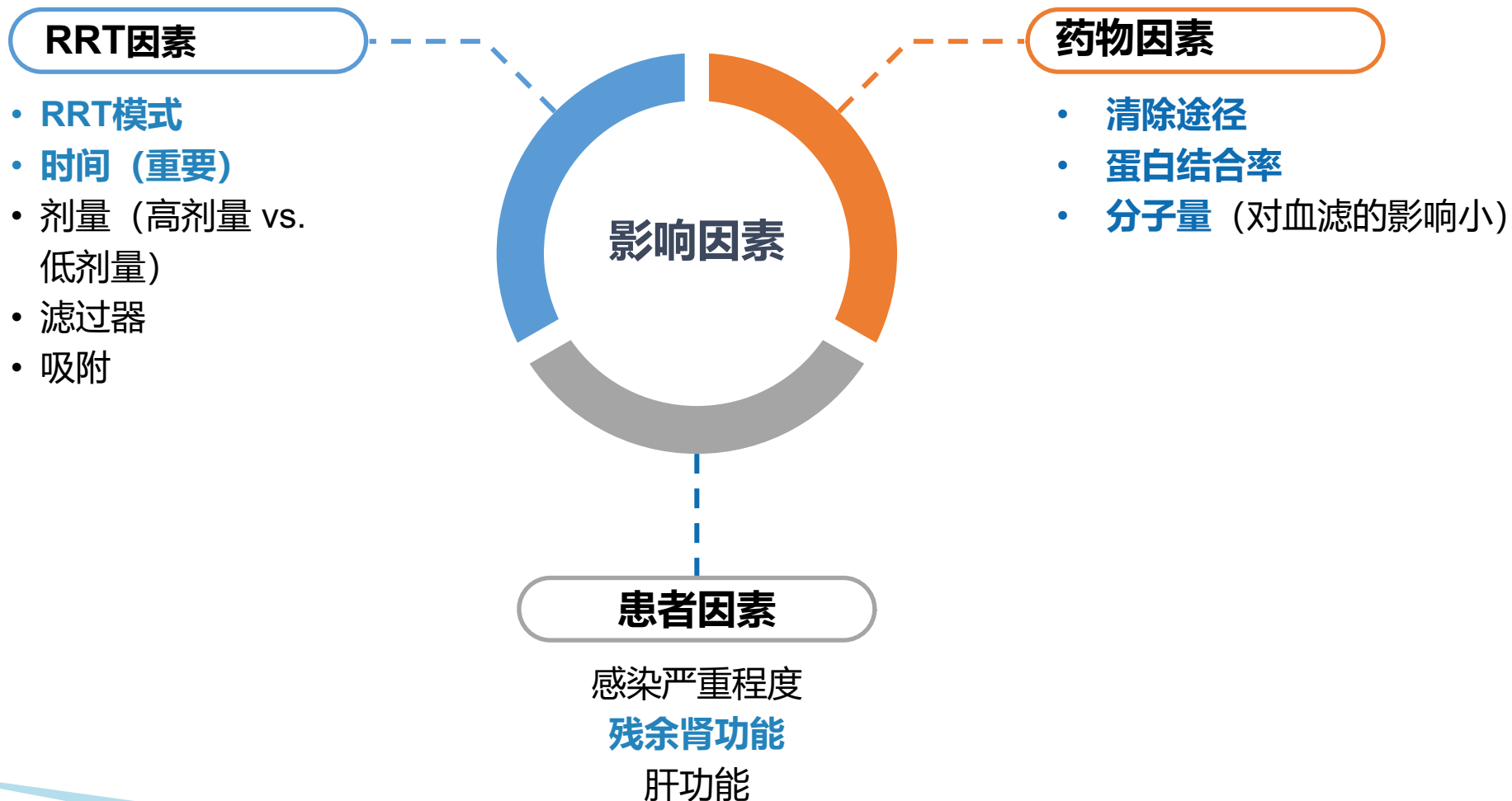
肾脏替代治疗的常见类型



- **间歇性血液透析 (IHD)**
 - 低通量血液透析(LFHD)
 - 高通量血液透析(HFD)
 - 血液透析滤过 (HDF)
- **连续性肾脏替代治疗 (CRRT)**: 每天连续24h或接近24h的一种连续性血液净化方法
 - 连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)
 - 连续性静脉-静脉血液透析(CVVHD)
 - 连续性静脉-静脉血液透析滤过(CVVHDF)
- 腹膜透析
 - **持续不卧床腹膜透析 (CAPD)**
 - APD

总清除=残存肾功能清除+RRT治疗过程中的清除

影响RRT药物剂量调整的因素

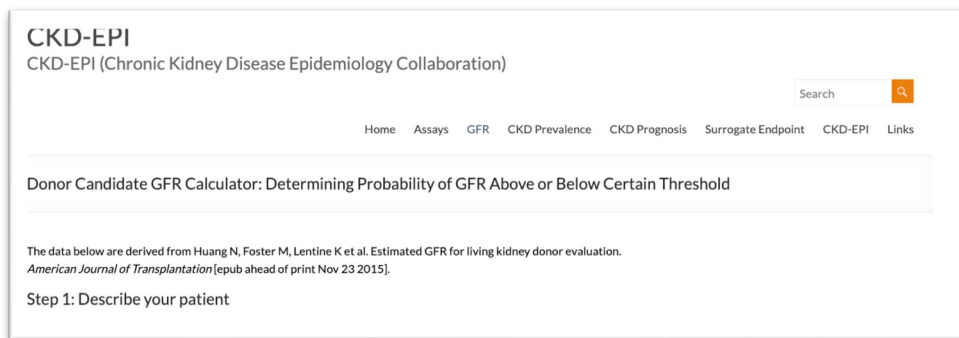




RRT时药物剂量调整的步骤



肾功能估计公式是否适用于肾脏替代治疗的患者？



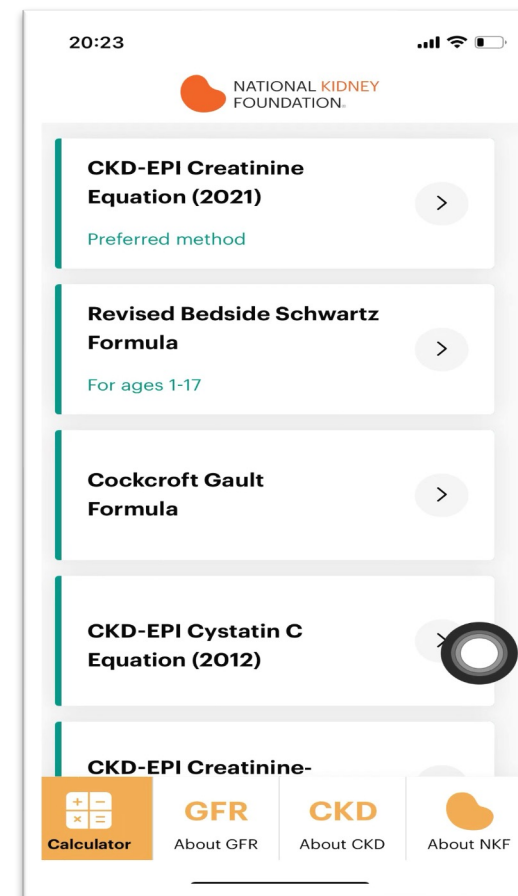
CKD-EPI官网



GlobalRPh



用药助手APP



eGFR APP

间歇性血液透析 (IHD)、连续性肾脏替代治疗 (CRRT)



	IHD	CRRT
清除毒素原理	弥散	对流
时长	4-6h	24h
频率	每周三次	每日
血流速	200-300 ml/min	100-250 ml/min
透析液/置换液流速	300-500 ml/min	25-50 ml/(kg.h)
药物清除	清除少，但浓度波动大	清除多，浓度波动较小
分子量	影响大 常规低通量HD可清除分子量 < 500的物质，分子量大于1000时弥散清除显著降低	影响小 可清除更大分子量的物质 (<30000-50000)
蛋白结合率	影响大	

- 总的药物清除能力：CVVH>IHD
- 单位时间内药物清除能力：IHD>CVVH

评估药物是否可以被RRT清除→RRT是否需调整剂量



• 分子量 (CVVH考虑少)

- 主要影响弥散对药物的清除 (HD、PD), 对流对药物的清除与超滤率正相关, 受分子量影响小

• 代谢消除途径:

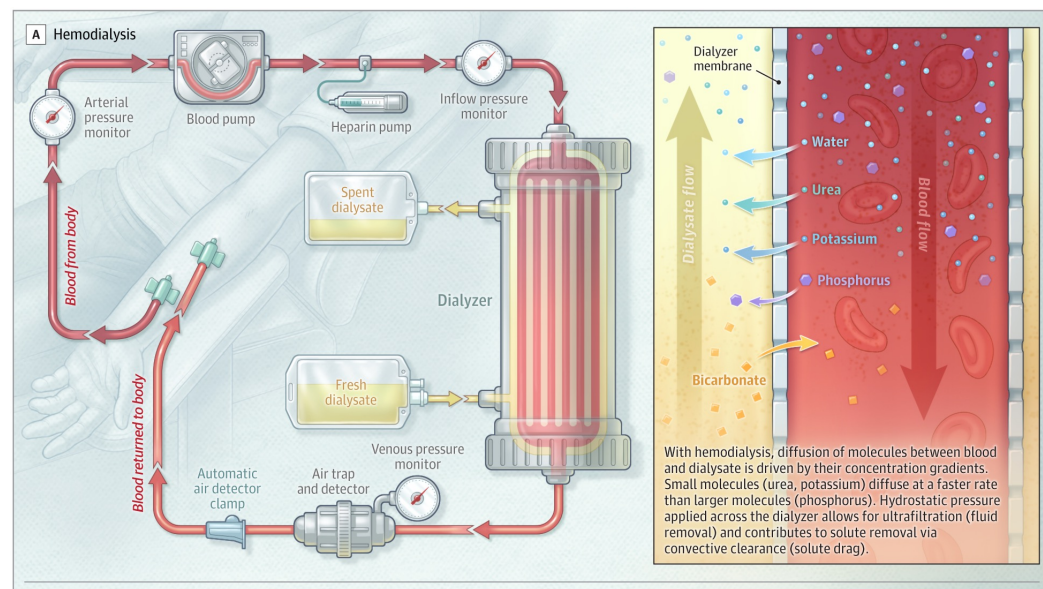
- 经肾排泄比例低 (<30%)

• 表观分布容积 (2 L/kg)

- 表观分布容积越大, 越不容易被清除

• 蛋白结合率 (70%)

- 蛋白结合率越高, 越不易被清除



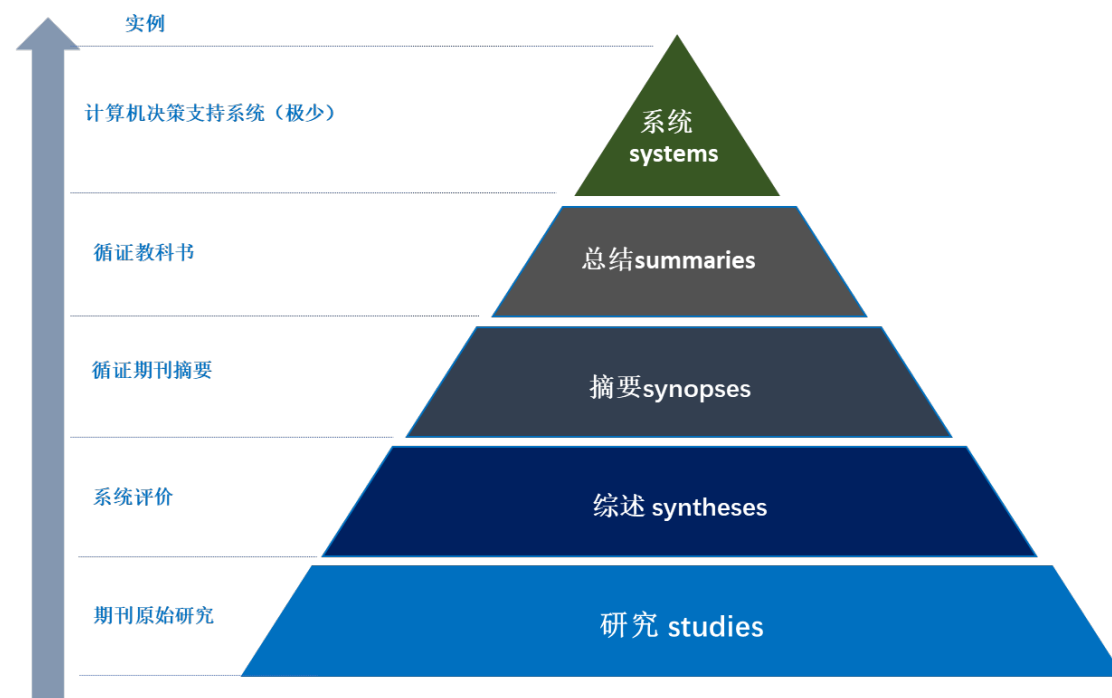
» 肾脏替代治疗时的剂量调整方案



- 药物剂量调整方案的选择，通常有“证”可循

- 可以参考的资源：

1. 药品说明书（中文、FDA label）
2. 数据库：
 - Micromedex
 - Uptodate
3. 专业书籍：
 - The Renal Drug Handbook (5th Edition)
 - 肾衰药物手册
 - 热病
4. 临床指南
5. 原始研究



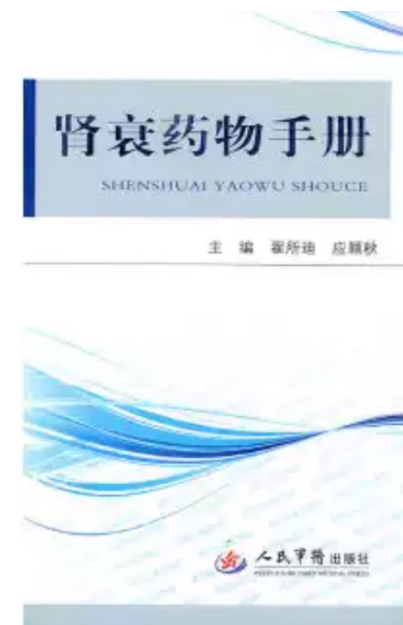
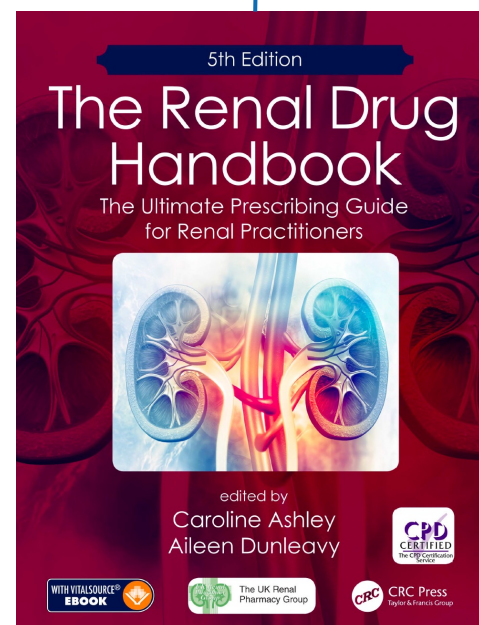
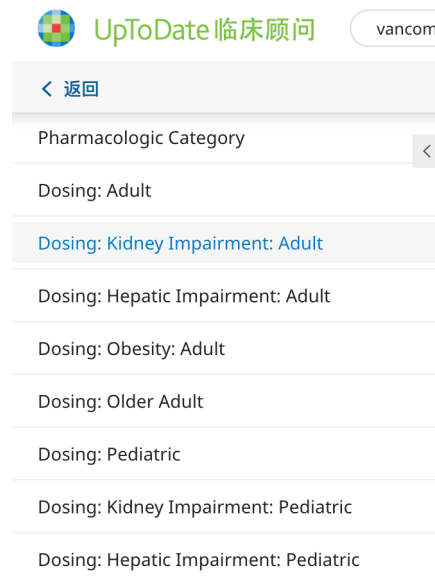
可以参考的资源



1. 药品说明书 (中文、FDA label)
2. 数据库: Micromedex、Uptodate
3. 专业书籍: The Renal Drug Handbook (5th Edition); 肾衰药物手册
4. 临床指南
5. 权威期刊的综述
6. 原始研究

第3版

Merative **Micromedex**[®]



可以参考的资源



1. 药品说明书 (中文、FDA label)
2. 数据库: Micromedex、Uptodate
3. 专业书籍: The Renal Drug Handbook (5th Edition); 肾衰药物手册
4. 临床指南
5. 权威期刊的综述
6. 原始研究

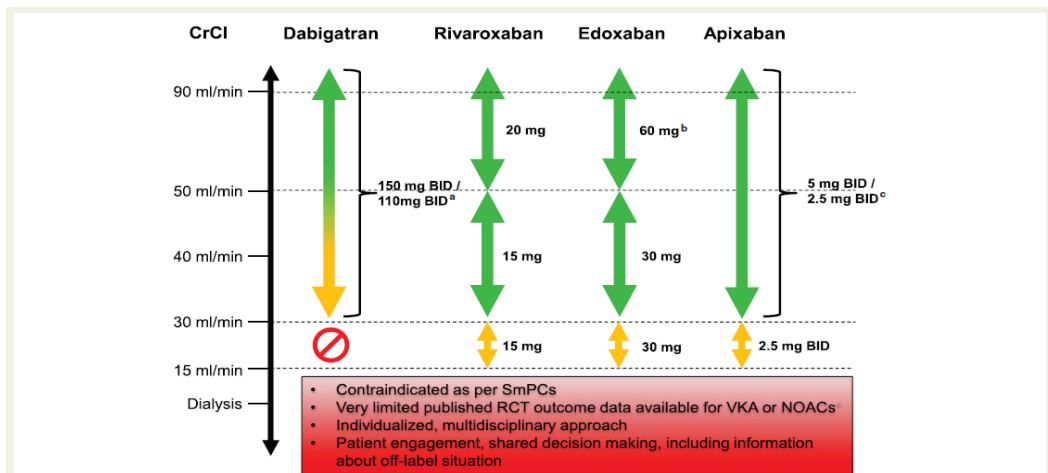


Figure 7 Use of NOACs according to renal function. ^a110 mg BID in patients at high risk of bleeding (per SmPC). ^bOther dose reduction criteria may apply (weight ≤ 60 kg, concomitant potent P-Gp inhibitor therapy). According to EMA, SmPC edoxaban should be used in 'high CrCl only after a careful evaluation of the individual thromboembolic and bleeding risk'.⁴⁷³ See text for details. ^c 2×2.5 mg only if at least two out of three fulfilled: age ≥ 80 years, body weight ≤ 60 kg, creatinine ≥ 1.5 mg/dL (133 μ mol/L). Orange arrows indicate cautionary use; see text for details. BID, twice daily; CrCl, creatinine clearance; EMA, European Medicines Agency; NOAC, non-vitamin K antagonist oral anticoagulant; RCT, randomized clinical trial; VKA, vitamin K antagonist.

药物	G3b期 [eGFR 30~44 ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹]		G4期 [eGFR 15~29 ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹]	G5期 [eGFR <15 ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹]
二甲双胍	减量至1 000 mg/d		禁用	
胰岛素	起始和调整剂量时应谨慎, 以避免低血糖			
SGLT2i ^a				
卡格列净	最高剂量100 mg/d		不建议启用; 若耐受, 可继续每天服用100 mg, 以获得心肾获益直到透析	
达格列净	10 mg/d ^c		eGFR<25 ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ 不建议启用; 若耐受, 可继续每天服用, 以获得心肾获益直到透析	
恩格列净	10 mg/d ^d		eGFR<20 ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ 不建议启用; 若耐受, 可继续每天服用, 以获得心肾获益直到透析	
艾托格列净	eGFR<45 ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹ 不建议使用			
GLP-1 RA ^b				
艾塞那肽	起始或增加剂量时需谨慎; 避免使用周制剂		不建议使用	
度拉糖肽	无需调整剂量			
利拉鲁肽	无需调整剂量			
利司那肽	无需调整剂量			不建议使用
司美格鲁肽	无需调整剂量			
DPP-4i				
阿格列汀	最高剂量12.5 mg/d		最高剂量6.25 mg/d	
利格列汀	无需调整剂量			
沙格列汀	最高剂量2.5 mg/d			
西格列汀	最高剂量50 mg/d		最高剂量25 mg/d	
磺脲类(第2代)				
格列美脲	1 mg/d保守起始, 谨慎加量, 避免低血糖			
格列吡嗪	保守起始(如: 2.5 mg/d), 谨慎加量, 避免低血糖			
格列本脲	不建议使用			
噻唑烷二酮				
吡格列酮	无需调整剂量			
α-糖苷酶抑制剂				
阿卡波糖	无需调整剂量		不建议使用	
米格列醇	无需调整剂量		不建议使用	

注: eGFR 估算的肾小球滤过率; SGLT2i 钠-葡萄糖共转运蛋白2抑制剂; GLP-1 RA 胰高血糖素样肽-1受体激动剂; DPP-4i 二肽基肽酶4抑制剂; ^aSGLT2i 降糖效力随着肾功能下降而降低, 但有心身获益的证据; ^b度拉糖肽、利拉鲁肽、司美格鲁肽在大型心血管临床结局试验中已证明其心血管获益; ^c达格列净(10 mg、1次/d)被批准应用于eGFR为25~<45 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹的情况; ^d不推荐eGFR<30 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹时作为降糖药物, 心力衰竭并eGFR<20 ml·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹时不推荐使用

» 可以参考的资源



1. 药品说明书 (中文、FDA label)
2. 数据库: Micromedex、Uptodate
3. 专业书籍: The Renal Drug Handbook (5th Edition); 肾衰药物手册
4. 临床指南
5. 权威期刊的综述
6. 原始研究

· 158 ·

中华肾脏病杂志 2024 年 2 月第 40 卷第 2 期 Chin J Nephrol, February 2024, Vol. 40, No. 2

· 专家共识 ·

连续性肾替代治疗抗菌药物剂量调整专家共识 (2024 年版)

连续性肾替代治疗抗菌药物剂量调整共识专家组 中国药学会医院药学专业委员会
中国医药教育协会感染疾病专业委员会

通信作者: 卢晓阳, 浙江大学医学院附属第一医院临床药学部, 杭州 310003, Email:
luxiaoyang@zju.edu.cn; 蔡洪流, 浙江大学医学院附属第一医院重症医学科, 杭州 310003,
Email: 1193001@zju.edu.cn

【摘要】 连续性肾替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 是临床危重症患者重要的治疗手段。危重症患者常常需要同时接受抗菌药物和 CRRT 治疗。在 CRRT 期间, 抗菌药物的药代动力学和药效学均可能受到影响, 目前尚缺乏 CRRT 期间抗菌药物治疗剂量的推荐和建议。国内临床医学、药学、重症医学以及感染病学专家成立 CRRT 抗菌药物剂量调整共识专家组, 围绕 CRRT 因素、药物特性、患者因素及 CRRT 期间各类抗菌药物使用基本原则进行证据检索, 并充分讨论, 制定了该共识, 以期在 CRRT 期间合理使用抗菌药物提供指导建议。

【关键词】 连续性肾替代疗法; 危重症护理; 抗微生物药物管理; 剂量调整; 专家共识

肾脏替代治疗时的剂量调整方案



- **间歇性血液透析 (IHD):**

- 每周三次, 每次约4h (二、四、六; 一、三、五)
- 透析日透后给药; 或必要时在透析后补充一剂
- 注意研究或指南推荐剂量的适用性:
 - 低通量非合成膜→高通量合成膜: 透析后补充的剂量可根据经验上调约50%
 - 2000年之前发表的研究→现在的实践: 可能低估透析对药物清除的影响, 必要时可经验性上调剂量25-50%
 - 国外的研究→国内的研究

例: Uptodate中对间歇性血液透析时头孢他啶的剂量推荐

Hemodialysis, intermittent (thrice weekly): Dialyzable (55% to 88% utilizing low-flux filters ([Ref](#))):

IV: 500 mg to 1 g every 24 hours; administer after hemodialysis on dialysis days. Alternatively, 1 g three times weekly (after each dialysis session) may be utilized; a 2 g dose should be considered before a 72-hour interdialytic period when there is concern for resistant organisms. **Note:** Once-daily dosing has the highest probability of pharmacodynamic target attainment and should be utilized during empiric therapy or critical illness ([Ref](#)).

肾脏替代治疗时的剂量调整方案



• 持续肾脏替代治疗 (CRRT)

- 模式复杂多样，剂量调整仍存挑战，包括对流、弥散或两者结合等多种模式，以及各种滤器材料和不同的排出液流速
- 对于治疗窗狭窄的药物（如氨基糖苷类和万古霉素），治疗药物监测 (TDM) 被认为是实现预期治疗目标最有效的剂量优化策略
- 初始剂量选择：
 - 如果CRRT清除数据可用，现有文献建议可作为治疗的起始剂量。但需注意，不同的治疗强度会导致药物清除的显著差异，因此需注意文献中情境在实际临床情境中的适用性
 - 给予CRRT患者ESRD患者接受间歇性血液透析 (HD) 的剂量建议通常会导致治疗浓度不足和治疗失败
 - 在没有其他信息的情况下，终末期肾病 (ESRD) 的剂量建议只能作为CRRT患者治疗的初始指导
- 基于清除率的计算方法——计算“总肌酐清除率” (CL_{cr})
 - 将患者的残余肾清除率与预期体外清除率相加，得到一个“总肌酐清除率”值。然后，根据此CL_{cr}范围的药物剂量指南来估算维持剂量。
 - 通过这种方法，对于多数药物来说，CRRT (肾脏清除+CRRT清除) 可达到CrCL 25-50 ml/min范围内的剂量推荐

肾脏替代治疗时的剂量调整方案



• 持续肾脏替代治疗 (CRRT)

例：头孢他啶

CRRT: Drug clearance is dependent on the effluent flow rate, filter type, and method of renal replacement. Recommendations are based on high-flux dialyzers and effluent flow rates of 20 to 25 mL/kg/hour (or ~1,500 to 3,000 mL/hour) unless otherwise noted. Appropriate dosing requires consideration of adequate drug concentrations (eg, site of infection) and consideration of initial loading doses. Close monitoring of response and adverse reactions (eg, neurotoxicity) due to drug accumulation is important.

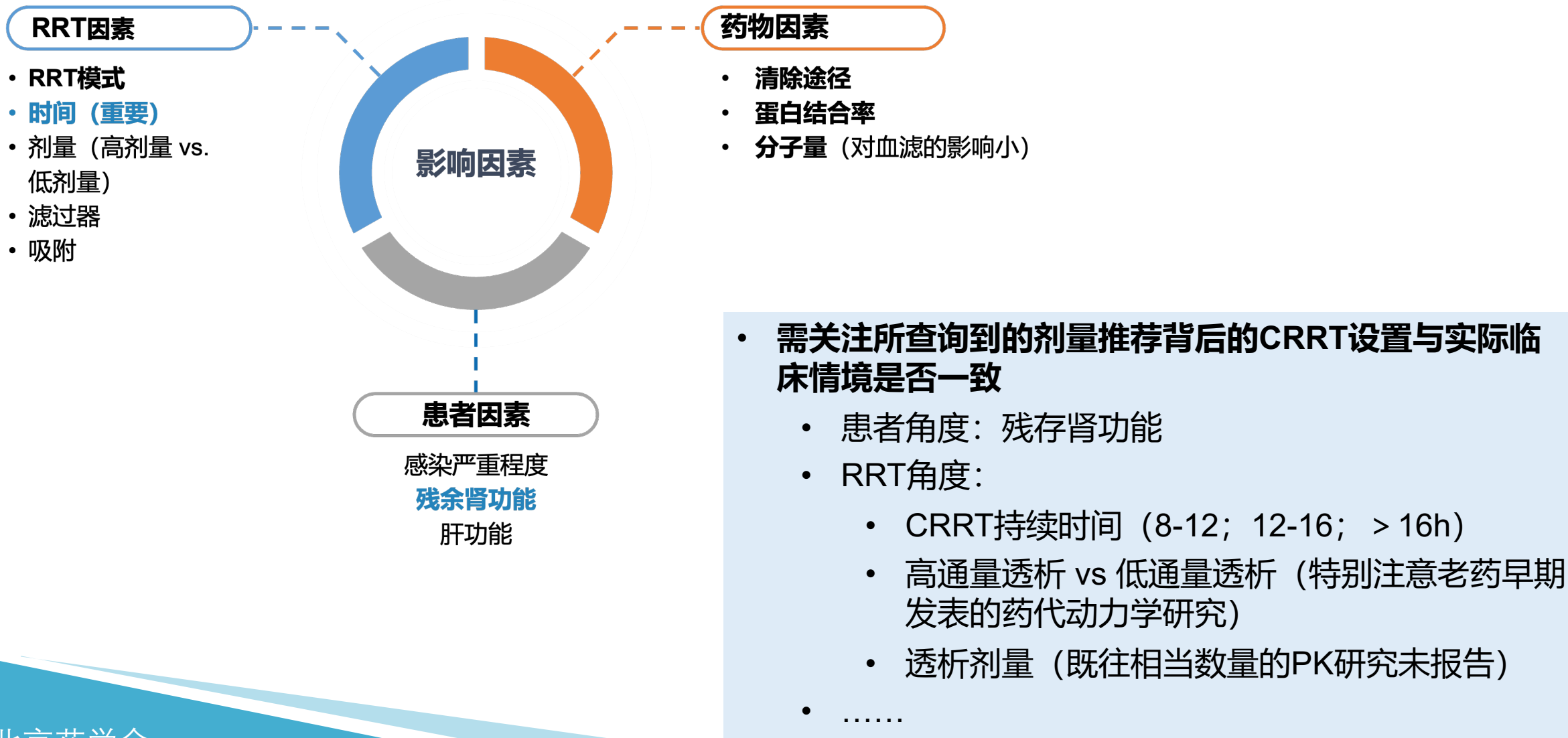
CVVH/CVVHD/CVVHDF: IV: 2 g every 8 to 12 hours; for organisms with high minimum inhibitory concentrations (MICs) or empiric therapy for severe infections (eg, sepsis), the risks/benefits favor dosing on the higher side of the recommended frequency (Ref). Alternatively, an initial 2 g loading dose, immediately followed by a daily continuous infusion of 3 g over 24 hours, will maintain concentrations ≥ 4 times the MIC for susceptible pathogens (Ref).

PIRRT (eg, sustained, low-efficiency diafiltration): Drug clearance is dependent on the effluent flow rate, filter type, and method of renal replacement. Appropriate dosing requires consideration of adequate drug concentrations (eg, site of infection) and consideration of initial loading doses. Close monitoring of response and adverse reactions (eg, neurotoxicity) due to drug accumulation is important.

IV: 2 g every 12 hours (Ref).

Note: Dosing recommendations based on Monte Carlo simulations utilizing 8- to 10-hour daily sessions with effluent rates of 67 to 83 mL/minute (Ref) or 6-hour daily sessions with effluent rates of ~300 mL/minute (Ref).

提示1. 肾脏替代治疗的药物剂量推荐是否可以直接用?



提示2. 肾脏替代治疗对抗 vs 小分子药物的影响?



单抗的药代动力学特征:

• 分布:

- 由于大体积和高极性的特征, 抗体在体内的分布特征和机制与小分子有很大不同。小分子的分布方式主要是扩散和转运体介导的摄取和外排, 速率较快。现有文献报道的抗体分布则主要通过血液-组织液对流(convection)和内吞(endocytosis)的方式, 速率较慢。

• 排泄

- **由于极大的分子量 (约150kDa), 抗体无法从肾脏以原型形式排泄**, 也无法通过肝脏药物代谢酶进行代谢, 而主要以细胞内酶降解的方式被消除。
- 已上市的单抗药物的清除率一般较低(约为 $0.1 \sim 1 \text{ mL} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$), 半衰期较长(约为2~30 d)。
- 单抗药物的消除机制主要有: 抗原介导的消除(antigen-mediated elimination)、吞饮作用(pinocytosis)、FcRn介导的抗体保护(FcRn-mediated IgG protection)、Fc γ 受体介导的消除(Fc γ R-mediated elimination)和抗药物抗体(anti-drug antibody, ADA)的中和作用(neutralization)。无法从肾脏以原型单抗的分子量: 约150 kDa左右

应用1. 肾脏替代治疗时无需调整剂量的抗感染药物

药物类别	药物	备注
林可霉素类	克林霉素	
大环内酯类	阿奇霉素	
头孢菌素类	头孢曲松	
四环素类	多西环素	
氟喹诺酮类	莫西沙星	
噁唑烷酮类	利奈唑胺	
	两性霉素B	可能引起肾毒性
唑类	伏立康唑、伊曲康唑艾沙康唑泊沙康唑	伏立康唑、伊曲康唑和泊沙康唑注射剂应避免用于CKD G3-5期 ($\text{CrCl} < 50 \text{ mL/min}$) 患者，因其辅料增溶剂的蓄积可能引起肾毒性。
棘白菌素类	卡泊芬净、米卡芬净	

补充:

- 利奈唑胺在间歇性血液透析患者中剂量无需调整不绝对：有专家提出若临床状态稳定且预期疗程 > 10 天，建议前3天0.6g q12h，后续按照0.3g q12h给予（血药浓度监测、血常规监测）
- 伏立康唑注射液是否可以用于CVVH或IHD患者？（辅料从 β 环糊精角度来说）

应用2. CRRT及间歇性血透时的美罗培南剂量调整



肾功能正常患者用法用量（间歇输注）：1g q8h或2g q8h ivgtt

持续肾脏替代治疗（CRRT）

- **UpToDate**：在使用高通量透析器和流速约为1500至3000毫升/小时的情况下
 - CVVH/CVVHD/CVVHDF间歇输注法（超过30分钟）：负荷剂量1克 once，维持剂量0.5-1g q8h
- 《连续性肾脏替代治疗抗菌药物剂量调整专家共识（2024年版）》：
 - 参考肾功能正常患者剂量给药；对于MIC=8 mg/L的病原菌感染，建议CRRT期间给予美罗培南2g q8h，必要时持续输注或延长输注3h给药，或3-6g持续输注（弱推荐）

间歇性血液透析（IHD）

- **UpToDate**：
 - 若常规推荐剂量是1g q8h：0.5g qd
 - 若常规推荐剂量是2g q8h：1g qd或0.5g q12h

应用3. 通过血药浓度监测引导RRT患者的万古霉素剂量选择



- **万古霉素说明书：**仅给出肾功能不全时的剂量调整方案，未给出RRT时的剂量调整方案
- **美国2020万古霉素TDM与个体化用药指南：**
 - **CVVH：**对于使用常规KDIGO推荐的滤出液流速（20-25 mL/kg/h）的患者
 - 应使用按实际体重计算的20-25 mg/kg负荷剂量（B-II级推荐）
 - 初始维持剂量应为每12小时7.5-10 mg/kg（B-II级推荐）。
 - 维持剂量和给药间隔应基于血药浓度监测进行调整。
 - **间歇性血液透析（IHD）：若在透析后给药**
 - 低通量透析：负荷剂量25 mg/kg once，维持剂量7.5 mg/kg w3d
 - 高通量透析：负荷剂量25 mg/kg once，维持剂量10 mg/kg w3d

应用3. 通过血药浓度监测引导RRT患者的万古霉素剂量选择



- **中国2020版万古霉素TDM与个体化用药指南：**
 - 推荐接受肾脏替代治疗的患者开展万古霉素治疗药物监测，以进行剂量调整（目标浓度范围10-20 mg/L）
 - 对肾脏替代治疗患者万古霉素的初始剂量未给出推荐（考虑到国内PK/PD研究较少且各研究的外推性很复杂）
- **北医三院目前实施较多的初始经验性给药方案：**
 - 间歇性血液透析：1g once（或0.5g qd * 2天）+ 0.5g w3d ivgtt
 - 持续血滤（>16h/d的情况）：1g once + 0.5g q12h ivgtt
 - 后续在治疗药物监测引导下进行进一步的剂量优化

应用4. 换一个角度，药物过量/中毒，RRT是否可以总是有效清除？



- 26岁青年男性，慢性肾衰竭尿毒症期，疑似甲氧氯普胺引起的肌张力异常，从药代动力学角度分析肾脏替代治疗解毒的适宜性？

甲氧氯普胺药物PK特点

- 分子量350左右，脂溶性好
- 代谢:①肝脏通过氧化、葡萄糖醛酸结合、硫酸盐结合代谢；②通过CYP2D6形成氧化代谢物单去乙基甲氧氯普胺。
- 分布：成人Vd 3.5L/kg
- 蛋白结合率：约30%（中文说明书 13-22%）
- 排泄：85%经尿液（原型+代谢物）

· 专家共识 ·

基于药代动力学的临床常见药物急性中毒血液净化治疗共识

《基于药代动力学的临床常见药物急性中毒血液净化治疗共识》专家组
通信作者：潘龙飞, Email: panlonf@yeah.net; 马青变, Email: maqingbian@126.com; 朱华栋, Email: zhuhuadong1970@126.com; 张国强, Email: zhangchong2003@vip.sina.com; 马岳峰, Email: 2193017@zju.edu.cn; 裴红红, Email: 18991237562@163.com
国际实践指南注册号：PREPARE-2024CN418
DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2024.11.006

表 3 临床常见药物急性中毒患者血液净化治疗清除药物的最佳药代动力学特征

药代动力学特征	HD	HF	HP	PE
Vd	<1.0 L/kg	<1.0 L/kg	<1.0 L/kg	<1.0 L/kg
EC	<4.0 mL/(min·kg)	<4.0 mL/(min·kg)	<4.0 mL/(min·kg)	<4.0 mL/(min·kg)
MW	<500	<40 000	<40 000	>40 000
BRPP	低 (<80%)	低 (<80%)	低 (<80%) 或高 (>80%)	高 (>80%)
可溶性	水	水	水或脂	水或脂

注：HD 为血液透析，HF 为血液滤过，HP 为血液灌流，PE 为血浆置换，Vd 为表观分布容积，EC 为内源性清除率，MW 为相对分子质量，BRPP 为血浆蛋白结合率

- 对于临床常见药物急性中毒患者，制定血液净化治疗策略前应充分了解导致中毒药物的药代动力学特征
- 除分子量、蛋白结合率、经肾排泄比例等因素外，**还要考虑表观分布容积 (apparent volume of distribution, Vd)**
 - 如卡马西平与阿米替林具有相似的物理化学特征，MW 均较小且BRPP 较高
 - 卡马西平的Vd 为0.8~1.9 L/kg，HD 时全身剂量的50%可被清除
 - 阿米替林的Vd 超过5.0~10.0 L/kg，HD 时全身剂量仅有5% 能够被清除、

应用4. 药物过量/中毒，RRT是否可以总是有效清除？



甲氧氯普胺药代动力学：

- 分子量350左右，脂溶性好
- 代谢：①肝脏通过氧化、葡萄糖醛酸结合、硫酸盐结合代谢；②通过CYP2D6形成氧化代谢物单去乙基甲氧氯普胺。
- 排泄：85%经尿液（原型+代谢物）
- 分布：成人Vd 3.5L/kg
- 蛋白结合率：约30%（中文说明书 13-22%）

Altered kidney function:

- CrCl >60 mL/minute: No dosage adjustment necessary.
- CrCl >10 to 60 mL/minute: Administer ~50% of usual total daily dose.
- CrCl ≤10 mL/minute: Administer ~33% (or less) of usual total daily dose.

Hemodialysis, intermittent (thrice weekly): Not significantly dialyzed: Administer ~33% (or less) of usual total daily dose.

Peritoneal Dialysis: Not significantly dialyzed: Administer ~33% (or less) of usual total daily dose.

CRRT : Not likely to be substantially removed due to large volume of distribution: Administer ~50% of usual total daily dose

- 背景：慢性肾脏病及其药物治疗概述
- 接受肾脏替代治疗时的药物治疗及处方审核要点
 - 从肾脏替代治疗对合并症用药的影响来看
 - CKD患者的药物剂量调整 → 接受肾脏替代治疗患者的药物剂量调整
 - 抗感染药物、降糖药、降压药、降脂药、降尿酸药物等
 - 从肾脏替代治疗患者并发症的药物治疗角度来看
 - 高钾血症、肾性贫血、慢性肾脏病性矿物质及骨代谢异常(CKD-MBD)、代谢性酸中毒等
- 总结

» 高钾血症——原因及临床表现



	原因
摄入过多	CKD和糖尿病患者摄入过多高钾饮食或药物 过度治疗低钾血症 输入大量库存血
排出减少	GFR下降 (AKD & CKD) 肾小管分泌钾离子减少：醛固酮减少症、肾小管对醛固酮不敏感、 使用ACEI/ARB/MRA等药物
钾向细胞外转移	呼吸性或代谢性酸中毒 内源性钾生成过多：严重挤压伤、烧伤、横纹肌溶解、肿瘤溶解综合征等 应用高渗药物，如甘露醇

临床表现：

- 心血管：心律失常；
- 神经肌肉：四肢及口周感觉麻木、疲乏等，甚至呼吸抑制
- 其他症状：高钾血症引起乙酰胆碱释放增加，可引起恶心、呕吐等

» 高钾血症——药物治疗



对抗钾离子的心肌毒性

- 静脉葡萄糖酸钙（钙拮抗钾，缓解钾对心肌的毒性作用）

促进钾离子向细胞内转移

- 静脉碳酸氢钠：使钾离子移入细胞内，纠正酸中毒以降低血清钾浓度
- 葡萄糖+胰岛素（4g葡萄糖+1U胰岛素）静脉滴注：当葡萄糖进入细胞内合成糖原时，将钾转入细胞内

促进钾离子排泄

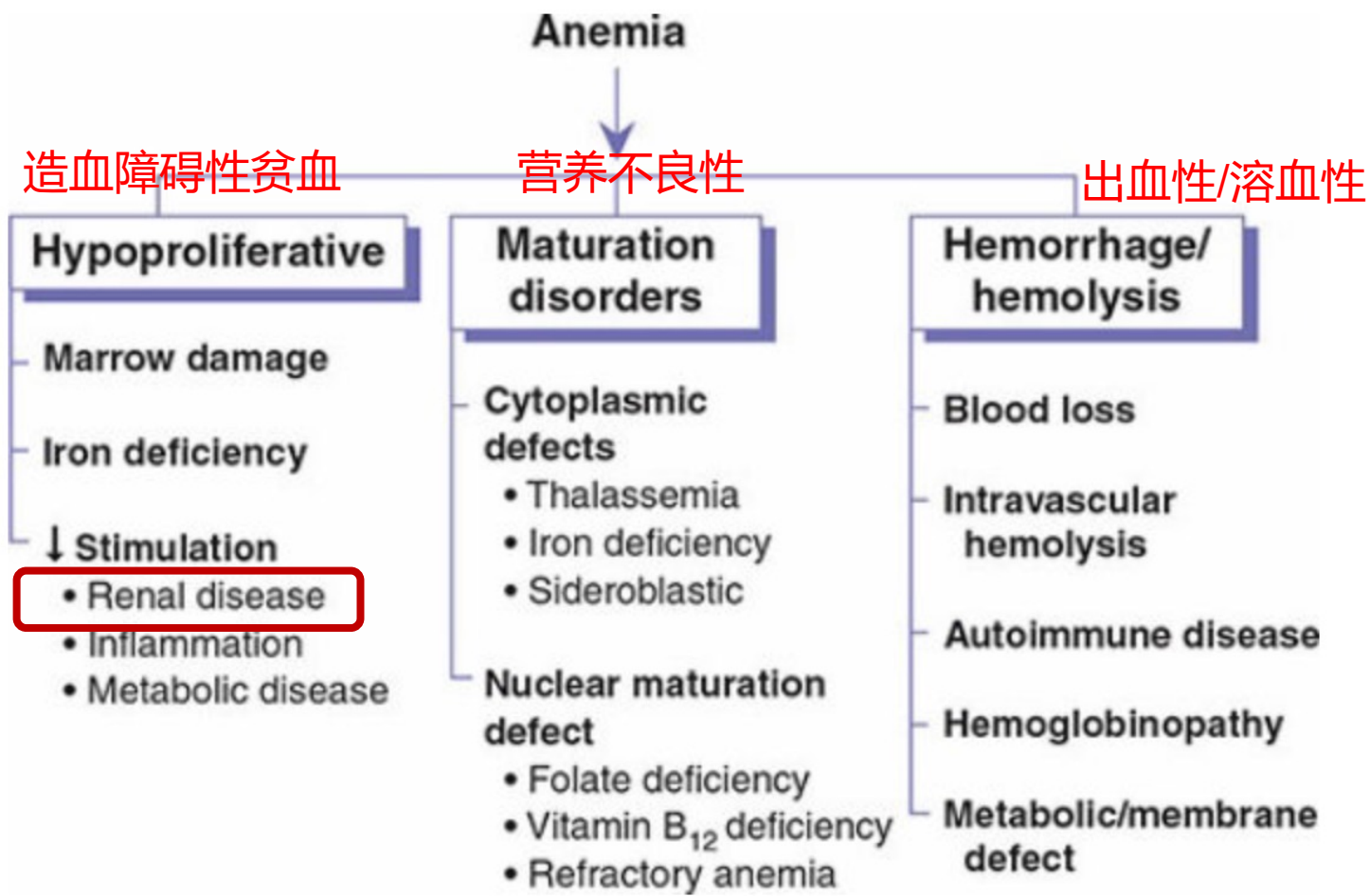
- 应用袢利尿剂或噻嗪类利尿剂
- 钾离子结合剂
- 血液净化治疗

» 高钾血症



	环硅酸锆钠	聚苯乙烯磺酸钙
机制	通过选择性捕获肠道中的钾离子，形成不溶性复合物直接排出体外，不依赖离子交换，对全身电解质影响较小	通过在肠道内与钾离子交换（钙离子置换钾离子），减少肠道对钾的吸收，促进钾通过粪便排泄。
疗效-起效时间	快（数小时内）	慢（数小时至数天）
适用场景	急慢性高钾血症，需维持RAASi治疗 对饮食限制的依赖较低	轻度高钾血症 需结合饮食管理
安全性	胃肠道副作用较少 ，对全身电解质影响小 尚需更多长期安全性数据	便秘、肠梗阻风险高 ；可能导致钙代谢异常
成本	较高	较低

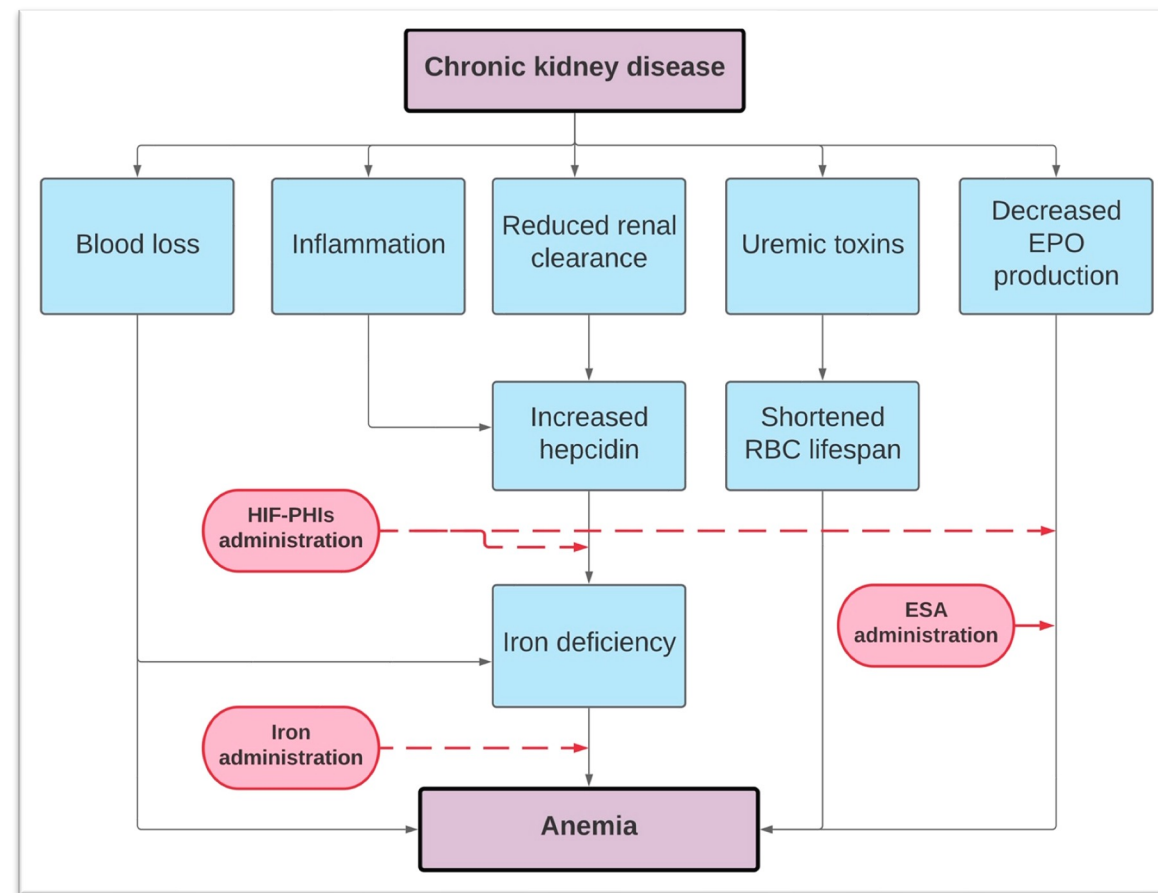
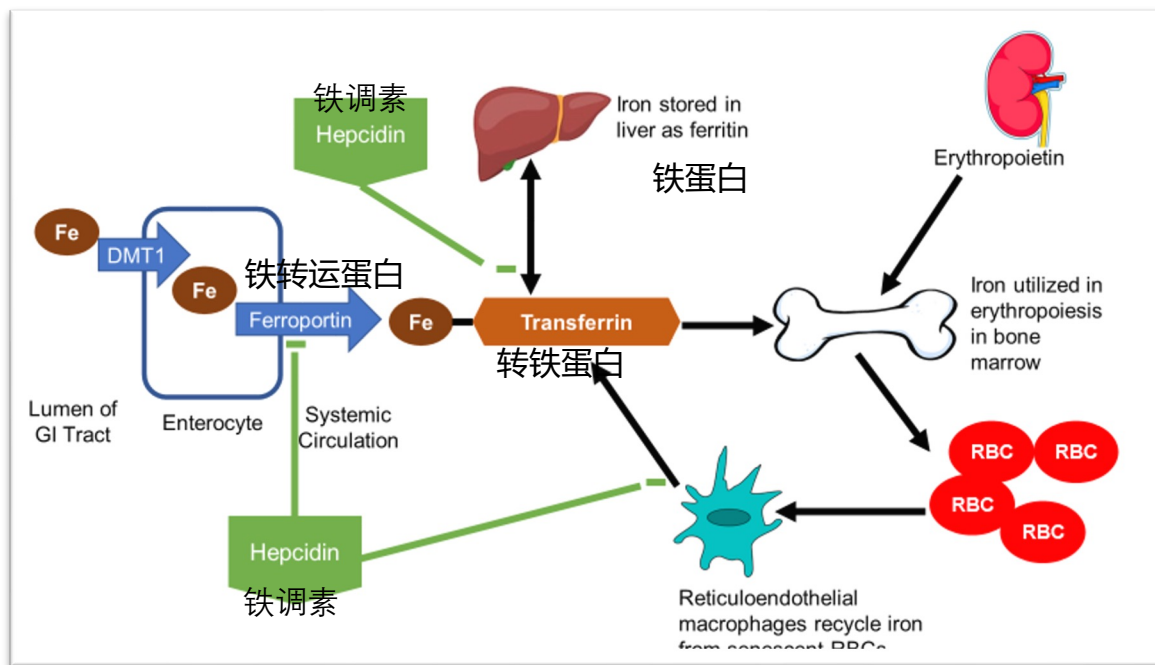
>> 肾性贫血



肾性贫血——病生理&治疗药物



- 肾性贫血是指各种肾脏疾病导致红细胞生成素（EPO）绝对或相对不足，以及尿毒症毒素影响红细胞生成及其寿命而发生的贫血。



Borawski B, Malyszko JS, Kwiatkowska M, Malyszko J. Current Status of Renal Anemia Pharmacotherapy—What Can We Offer Today. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(18):4149.

肾性贫血——药物治疗概述



总体治疗原则：

- 治疗目的：避免患者输血，减少心血管事件的发生，改善认知功能和提高生活质量
- 应首先纠正加重肾性贫血的可逆性因素
- **治疗前及治疗期间应评估铁状态，对于存在绝对铁缺乏的患者应予补充铁治疗**
- **起始ESAs/HIF-PHI治疗时机：**
 - 纠正绝对铁缺乏后Hb<100 g/L的患者【参考中国肾性贫血指南ESA相关推荐意见】
 - 一般认为绝对铁缺乏：非透析和腹膜透析患者TSAT<20%且SF < 100 μg/L，血液透析患者TSAT<20%和（或）SF<200 μg/L
- **ESAs/HIF-PHI治疗期间应依据Hb变化幅度调整剂量，避免Hb波动幅度过大**

治疗目标：

- 血红蛋白目标范围：
 - 中国肾性贫血诊疗指南：
 - Hb≥110g/L，但不超过130g/L
 - 存在脑卒中、冠心病、肿瘤等病史的患者，应根据原发病情况调整ESAs/HIF-PHI治疗的Hb靶标

肾性贫血的药物治1——口服铁剂



- 《中国肾性贫血诊治临床实践指南》推荐对于透析前CKD患者和腹膜透析患者，首先选择口服途径补铁治疗1-3个月，如不耐受或无效，可转为静脉铁剂治疗（强推荐，中等质量证据）。
- 口服铁剂的剂量通常为**150-200 mg/d（元素铁）**。
- 铁剂以亚铁离子形式在十二指肠及空肠近端吸收，三价铁需被还原为二价铁后才能被吸收，弱酸性介质有利于其吸收。
- 口服铁剂常见腹痛、恶心、呕吐等胃肠道不良反应；此外可减缓肠蠕动，引起便秘，还可能会排黑便。
- 不同口服铁剂的差异主要体现在铁的化合价、铁盐的酸根及剂型等方面。
 - （1）二价铁（亚铁盐） vs 三价铁盐——口服亚铁盐的吸收较三价铁更好，但胃肠道不良反应发生率亦更高。
 - （2）铁盐的酸根差异——不同酸根的口服铁剂元素铁含量（w%）不同；酸根差异会影响口服剂型的味道，无机酸亚铁盐可能有金属味。
 - （3）剂型差异
 - 液体剂型、颗粒剂较片剂、胶囊更便于调整剂量，方便儿童使用。
 - 口服缓释亚铁盐较常释剂型不良反应减少，但吸收也减少

肾性贫血的药物治1——口服铁剂



表5 国内已上市口服铁剂比较

药物通用名	英文名称	元素铁含量(w%)	剂型 ¹⁾	规格	补充200mg/d元素铁 需要的药量(估算)	备注
二价口服铁剂:各二价口服铁剂药物的吸收率和不良反应特征较相似 ^[17] ,较三价口服铁剂吸收好,但胃肠道不良反应多。						
琥珀酸亚铁	Ferrous Succinate	34%~36%	片剂	0.1g/片(35mg元素铁)	6片	/
			缓释片	0.2g/片(70mg元素铁)	3片	整片吞服
			颗粒	0.1g/包(35mg元素铁)	6包	勿用热开水冲服,以免影响吸收
硫酸亚铁	Ferrous Sulfate	20%	片剂	0.3g/片(60mg元素铁)	3片	另有含硫酸亚铁的复方制剂,
			缓释片	0.45g/片(90mg元素铁)	2片	如复方硫酸亚铁叶酸片、维铁
			含片	75mg/片(15mg元素铁)	13片	缓释片、多维铁口服溶液、复
			糖浆	40mg/ml(8mg元素铁)	25ml	方硫酸亚铁颗粒
乳酸亚铁	Ferrous Lactate	19.5%	片剂	0.1g/片(19.5mg元素铁)	10片	/
			胶囊	0.15g/粒(29.2mg元素铁)	6片	
			糖浆	15mg/ml(2.925mg元素铁)	68ml	
			口服液	10ml:0.1g/支(19.5mg元素铁)	10支	
富马酸亚铁	Ferrous Fumarate	33%	片剂	0.2g/片(66mg元素铁)	3片	另有含富马酸亚铁的复方制剂
			胶囊	0.2g/粒(66mg元素铁)	3粒	“富马酸亚铁多库酯钠胶囊”
			颗粒	0.1g/包(33mg元素铁)	6包	适用于因服铁剂而产生便秘者
			咀嚼片	0.1g/片(33mg元素铁)	6片	
			混悬液	10ml:0.14g/支(46mg元素铁)	4支	
葡萄糖酸亚铁	Ferrous Gluconate	12%	片剂	0.3g/片(35mg元素铁)	6片	/
			胶囊	0.4g/粒(46mg元素铁)	4粒	
			糖浆	10ml:0.3g/支(35mg元素铁)	6支	
三价口服铁剂						
右旋糖酐铁	Iron Dextran	/	片剂	25mg/片(以铁计)	8片	/
			分散片	25mg/片(以铁计)	8片	/
			颗粒	25mg/包(以铁计)	8包	/
			口服溶液	5ml:25mg/支(以铁计)	8支	/
蛋白琥珀酸铁	Iron Proteinsuccinate	/	口服溶液	15ml:40mg/瓶(以铁计)	5瓶	/
多糖铁复合物	Iron Polysaccharide Complex	46%	胶囊	0.15g/粒(以铁计)	1~2片	/

表1 常用口服铁剂的元素铁含量、规格及常用给药方案

名称	元素铁含量 (w%)	规格	常用给药方案
多糖铁复合物	46%	150 mg/片 (以铁计)	150~300 mg QD
富马酸亚铁	33%	0.2 g/片 (66 mg 元素铁)	0.2~0.4 g TID
琥珀酸亚铁	34-36%	0.1 g/片 (35 mg 元素铁)	0.1~0.2 g BID
硫酸亚铁	20%	0.3 g/片 (60 mg 元素铁)	0.3 g TID
葡萄糖酸亚铁	12%	0.3 g/片 (35 mg 元素铁)	0.3~0.6 g TID
蛋白琥珀酸铁口服溶液	/	15 ml : 40 mg/支 (以铁计)	40~80 mg/d 分两次口服
右旋糖酐铁	/	25 mg/片 (以铁计) 5 ml:25 mg/支 (以铁计)	50-100 mg QD-TID

注: ¹⁾数据来源:国家药品监督管理局官网(<https://www.nmpa.gov.cn/>)

肾性贫血的药物治1——口服铁剂常见DDIs



药物名称	严重程度	证据质量	相互作用表现	临床管理策略
含锌制剂	中等	高	铁和锌吸收减少，药效降低	间隔2h服用
质子泵抑制剂	中等	中	胃pH升高，铁剂吸收减少，药效降低	联合应用时需监测铁剂补充是否有效，必要时可考虑换用静脉铁剂
米诺环素、多西环素、四环素	中等	中	两种药物吸收减少，药效降低	铁剂需在口服米诺环素、四环素3h前或2h后给予多西环素间隔4h
抗帕金森药（卡比多巴、左旋多巴、恩他卡朋）、喹诺酮类、左甲状腺素、吗替麦考酚酯、头孢地尼、双膦酸盐、甲基多巴	中等	低-中	上述药物药效降低	与口服铁剂间隔2h服用 其中： ①左氧氟沙星、环丙沙星、吗替麦考酚酯、左甲状腺素宜与口服铁剂间隔4h使用 ②不推荐甲基多巴和铁剂联合给药
艾曲波帕	严重	低	可能导致艾曲波帕血药浓度降低	艾曲波帕宜在服用铁补充剂前至少2小时或服用后4小时服用

肾性贫血的药物治2——静脉铁剂



表7 常用静脉铁剂的比较

项目	低分子右旋糖酐铁	蔗糖铁	羧基麦芽糖铁	异麦芽糖酐铁
相对分子质量($\times 1000$) ^[17]	165	34~60	150	150
元素铁含量(mg/ml) ^[172]	50	20	50	100
单次最大剂量 ^[17, 173]	20mg/kg	100~200mg	15mg/kg(上限 1000mg)	推注:上限 500mg; 滴注:20mg/kg
给药频率 ^[17, 173]	可以单次大剂量给药; 也可以多次低剂量给药	多次低剂量给药	可以单次大剂量给药; 单次上限是 1000mg	可以单次大剂量给药 500mg $\geq$ 2min;及以下 $\geq$ 15min;1000mg 以上
输注时间 ^[17]	单次最大剂量:4~6h; 100~200mg:30min	100mg:15min; 200mg:30min	200~500mg:6min; 500~1000mg:15min	$\geq$ 30min
血浆半衰期 ^[17]	20h	6h	16h	20h
不良反应 ^[56, 173, 174]	低血压、瘙痒、喘息、 恶心、头痛等	低血压、恶心、 腰痛等	过敏反应、低磷血症 (主要发生于肾功能正 常反复用药者)、高血 压等	恶心、皮疹、瘙痒等
过敏试验 ^[17, 173]	需要	需要	不需要	不需要

常用给药方案

多次低剂量给药: 100 ~
200 mg BIW/TIW
单次总剂量输注: 20
mg/kg, 静脉滴注4-6 h

100 ~ 200 mg
QW~TIW

15 mg/kg 间隔7天后再
给予下一次

静脉推注: 500 mg/次 每周最多注
射3次;
静脉滴注: 每周不超过20 mg/kg
(单次静脉滴注, 或每周静脉滴注
直至达到累积铁需求量)

53

备注: 蔗糖铁注射液最大剂量: 静脉滴注单次剂量不得超过500 mg (至少3.5 h), 不超过1次/周。静脉注射单次剂量不得超过200 mg (至少10分钟), 不超过3次/周。

肾性贫血的药物治2——蔗糖铁注射液的使用



注射液配伍	溶媒选择	5%葡萄糖注射液	不推荐使用
		0.9%氯化钠注射液	推荐使用
	配置及使用方法	静脉滴注： ①用不超过20倍的溶媒进行稀释（即稀释后浓度应 > 1 mg/ml），稀释液配好后应立即给药。 ②新患者需在第一次治疗前给予试验剂量（成人：20 ~ 50 mg。儿童：体重 > 14 kg，20 mg；体重 < 14 kg，1.5 mg/kg），滴注至少15 ~ 30min，滴注后暂不给药，观察15min后无不良反应发生，可将剩余剂量滴注完毕。 ③滴注时间：100 mg/15min，200 mg/30 min，300 mg/1.5 h，400 mg/2.5h，500 mg/3.5h。 ④每个患者在注射完本品后需留观至少30分钟。有支气管哮喘、铁结合率低或叶酸缺乏的患者，应特别注意过敏反应或过敏样反应的发生。如果滴注速度太快或剂量较高，可能会引发低血压。 静脉注射：本品可不经稀释缓慢静脉注射，推荐速度为每分钟不超过1 ml本品。如果注射速度太快，会引发低血压。静脉注射后，应舒展患者的上肢。	
	配伍禁忌	由于缺乏数据，蔗糖铁禁止与任何其他药物配伍或共用输液管路。	

肾性贫血的药物治3——人促红素类似物



- **药物选择&初始剂量**【既往患有脑血管病、血栓栓塞、高血压或癫痫的患者初始剂量应在较低范围内】：
 - 第一代：**短效ESAs**, rHuEPO
 - 皮下注射剂型及静脉给药剂型的半衰期分别为19.4、6.8h，每周1-3次给药
 - 初始剂量：每周50-150IU/kg，分1-3次给药
 - 第二代：长效ESAs，达依泊汀 α
 - 半衰期约是第一代的2-3倍，皮下注射剂型及静脉给药剂型的半衰期分别为48.8、25.3h
 - 初始剂量：0.45 μ g/kg，每1-2周给药一次
 - 第三代：甲氧聚二醇重组人EPO(MPG-EPO)
 - 皮下注射剂型及静脉给药剂型的半衰期分别为133、130h
 - 初始剂量：0.6 μ g/kg，每2-4周给药一次
- **给药途径：**
 - 非透析或腹透建议优先选择皮下给药
 - 血透患者选择皮下给药或静脉给药

肾性贫血的药物治3——人促红素类似物



- 治疗期间的药物剂量调整：
 - 初始治疗：Hb增长速度控制在**每月10-20 g/L**之间
 - 上升<10 g/L：将ESAs剂量每次增加20 U/kg，每周3次
 - 上升>20 g/L：将ESAs剂量下调25-50%
 - 维持治疗期间：
 - Hb达到115g/L，应将ESAs剂量下调25%
 - Hb升高且接近130 g/L时，应暂停ESAs治疗并监测Hb变化，Hb开始下降时应将ESAs剂量下调25%后重新给药
- ADRs监测：
 - **高血压**
 - 血栓形成
 - 癫痫
 - 肌痛及输液样反应
 - 皮肤反应、过敏反应
 - 抗EPO抗体介导的纯红细胞再生障碍性贫血.....

肾性贫血的药物治4——HIF-HPI（罗沙司他等）



起始剂量

- 透析患者为每次100 mg（45~60kg）或120mg（≥60kg），口服给药，每周3次
- 非透析患者为每次70 mg（45~60kg）或100mg（≥60kg），口服给药，每周3次

从ESAs转为罗沙司他

表3 从促红细胞生成刺激剂转换到罗沙司他治疗的起始剂量

rHuEPO (U/周)	阿法达贝泊汀 (μg/周)	Epoetin Beta Pegol (μg/4周)	罗沙司他 (mg/次)
<4 500	<20	≤100	70
≥4 500	≥20	>100	100

注：rHuEPO 为重组人促红细胞生成素；Epoetin Beta Pegol 为重组依泊汀β聚乙二醇

剂量调整

- 根据Hb水平及变化幅度及时调整剂量，使Hb水平维持在110-120 g/L
- 在起始治疗或调整剂量后，建议每1-2周监测1次血红蛋白水平，直至其达到稳定，随后每4周测定1次血红蛋白。

表4 罗沙司他剂量调整优化方案

根据 Hb 的变化(g/L)	剂量调整时 Hb 水平(g/L)			
	<110	110~<120	120~<130	≥130
下降>10	剂量增加	剂量增加	维持	暂停给药,监测 Hb; 当 Hb<120 时,降低一个阶梯剂量,恢复给药
变化-10~10	剂量增加	维持	剂量减少	
增加>10	维持	剂量减少	剂量减少	

注：剂量增加和剂量减少：(1)剂量阶梯包括：20、40、50、70、100、120、150 和 200 mg,建议最大剂量为 2.5 mg/kg；(2)血红蛋白(Hb)升高过快时的剂量调整：如果患者 2 周内 Hb 增加>20 g/L,且>90 g/L,则剂量应降低一个阶梯；(3)Hb 升高过快时,建议在 4 周内仅降低 1 次剂量；(4)在升高剂量期间,建议仅增加每次给药剂量,不增加每周给药次数；在降低剂量期间,先降低每次剂量,再降低每周给药次数

慢性肾脏病性矿物质及骨代谢异常(CKD-MBD)

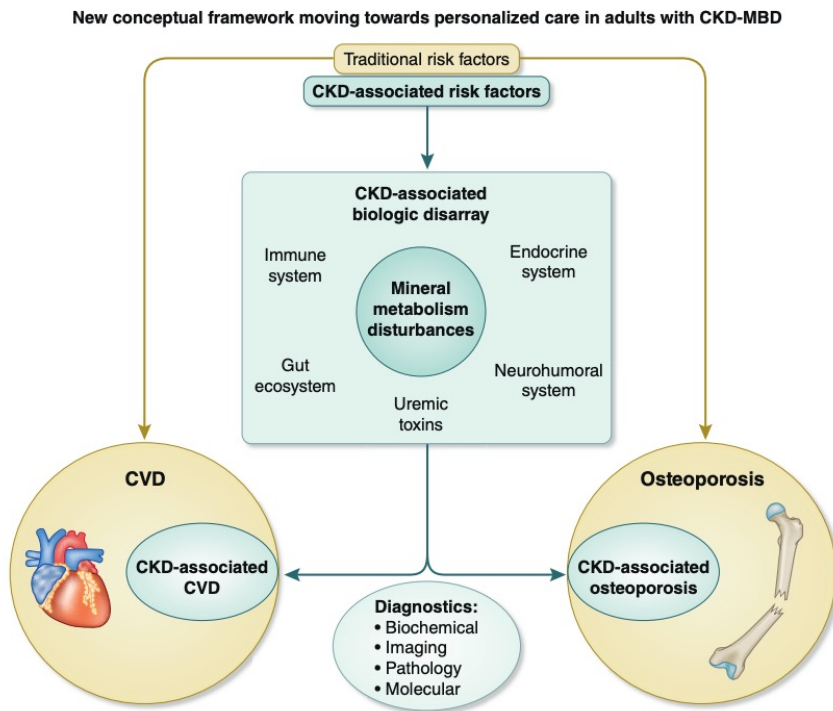


Figure 1 | Conceptual framework moving toward personalized care in adults with chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD). CKD-MBD results from the individual and combined effects of traditional and CKD-specific risk factors for skeletal and cardiovascular diseases. CKD-associated risk factors include the interplay of disturbances to mineral metabolism, uremic toxins, and the immune, endocrine, neurohormonal, and gut systems. Although CKD-associated cardiovascular disease (CVD) and osteoporosis exist within the larger context of cardiovascular and skeletal systems, the extent of their overlap is not completely understood. Diagnosis of disorders associated with CKD-MBD can be based on the following: (i) biochemical assessment (calcium, phosphorus, 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, fibroblast growth factor-23, and bone formation and resorption markers); (ii) skeletal imaging (thoracic/lumbar spine films and dual-energy X-ray absorptiometry); (iii) histomorphometric assessments (bone biopsy); and/or (iv) cardiovascular imaging (vascular calcification, echocardiogram). Once the clinical manifestations of CKD-MBD have been identified, measures to mitigate disease severity and progression should be initiated to prevent negative clinical outcomes, including bone loss, fractures, major adverse cardiac events, and/or death.

三个层次:

- 钙、磷、PTH或维生素D代谢异常管理
- 骨转化、骨量、骨强度异常管理
- 血管或其他软组织钙化的管理

药物治疗目标:

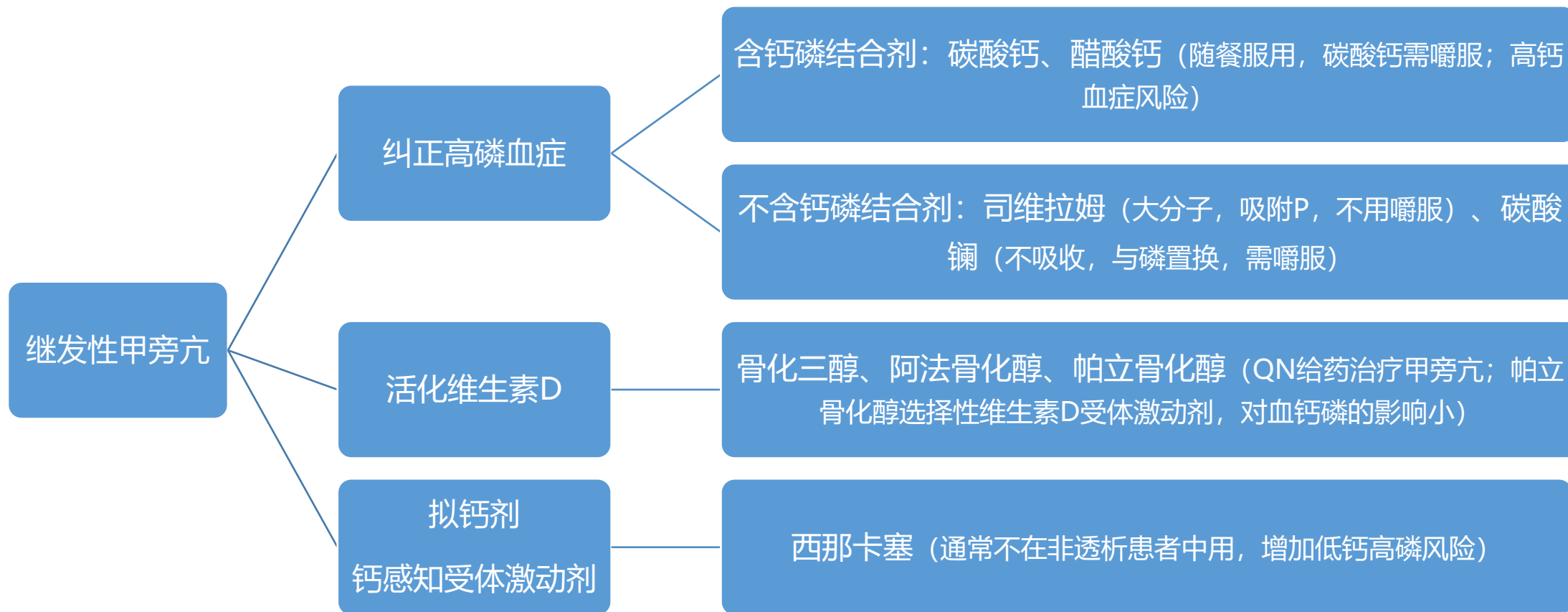
- 维持正常血钙
- 降低过高血磷
- 全段PTH维持在正常值上限2-9倍
- 骨病的治疗

Ketteler M, Evenepoel P, Holden RM, et al. Chronic kidney disease-mineral and bone disorder: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2025;107(3):405-423.

钙磷平衡、继发性甲旁亢管理



- 继发性甲旁亢，先评估病调节可变因素（若高PTH同时合并高磷，先降磷，再降PTH）



>> 代谢性酸中毒



- 当 $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 时，**血清碳酸氢盐水平逐渐下降，最终导致慢性代谢性酸中毒**，尤其在CKD晚期更显著
- KDIGO 2024版指南建议药物联合或不联合饮食干预，**预防有潜在临床意义的酸中毒（如成人血清碳酸氢盐 $< 18 \text{ mmol/L}$ ）**，并监测治疗效果，避免血清碳酸氢盐浓度高于正常上限。
- 给药过程中监测：
 - 碳酸氢根离子浓度不超过上限；
 - 不影响血压控制、血钾水平和容量状态
- 药物选择：
 - **碳酸氢钠**
 - 枸橼酸钾：
 - 劣：高钾血症风险
 - 优：更适用于合并低钾血症（如肾小管酸中毒）或尿酸结石者

应用1. 肾脏替代治疗时高钾血症的管理



- 一名65岁男性患者因糖尿病肾病发展为终末期肾脏病（ESKD）。他每周通过动静脉瘘接受3次中心血液透析治疗，每日尿量在250至500毫升之间。在常规检测中（透析前72小时间隔），他的透析前血清钾值始终保持在6 mmol/l左右。

- 饮食调整
- 降低透析液中的钾离子
- 导泻
- 加用口服钾结合剂



应用2. 肾性贫血时人促红素注射液与罗沙司他是否可以联用？



- 罗沙司他说明书：罗沙司他不应与ESAs同时使用
- 2021年中国肾性贫血诊疗指南：目前为止，尚未见罗沙司他与ESAs联合应用治疗肾性贫血的研究报道
- 2023年KDIGO专家协作讨论：
 - 通过降低铁调素水平，HIF-PHI 理论上可能更有效地治疗因慢性炎症或功能性缺铁而对 ESA 反应低下的患者。初步数据表明，CRP水平高的患者需要更高剂量的 ESA，但 HIF-PHI 的情况可能并非如此。
 - **理论上HIF-PHI+ESAs对于ESAs低反应患者有利，但是目前临床数据无法支持这一策略。**

Ku E, Del Vecchio L, Eckardt KU, et al. Novel anemia therapies in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2023;104(4):655-680.

» 总结——肾脏替代治疗合并用药的处方审核要点



- 肾脏替代治疗患者不仅仅在肾内科，可能会在不同科室就诊
- 肾脏替代治疗合并用药的处方审核要点——药物选择 & 剂量调整
 - 主要提及的肾脏替代治疗模式：间歇性血液透析（透析日透后给药）、持续血滤【单位时间内血透效率高于血滤】
 - **从药学特点出发的推导：**哪些药物不易受影响——经肾排泄比例低、蛋白结合率高、表观分布容积大
 - **循证实践：**研究中的剂量推荐是否适用于当前的患者？（会存在实际给药剂量较指南/研究推荐经验性调整的情况）
- 肾脏替代治疗患者合并症的药物治疗及处方审核要点
 - 高钾血症、肾性贫血、CKD-MBD、代谢性酸中毒等
 - 关注一些新药的使用注意事项

THE DEVIL
IS IN THE
DETAILS



谢谢大家!

何娜

hena1214@pku.edu.cn