

YIHU RENYUAN

LINCHUANG YONGYAO ZHINAN



医护人员 临床用药指南

主编：王启盛 等



中国科学技术出版社

医护人员临床用药指南

王启盛 等主编

中国科学技术出版社

· 北 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

医护人员临床用药指南/王启盛等主编. —北京:中国科学技术出版社,2008.4

ISBN 978-7-5046-5164-8

I. 医... II. 王... III. 药物-指南 IV. R97-92

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 042838 号

自 2006 年 4 月起本社图书封面均贴有防伪标志,未贴防伪标志的为盗版图书。

中国科学技术出版社出版

北京市海淀区中关村南大街 16 号 邮政编码:100081

电话:010-62103210 传真:010-62183872

<http://www.kjpbooks.com.cn>

科学普及出版社发行部发行

北京长宁印刷有限公司印刷

*

开本:850 毫米×1168 毫米 印张:12.25 字数:320 千字

2008 年 4 月第 1 版 2008 年 4 月第 1 次印刷

定价:40.00 元

《医护人员临床用药指南》

主 编	王启盛	席 强	彭亚梅	王思箭
	张令美	史颖君	李怀章	仇有禄
副主编	刘文义	王慎东	胡文杰	王金霞
	王莉莉	董 芳	沙俊莹	马先军
	骆全湘	刘自建	黄 健	王群殿
	张立才	郭广彬	王义杰	冯传学
	滕照清	于令艳	朱 艳	陈永真
	张翠平	褚 霞	蒋全凤	

前 言

医护人员是医院救死扶伤的主力，是病人的救星。近年来医学科学发展迅速，医护人员亟须加强在职继续教育，他们需要不断学习生理、病理、解剖及药理等医学理论。目前国内外药品品种不断增加，由药品的药理作用、临床应用到更加注意用药的安全、合理、经济、适用四个方面，对病人的用药安全越来越引起医护人员和人们的重视，国家针对用药的法律法规政策也不断出台。作为临床医师和护理、药师也需要一本增长药物知识的参考书。临床药物品种繁多，本书按系统章节进行叙述，从系统疾病的病理和药物作用机理出发，对用药的用途、用法、药物相互作用、不良反应和注意事项作了系统的介绍，并增加了新的药物品种，希望能给医药同仁有所帮助。

本书所用药物名称为通用名称，内容包括药动学、药理作用、临床应用、不良反应、禁忌证、注意事项和剂型用法，简单明了，方便查找，是医药护技人员和医学院校学生的一部必备参考书籍，相信该书能提高专业人员的医药理论水平。

在编写出版过程中，得到了有关领导和业内专家的大力支持和帮助，在此致以诚挚的谢意。

编者

2008 年 1 月

目 录

第一章 抗菌药物概论	(1)
第一节 常用术语	(1)
第二章 β -内酰胺类抗生素	(6)
第三章 大环内酯类抗生素	(17)
第四章 氨基糖苷类抗生素	(21)
第五章 四环素类和氯霉素类抗生素	(23)
第六章 人工合成抗菌药物	(31)
第一节 喹诺酮类药物	(31)
第二节 磺胺类药物	(37)
第三节 呋喃类药物	(48)
第四节 硝基咪唑类药物	(51)
第七章 抗真菌药	(58)
第八章 抗结核病药和抗麻风病药	(65)
第九章 抗疟药	(74)
第十章 抗阿米巴病药和抗滴虫药	(83)
第十一章 抗肠蠕虫药	(88)
第十二章 抗血吸虫和抗丝虫病药	(92)
第十三章 抗恶性肿瘤药	(96)
第一节 抗恶性肿瘤药的作用及分类	(96)
第十四章 抗病毒药	(111)
第一节 抗病毒药概述	(111)
第二节 广谱抗病毒药	(113)
第三节 抗 RNA 病毒药	(115)
第四节 抗 DNA 病毒药	(121)

第十五章	免疫抑制剂和免疫增强剂	(125)
第十六章	传出神经系统概论	(133)
第十七章	胆碱受体激动药	(138)
	M 胆碱受体激动药	(138)
第十八章	抗胆碱酯酶药和胆碱酯酶复活药	(141)
第十九章	肾上腺素受体激动药	(146)
第一节	α , β 受体激动药	(146)
第二节	α 受体激动药	(147)
第三节	β 受体激动药	(148)
第四节	α 、 β 、DA 受体激动药	(149)
第二十章	肾上腺素受体阻断药	(151)
第一节	α 肾上腺素受体阻断药	(151)
第二节	β 受体阻断药	(154)
第二十一章	局部麻醉药	(157)
第二十二章	镇静催眠抗惊厥药	(170)
第一节	苯二氮䓬类	(170)
第二节	巴比妥类	(172)
第三节	其他镇静催眠药	(173)
第四节	抗惊厥药	(174)
第二十三章	抗癫痫药	(175)
第二十四章	抗精神失常药	(182)
第二十五章	抗帕金森病药	(190)
第一节	拟多巴胺类药	(190)
第二节	胆碱受体阻断药	(198)
第二十六章	镇痛药	(199)
第一节	阿片类生物碱	(199)
第二节	人工合成镇痛药	(203)
第二十七章	中枢兴奋药	(207)
第二十八章	解热镇痛抗炎药	(211)

第二十九章 全身麻醉药	(218)
第一节 吸入性麻醉药	(218)
第二节 静脉麻醉药	(219)
第三节 复合麻醉	(220)
第三十章 抗心律失常药	(222)
第一节 抗心律失常药对心肌电生理的影响	(222)
第二节 常用的抗心律失常药	(223)
第三十一章 抗慢性心功能不全药	(233)
第一节 治疗充血性心力衰竭的基本病理生理学及 治疗药物分类	(233)
第二节 强心苷类	(234)
第三节 血管紧张素 I 转化酶抑制药及血管紧张素 II 受体拮抗药	(236)
第四节 利尿药	(237)
第五节 其他治疗 CHF 药	(237)
第三十二章 抗高血压药	(240)
第一节 常用抗高血压药	(240)
第二节 其他抗高血压药	(243)
第三节 抗高血压药物应用原则	(245)
第三十三章 抗心绞痛药	(247)
第一节 硝酸酯类及亚硝酸酯类	(247)
第二节 β 肾上腺素受体阻断药	(249)
第三节 钙拮抗药	(250)
第三十四章 调血脂和抗动脉硬化药	(257)
第三十五章 利尿药和脱水药	(266)
第一节 利尿药的作用部位和分类	(266)
第二节 常用的利尿药	(266)
第三节 脱水药 (渗透性利尿药)	(277)
第三十六章 作用于血液的药物	(278)

第三十七章 呼吸系统药物	(290)
第一节 祛痰药	(290)
第二节 镇咳药	(291)
第三节 平喘药	(293)
第三十八章 消化系统药物	(296)
第一节 抗酸药及抗溃疡病药	(296)
第二节 助消化药	(301)
第三节 胃肠解痉药及促动力药	(302)
第四节 泻药止泻药	(305)
第五节 肝胆疾病用药	(309)
第六节 其他	(312)
第三十九章 组胺和组胺受体阻断药	(314)
第四十章 影响子宫平滑肌药物	(323)
第四十一章 肾上腺皮质激素类药	(329)
第一节 糖皮质激素	(329)
第二节 促皮质素及皮质激素抑制药	(336)
第三节 盐皮质激素	(338)
第四十二章 性激素药和避孕药	(339)
第一节 雌激素类药及抗雌激素类药	(339)
第二节 孕激素类药	(341)
第三节 雄激素类药和同化激素类药	(343)
第四节 避孕药	(345)
第四十三章 甲状腺激素及抗甲状腺药	(350)
第四十四章 胰岛素及口服降血糖药	(355)
第四十五章 诊断用药	(377)
第四十六章 核医学用药	(381)

第一章 抗菌药物概论

抗菌药物对病原菌具有抑制或杀灭作用,是防治细菌感染性疾病的一类药物。细菌和其他微生物、寄生虫及癌细胞所致疾病的药物治疗统称为化学治疗学(chemotherapy,简称化疗)。化学治疗学的目的是研究、应用对病原体有选择毒性(即强大杀灭作用),而对宿主无害或少害的药物以防治病原体所引起的疾病。

在应用化疗药物治疗感染性疾病过程中,应注意机体、病原体与药物三者的相互关系。感染性疾病的罹患与康复是微生物与机体相互斗争的过程。病原微生物在疾病的发生上无疑起着重要作用。但病原体不能决定疾病的全过程,人体的反应性、免疫状态和防御功能对疾病的发生、发展与转归也有重要作用。当机体防御功能占主导地位时,就能战胜致病微生物,使它不能致病,或发病后迅速康复。抗菌药物的抑菌或杀菌作用是制止疾病发展与促进康复的外来因素,为机体彻底消灭病原体和导致疾病痊愈创造有利条件。事物总是有两面性的,矛盾是不断转化的。在某种条件下微生物可产生耐药性,而使药物失去抗菌效果;在治疗中药物的治疗作用是主要的,但使用不当时,药物可产生不良反应,影响患者健康,甚至使治疗失败。

第一节 常用术语

抗菌谱 每种抗菌药物都有一定的抗菌范围,称为抗菌谱。某些抗菌药物仅作用于单一菌种或局限于一属细菌,其抗菌谱窄,如异烟肼只对抗酸分支杆菌有效。另一些药物抗菌范围广泛称之为广谱抗菌药,如四环素和氯霉素,它们不仅对革兰阳性细菌和革兰阴性细菌有抗菌作用,且对衣原体、肺炎支原体、立克次体及某

些原虫等也有抑制作用。近年新发展的青霉素类和头孢菌素类抗生素也有广谱抗菌作用。

抗菌活性 抗菌活性是指药物抑制或杀灭微生物的能力。一般可用体外与体内(化学实验治疗)两种方法来测定。体外抗菌试验对临床用药具有重要意义。能够抑制培养基内细菌生长的最低浓度称之为最低抑菌浓度(MIC);能够杀灭培养基内细菌的最低浓度称之为最低杀菌浓度(MBC)。

抑菌药 是指仅有抑制微生物生长繁殖而无杀灭作用的药物,如四环素等。

杀菌药 这类药不仅能抑制微生物生长繁殖,而且能杀灭之,如青霉素类、氨基甙类等。

化疗指数 理想的化疗药物一般必须具有对宿主体内病原微生物有高度选择性的毒性,而对宿主无毒性或毒性很低,最好还能促进机体防御功能并能与其他抗菌药物联合应用消灭病原体。化疗药物的价值一般以动物半数致死量(LD_{50})和治疗感染动物的半数有效量(ED_{50})之比,或5%致死量(LD_5)与95%有效量(ED_{95})的比来衡量。这一比例关系称为化疗指数。化疗指数愈大,表明药物的毒性愈小,疗效愈大,临床应用的价值也可能愈高。但化疗指数高者并不是绝对安全,如几无毒性的青霉素仍有引起过敏休克的可能。

一、抗菌药物的主要作用机制

根据抗菌药物对细菌结构及功能的干扰环节不同,其作用机制可分为:

1. 抑制细菌细胞壁合成
如 β -内酰胺类、万古霉素等。
2. 抑制细胞膜功能

通过抑制细胞膜功能发挥抗菌作用的抗生素,主要包括两性霉素B、多黏菌素和制霉菌素等。

3. 抑制或干扰细菌细胞蛋白质合成

抑制蛋白质合成的抗生素主要有氨基糖苷类、四环素类、大环内酯类和氯霉素类等。氨基糖苷类、四环素类抗生素各自结合到细菌核糖体 70S 的 30S 亚基,氯霉素、克林霉素、大环内酯类作用于 50S 亚基上,分别作用于细菌蛋白质合成过程中的起始阶段、肽链延长阶段和终止阶段。四环素类阻止活化氨基酸和 tRNA 的复合物与 30S 上的 A 位结合,氯霉素、克林霉素抑制肽酰基转移酶,大环内酯类抑制移位酶,阻止了肽链的延长,氨基糖苷类既抑制始动复合物的形成,还阻止终止因子与 A 位结合,使已形成的肽链不能从核糖体上释放,使核糖体循环受阻,从而抑制蛋白质合成。

4. 抑制 DNA、RNA 的合成

抑制核酸合成的抗生素主要有喹诺酮类、乙胺嘧啶和利福平、磺胺类及其增效剂等。喹诺酮类抗菌药物是有效的核酸合成抑制剂,其抑制 DNA 回旋酶(拓扑异构酶 II),抑制敏感细菌的 DNA 复制和 mRNA 的转录,从而导致细菌死亡。磺胺类药物为对氨基苯甲酸(PABA)的类似物,可与其竞争二氢叶酸合成酶,阻碍叶酸的合成。磺胺增效剂甲氧苄啶抑制细菌的二氢叶酸还原酶(较对哺乳动物的二氢叶酸合成酶强 5000 倍),阻止四氢叶酸的合成,两者合用,依次抑制二氢叶酸合成酶和还原酶,起到双重阻断,抗菌作用增强。利福平能抑制细菌 DNA 依赖的 RNA 聚合酶,阻碍 mRNA 的合成。核酸类似物如齐多夫定、阿昔洛韦、阿糖胞苷等抑制病毒 DNA 合成的必需酶,终止病毒核酸复制。

二、细菌的耐药性

耐药性又称抗药性,是细菌与药物多次接触后,对药物敏感性下降甚至消失。

1. 耐药性的种类

耐药性可分为两类,即固有耐药性和获得性耐药性。固有耐药性是染色体介导的代代相传的天然耐药性,如肠道阴性杆菌对青霉素及绿脓杆菌对氨苄西林耐药;获得性耐药性多由质粒介导,

也可由染色体介导,当微生物接触抗菌药物后,通过改变自身的代谢途径,从而避免被药物抑制或杀灭。

2. 耐药性产生机制

(1)产生灭活酶。耐药菌可产生多种多样灭活酶,改变药物的化学结构,使药物失去抗菌作用,灭活酶主要有2类:①水解酶,如肽酶。金葡菌对青霉素及头孢菌素耐药后,产生了裂解其结构中的 β -内酰胺环的 β -内酰胺酶。该酶由染色体或质粒介导产生,分离鉴定出的已有20余种。大量或过量的 β -内酰胺酶的产生是临床常见致病菌产生耐 β -内酰胺类抗生素的主要机制之一。②钝化酶,如乙酰转移酶和磷酸转移酶等。对氨基糖苷类抗生素耐药的革兰阴性菌,可产生多种钝化酶,使氨基糖苷类抗生素的 $-OH$ 或 $-NH_2$ 结合上乙酰基、磷酸基等使抗菌活性降低。钝化酶位于胞浆外间隙,氨基糖苷类抗生素被其钝化后,就不易与细菌体内的核蛋白体结合,从而产生耐药性。

(2)改变靶部位。抗菌药物对细菌的原始作用靶点,称为靶部位。若此部位发生结构上或位置上的改变,则药物不能与靶部位结合,细菌即可产生耐药性。革兰阳性菌耐药多为PBP_s与药物结合亲和性下降,PBP_s数量减少或出现新的低亲和性PBP等,上述情况单独出现或二者同时发生,这是细菌对 β -内酰胺类抗生素耐药机制的重要原因。基因突变菌株的核蛋白靶位蛋白改变,影响药物与核蛋白体的结合,从而对氨基糖苷类抗生素耐药。

(3)增加代谢拮抗物。磺胺药与金葡菌接触后,后者使对氨基苯甲酸(PABA)的产量可增加20~100倍,高浓度的PABA与磺胺药竞争二氧叶酸合成酶时占优势,从而使金葡菌产生抗药性。

(4)改变通透性。细菌通过各种途径使药物不易进入菌体细胞外膜,而对青霉素等有天然屏障作用。一些革兰阴性杆菌,如绿脓杆菌,胞壁外膜小孔很少,药物不易进入,其 β -内酰胺酶均聚集于膜壁间隙,即使进入胞壁间隙少量药物,其在与PBP_s结合前,已被酶水解,故此类细菌对大部分青霉素和头孢菌素耐药。其

他革兰阴性杆菌细胞壁小孔或外膜非特异性通道功能改变,引起细菌对一些广谱青霉素类和头孢菌素类耐药。

(5)加强主动流出系统。大肠杆菌、金葡菌、绿脓杆菌、空肠弯曲杆菌等均有主动流出系统。经其外排引起耐药的抗菌药物有四环素、氟喹诺酮类、大环内酯类、氯霉素和 β -内酰胺类等。细菌对四环素的耐药原因之一是其外膜的电荷改变的结果,使药物在菌体外膜聚集减少,胞内药物排除增多。

3. 避免细菌耐药性的产生

注意抗菌药物的合理选用,给予足够的剂量和疗程,必要时应联合用药,有计划地轮换供药等都是避免或迟缓细菌耐药性产生的有效措施,药学家通过抗菌药物结构改造使其具有耐酶特性或易于透入菌体,陆续创制出一些对抗耐药菌株的新型药物。

(王慎东 褚 霞)

第二章 β -内酰胺类抗生素

β -内酰胺类抗生素(β -lactams)系指化学结构中具有 β -内酰胺环的一大类抗生素,包括临床最常用的青霉素与头孢菌素,以及新发展的头孢霉素类、硫霉素类、单环 β -内酰胺类等其他非典型 β -内酰胺类抗生素。此类抗生素具有杀菌活性强、毒性低、适应证广及临床疗效好的优点。本类药化学结构,特别是侧链的改变形成了许多不同抗菌谱和抗菌作用以及各种临床药理学特性的抗生素。

一、抗菌机制、影响抗菌作用因素及细菌耐药性

(一)抗菌作用机制

各种 β -内酰胺类抗生素的作用机制均相似,都能抑制胞壁黏肽合成酶,即青霉素结合蛋白(penicillin binding proteins, PBPs),从而阻碍细胞壁黏肽合成,使细菌胞壁缺损,菌体膨胀裂解。除此之外,对细菌的致死效应还应包括触发细菌的自溶酶活性,缺乏自溶酶的突变株则表现出耐药性。哺乳动物无细胞壁,不受 β -内酰胺类药物的影响,因而本类药具有对细菌的选择性杀菌作用,对宿主毒性小。近十多年来已证实细菌胞浆膜上特殊蛋白PBPs是 β -内酰胺类药的作用靶位,PBPs的功能及与抗生素结合情况归纳于各种细菌细胞膜上的PBPs数目、分子量、对 β -内酰胺类抗生素的敏感性不同,但分类学上相近的细菌,其PBPs类型及生理功能则相似。例如大肠杆菌有7种PBPs,PBP1A,PBP1B与细菌延长有关,青霉素、氨苄西林、头孢噻吩等与PBP1A、PBP1B有高度亲和力,可使细菌生长繁殖和延伸受抑制,并溶解死亡,PBP2与细管形状有关,美西林、棒酸与硫霉素(亚胺培南)能选择性地与其结合,使细菌形成大圆形细胞,对渗透压稳定,可继续生几代后才溶解死亡。PBP3功能与PBP1A相同,但量少,与中隔形

成,细菌分裂有关,多数青霉素类或头孢菌素类抗生素主要与 PBP1 和(或)PBP3 结合,形成丝状体和球形体,使细菌发生变形萎缩,逐渐溶解死亡。PBP1,2,3 是细菌存活、生长繁殖所必需, PBP4,5,6 与羧肽酶活性有关,对细菌生存繁殖无重要性,抗生素与之结合后,对细菌无影响。

(二)影响 β -内酰胺类抗菌作用素

革兰阳性菌与阴性菌的结构差异甚大, β -内酰胺类各药与母核相连接的侧链不同可影响其亲脂性或亲水性。有效药物必须能进入菌体作用于细胞膜上的靶位 PBP_s。影响抗菌作用的主要因素:①药物透过革兰阳性菌细胞壁或阴性菌脂蛋白外膜(即第一道穿透屏障)的难易;②对 β -内酰胺酶(第二道酶水解屏障)的稳定性;③对抗菌作用靶位 PBP_s 的亲性和。

(三)细菌耐药机制

细菌对 β -内酰胺类抗生素耐药机制可概括为:①细菌产生 β -内酰胺酶(青霉素酶、头孢菌素酶等)使易感抗生素水解而灭活;②对革兰阴性菌产生的 β -内酰胺酶稳定的广谱青霉素和第二代、三代头孢菌素,其耐药发生机制不是由于抗生素被 β -内酰胺酶水解,而是由于抗生素与大量的 β -内酰胺酶迅速、牢固结合,使其停留于胞膜外间隙中,因而不能进入靶位(PBP_s)发生抗菌作用。此种 β -内酰胺酶的非水解机制又称为“牵制机制”(trapping mechanism);③PBP_s 靶蛋白与抗生素亲和力降低、PBP_s 增多或产生新的 PBP_s 均可使抗生素失去抗菌作用。例如 MRSA (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*)具有多重耐药性,其产生机制是 PBP_s 改变的结果,高度耐药性系由于原有的 PBP2 与 PBP3 之间产生一种新的 PBP2' (即 PBP2a),低、中度耐药系由于 PBP_s 的产量增多或与甲氧西林等的亲和力下降所致;④细菌的细胞壁或外膜的通透性改变,使抗生素不能或很少进入细菌体内到达作用靶位。革兰阴性菌的外膜是限制 β -内酰胺类抗生素透入菌体的第一道屏障。近年研究已证实抗生素透入外膜有非特异性通道与特

异性通道两种。大肠杆菌 K-12 外膜有亲水性的非特异性孔道蛋白 (porin) 为三聚体结构, 有两个孔道蛋白, 即 OmpF 与 OmpC, 其合成由 OmpB3 基因调控。OmpF 的直径为 1nm, 许多重要的 β -内酰胺类抗生素大多经过此通道扩散入菌体内。鼠伤寒杆菌 OmpF 与 OmpC 缺陷突变株对头孢噻啉的通透性要比野生株小 10 倍, 因而耐药。仅含微量 OmpF 与 OmpC 的大肠杆菌突变株, 对头孢唑啉、头孢噻吩的透入也较野生株成倍降低, 其 MIC 明显增高, 也出现耐药。绿脓杆菌对 β -内酰胺类抗生素耐药性的产生已证明是由于外膜非特异性孔道蛋白 OprF 缺陷而引起的。革兰阴性外膜的特异性通道, 在绿脓杆菌耐亚胺培南的突变株已证明系由于外膜缺失一种分子量为 45~46kD 蛋白 OprD。如将此 OprD 重组于缺陷 OprD 的突变株外膜蛋白脂质体中, 又可使亚胺培南透过性增加 5 倍以上, 其 MIC 也相应的降低, 于是细菌的耐药性消除。⑤由于细菌缺少自溶酶而出现细菌对抗生素的耐药性, 即抗生素具有正常的抑菌作用, 但杀菌作用差。

二、青霉素

青霉素 G 是最早应用于临床的抗生素, 由于它具有杀菌力强、毒性低、价格低廉、使用方便等优点, 迄今仍是处理敏感菌所致各种感染的首选药物。但是青霉素有不耐酸、不耐青霉素酶、抗菌谱窄和容易引起过敏反应等缺点, 在临床应用受到一定限制。1959 年以来人们利用青霉素的母核 6-氨基青霉烷酸 (6-APA), 进行化学改造, 接上不同侧链, 合成了几百种“半合成青霉素”, 有许多已用于临床。

(一) 青霉素

青霉素 (penicillin G) 又名苄青霉素 (benzyl penicillin), 是天然青霉素, 侧链为苄基。常用其钠盐或钾盐, 其晶粉在室温中稳定, 易溶于水, 水溶液在室温中不稳定, 20℃ 放置 24 小时, 抗菌活性迅速下降, 且可生成有抗原性的降解产物, 故青霉素应在临用前配成水溶液。