

高职高专护理专业核心课程

护理药理学

HU LI YAO LI XUE

主编 毛理纳



第二军医大学出版社

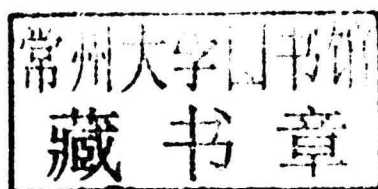
护理药理学

主编 毛理纳

编委 (以姓氏笔画为序)

马香芹 毛理纳 许烜慧

张琨 周成林 黄显峰



第二军医大学出版社

内 容 简 介

本书系全日制医学专科教育层次的《护理药理学》教材,全书共14章。根据医学高职教育的培养目标,简要介绍了护理药理学基本理论;系统介绍了临床常用药物的药理作用、临床应用、不良反应和护理用药注意事项等。为便于护生掌握护理药理学基本知识,每章前列出了学习目标,每章后总结有本章要点及思考题,并详细列出了药物用法及用量。

图书在版编目(CIP)数据

护理药理/毛理纳主编. —上海:第二军医大学出版社, 2011.6

ISBN 978-7-5481-0262-5

I. ①护… II. ①毛… III. ①护理学: 药理学-

高等职业教育-教材 IV. ①R96

中国版本图书馆CIP数据核字(2011)第124752号

出 版 人 陆小新

责任编辑 沈彬源

护理药理学

主 编 毛理纳

第二军医大学出版社出版发行

上海市翔殷路800号 邮政编码:200433

电话/传真:021-65493093

全国各地新华书店经销

河南日报报业集团彩印厂印刷

开本:787×1092 1/16 印张:15 版面字数:305千字

2011年8月第1版 2011年8月第1次印刷

印数:1~3000册

ISBN 978-7-5481-0262-5/R. 1059

定价:28.00元

前 言

本教材是在河南卫生职工学院护理医学教育教材改革编审委员会组织指导下编写的，供本院高职护理专业教学使用。

本教材以高职护理教育培养目标为指导，努力体现高职教育专科教材特色。重点介绍了现代护理药理学的基本理论、基本知识；根据临床疾病用药情况的变化及临床药品不断更新，注意增加了新药内容；本着科学性、实用性及适用性的原则，为培养与临床零距离的护生，提高护生临床护理用药能力，在章节及内容上作了适当调整，增加了“五官科用药”一章，每章中重点药物均叙述了“护理用药注意事项”；为使护生更好掌握所学知识，每章节正文之前列出应“掌握和学会”的学习内容，每章正文之后总结出“本章要点”，最后编入了“思考题”供护生复习之用。

全书共 20 万字，分为 14 章。教材中的药名以《中华人民共和国药典（2010 年版）》为准，微生物名称按新版《医用微生物学》专著所列名称。

本书在编写过程中参考了国内最新护理药理学教材中的有关内容，同时得到了本单位领导的大力支持，在此表示衷心的感谢。

限于编者对高职教育的理解及水平有限，教材中难免有不足、疏漏和错误之处，恳请各位专家、同行给予批评指正。

毛理纳

2010 年 12 月

目 录

第一章 护理药理学总论	(1)
第一节 绪论	(1)
第二节 药物效应动力学	(2)
第三节 药物代谢动力学	(6)
第四节 影响药物效应的因素	(14)
第二章 临床常用急救药品	(23)
第一节 血管活性药	(23)
第二节 呼吸中枢兴奋药	(30)
第三章 麻醉药	(36)
第一节 全身麻醉药	(36)
第二节 局部麻醉药	(38)
第四章 中枢神经系统药物	(42)
第一节 镇静催眠药	(42)
第二节 抗癫痫药及抗惊厥药	(48)
第三节 抗精神失常药	(52)
第四节 镇痛药与解热镇痛药	(58)
第五章 心血管系统药物	(69)
第一节 利尿药及脱水药	(69)
第二节 抗高血压药	(73)
第三节 抗慢性心功能不全药	(81)
第四节 抗心绞痛药及血脂调节药	(87)
第五节 抗心律失常药	(92)
第六章 血液系统药物	(99)
第一节 抗贫血药	(99)
第二节 促凝血药、抗凝血药及抗血栓药	(101)
第三节 血容量扩充药及血浆代用品	(104)

第七章 消化系统药物	(108)
第一节 抗消化性溃疡药	(108)
第二节 胃肠解痉药	(111)
第三节 止泻药	(112)
第四节 肝胆疾病用药	(113)
第八章 呼吸系统药物	(117)
第一节 平喘药	(117)
第二节 镇咳药及祛痰药	(120)
第九章 激素类药物	(124)
第一节 肾上腺皮质激素类药	(124)
第二节 胰岛素及口服降血糖药	(130)
第三节 甲状腺激素类药及抗甲状腺药	(136)
第四节 生殖功能调节药	(140)
第十章 抗微生物药	(147)
第一节 临床常用抗菌药	(147)
第二节 其他抗微生物药	(176)
第十一章 抗恶性肿瘤药	(187)
第十二章 消毒防腐药及解毒药	(194)
第一节 消毒防腐药	(194)
第二节 解毒药	(197)
第十三章 五官科用药	(202)
第十四章 其他药物	(206)
附录	
中文药名索引	(219)
英文药名索引	(224)
主要参考文献	(230)

第一章 护理药理学总论

学习目标

1. 掌握药物效应动力学及药物代谢动力学中相应名词解释；掌握药物相互作用中相应名词解释及反复用药引起的机体反应性变化。
2. 能够运用本章所学理论知识，对临床常用药品进行外观质量检查、查阅药物相互作用资料、检索药物配伍禁忌表。
3. 学会判别药品真伪，识别药品有效期，看懂药品说明书；学会药品的储存与管理。

第一节 绪 论

一、护理药理学研究内容

药物(drug)是指能影响机体器官组织的生理功能和(或)细胞代谢过程，用以预防、治疗及诊断疾病的物质。药物可来源于动植物、微生物、矿物质或人工合成。近年来利用DNA重组技术获得的蛋白质产品可称为基因工程药物。

药理学(pharmacology)是研究药物与机体(含病原体)之间相互作用规律及机制的科学。药理学研究内容主要包括：①药物效应动力学(pharmacodynamics)，简称药效学：它研究药物对机体的作用及作用机制，包括临床应用及不良反应等；②药物代谢动力学(pharmacokinetics)，简称药动学：它研究机体对药物的处置过程，包括药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄过程以及血药浓度随时间变化的规律。

护理药理学(pharmacology in nursing)是在掌握药理学基本知识的基础上，研究护理中如何正确实施药物治疗，如何合理用药；保障药物治疗达到最佳疗效并尽量避免或减轻药物不良反应的一门应用科学。可以认为护理药理学是药理学的一个分支，也可认为是药理学与护理学的一门交叉学科。护理药理学不仅介绍药物的理化性质、药理作用、临床应用、用法用量，而且还着重阐述药物的不良反应和防治措施、药物相互作用、患者用药前、用药中、用药后的注意事项等内容。

二、护理药理学在临床用药护理工作中的作用

随着现代医药科学的迅速发展、医学模式的转变,作为医疗卫生工作重要组成部分的护理工作也由“以疾病为中心”向“以患者为中心”进而向“以人的健康为中心”转变。护理人员的服务对象由患者扩展到亚健康及健康人群,服务场所也由医院扩展到社区、家庭。因而对护理人员的要求更高,需要护理人员具备更丰富的药物知识,指导患者正确用药和进行合理用药健康教育。护理人员通过学习、掌握护理药理学基本知识和技能,可减少执行医嘱的盲目性,提高执行医嘱的质量,可避免在用药过程中出现技术性错误,使药物治疗达到最佳效果;在临床用药中护理人员可运用护理药理学基本知识和技能,对患者进行用药前的评估(生命指标、当前病情、既往史、用药史、过敏史等)、用药过程中的监护(有关数据监测、生命体征变化、药物不良反应的发生及程度等)及用药后的评价(疗效及不良反应),通过上述工作,保障药物治疗达到最佳疗效并尽量避免或减轻药物不良反应;在社区医疗服务中,护理人员不仅服务于患者,而且还要服务于不同年龄、不同文化层次的亚健康或健康人群,学习、掌握护理药理学基本知识和技能,护理人员可对社区家庭中出现的紧急情况,在医师指导下运用所学护理药理学知识进行基本急救处理,为抢救患者赢得宝贵时间;护理人员亦可运用所学护理药理学知识,向社区人员宣传药物的防病治病作用,指导社区人员正确选药(非处方药)、用药(剂量、方法等)和保管药品,评价药物疗效,告知所用药物常见不良反应及采取何种预防措施等。护理药理学知识在临床用药护理工作中起到非常重要的作用。

三、护理药理学的学习方法

护理药理学的基本理论与多门医学基础课程(生理、病理、微生物学、生物化学、病理生理学)和医学临床课(内、外、妇、儿科护理学等)有密切联系,因此,学习护理药理学应加强基础医学学科知识和护理临床学科知识的联系与复习,从而可加深对药物作用及其机制的理解和掌握;护理药理学内容丰富,药物品种繁多,理论课学习中应注意三个不同层面,即掌握、熟悉、了解。①应当掌握护理药理学的基本概念、基本理论,掌握各类药物中典型代表药的体内过程特点、作用与应用、不良反应及其防治、护理用药注意事项;②熟悉药物的分类及各常用药物的药理作用及临床应用特点,比较与典型代表药的主要异同点(注意共性与个性关系,善于归纳、总结);③了解各类相关药物的作用特点;实验实训课应掌握基本操作技能。

第二节 药物效应动力学

药物效应动力学(pharmacodynamics),简称药效学。是研究药物对机体的作用及作用机制的科学。药物作用(drug action)是指药物与机体细胞间的初始作用;药物效应(drug effect)是指继发于药物作用之后所引起机体器官原有功能的变化。两者关系密切,所以常相互通用。

一、药物基本作用

1. 兴奋作用 凡能使机体原有生理、生化功能增强的作用称为兴奋作用。如肾上腺素升高血压,尼可刹米使呼吸频率加快等。

2. 抑制作用 凡能使机体原有生理、生化功能减弱的作用称为抑制作用。如地西泮降低中枢神经兴奋性、西咪替丁减少胃酸分泌等。

二、药物作用的两重性

药物的治疗作用与不良反应即为药物作用的两重性

1. 治疗作用 (therapeutic action) 能够达到治疗或预防疾病目的的药物作用,称为治疗作用。根据治疗作用的效果,可分为:

(1) 对因治疗 (etiological treatment): 用药目的在于消除原发致病因子,彻底治愈疾病者称为对因治疗,或称治本。如抗菌药物对病原体的抑制和杀灭作用。

(2) 对症治疗 (symptomatic treatment): 用药目的在于改善疾病症状,减轻患者痛苦,称为对症治疗,或称治标。如高热时,应用解热镇痛药阿司匹林解除发热给患者带来的痛苦。

一般情况下,对因治疗比对症治疗重要,但对某些严重危及患者生命的症状如休克、哮喘、惊厥、心功能不全、高热及剧痛时,对症治疗比对因治疗更为迫切,故应急则治标,缓则治本,标本兼治。

(3) 补充治疗 (supplementary therapy): 用药目的在于补充体内营养或代谢物质不足。补充治疗既不能祛除原发病灶,也不直接针对症状,与对因治疗和对症治疗均有区别。如维生素 C 用于坏血病的防治。

2. 不良反应 (adverse reaction) 与治疗目的无关、给患者带来不适、痛苦或危害的反应称为不良反应。

(1) 副反应 (side reaction): 药物在治疗剂量时出现的与用药目的无关的作用称为副反应或副作用 (side effect)。它会给患者带来不适,但多是可恢复的功能性变化;产生副反应的原因是药物选择性低,作用所涉及的范围广泛。当其中一种药理效应作为治疗目的时,其他的效应就成了副反应。随着用药目的不同,治疗作用与副反应可相互转化。如阿托品阻断 M 胆碱受体,可同时出现松弛平滑肌和抑制腺体分泌两种效应,当利用其松弛平滑肌、缓解肠痉挛作为治疗目的时,抑制腺体分泌引起的口干就成了副反应;同理,当利用其抑制腺体分泌作用在全麻前给药以减少呼吸道分泌物阻塞呼吸道作为防治目的时,松弛平滑肌引起的肠蠕动减慢、腹胀就成为副反应。因副作用是伴随着药物的治疗作用发生的,是药物固有的作用,一般可以预知并可以设法对抗或减轻。

(2) 毒性反应 (toxic reaction): 药物剂量过大、用药时间过长或机体对药物敏感性过高时产生的危害性反应称为毒性反应。该反应在性质和程度上与副反应不同,对人的危害性较大,可恢复性较差。应该尽量避免发生。用药后立即发生者称为急性毒性,长期使用由蓄积而缓慢发生者称为慢性毒性。

(3) 三致反应: 致突变 (mutagenesis) 致畸 (teratogenesis) 及致癌 (carcinogene-

sis) 称为药物的三致反应, 属于慢性毒性反应的范畴。药物损伤 DNA、干扰 DNA 复制所引起的基因变异或染色体畸变称为致突变; 基因突变发生于胚胎生长细胞可致畸; 药物造成 DNA 或染色体损伤, 使抑癌基因失活或原癌基因激活, 导致正常细胞转化为癌细胞的作用称为致癌。例如反应停 (thalidomide) 曾在西欧广泛用于妇女早期妊娠反应, 后发现用此药的孕妇娩出的婴儿常为“海豹肢”畸形。为保证安全用药, 新药的开发研究常要求开展致畸、致突变、致癌等特殊毒性反应, 用于评价药物的安全性。

(4) 变态反应 (allergic reaction): 指机体受药物刺激后发生的异常免疫反应, 也称过敏反应 (hypersensitive reaction)。药物变态反应的特点: ①见于少数过敏体质患者; ②变态反应的发生与用药剂量无关, 但反应程度与剂量呈正比; ③反应性质与药物原有效应无关, 且不易预知; ④结构相似的药物可有交叉过敏反应。常见表现有发热、皮疹、血管神经性水肿、哮喘及血清病样反应, 最严重的表现是过敏性休克。对易致敏的药物或过敏体质的患者, 用药前应做过敏试验, 阳性反应者禁用。

(5) 后遗效应 (residual effect): 指停药后血药浓度已降至阈浓度以下时残存的药理效应。该效应持续时间长短不一, 依药物而定。例如, 使用巴比妥类药物, 第二天早晨出现“宿醉”现象; 长期应用糖皮质激素, 停药后出现肾上腺皮质功能低下, 数月内难以恢复。

(6) 继发反应 (secondary reaction): 指药物治疗作用所引起的不良后果, 又称治疗矛盾。例如长期服用广谱抗菌药抗感染, 可使肠道正常菌群共生状态遭到破坏, 敏感菌被抑制, 不敏感菌乘机繁殖, 引起新的继发性感染, 如肠道葡萄球菌繁殖, 发生假膜性肠炎。

三、药物的量效关系

在一定剂量范围内, 药物效应的强弱与血药浓度高低呈正比关系, 即随着药物剂量或药物浓度的增加, 药效增强, 这种剂量与效应的关系称量效关系 (dose-response relationship)。通过量效关系的研究, 可定量的分析和阐明药物剂量与效应之间的规律。量效曲线是量效关系最简明的表示方法, 通常以纵坐标表示药物效应, 横坐标表示药物剂量或浓度, 可得量效曲线图, 如 1-1A 图所示。如把剂量转换成对数剂量, 效应转换成最大效应百分率, 量效曲线呈一条左右对称的 S 形曲线 (图 1-1B)。

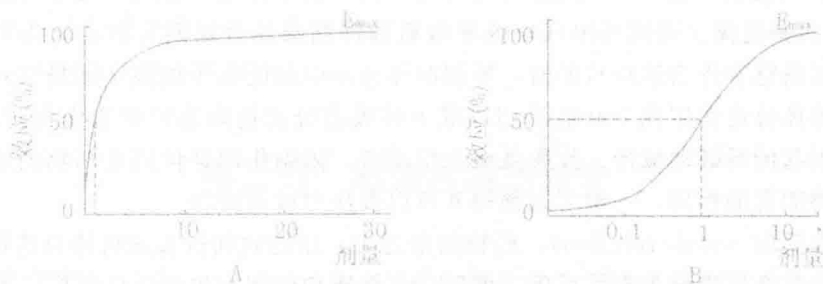


图 1-1 药物的量效关系曲线

根据药物的量效关系, 药物剂量可分以下几种:

1. 最小有效量 (minimal effective dose) 能引起药理效应的最小用药剂量。
2. 极量 (maximal dose) 能引起最大效应而不至于中毒的药物剂量。又称最大治疗量。极量是国家药典规定允许使用的最大剂量, 具有法律效力。超过极量可引起中毒, 因此除特殊需要时, 一般不使用极量, 更不要超过极量。
3. 有效量 (effective dose) 或治疗量 (therapeutic dose) 指大于最小有效量而小于极量, 疗效显著而安全的药物剂量, 也称临床常用量。
4. 最小中毒量 (minimal toxic dose) 指引起机体毒性反应的最小剂量。
5. 安全范围 (margin of safety) 指药物的最小有效量与最小中毒量之间的剂量范围。一般认为, 该范围越大 (两个剂量之间距离越远), 则用药越安全。

四、药物作用机制

药物作用机制是药效学研究的重要内容之一, 是研究药物如何起作用的, 这有助于阐明药物的治疗作用和不良反应的本质。药物种类繁多, 化学结构和理化性质各异, 但其对机体发挥作用, 都是干扰和参与机体内在的各种生理或生化过程的结果, 药物作用机制大致归纳为以下几种:

1. 改变组织细胞周围的理化性质 某些药物主要通过简单的化学反应或物理作用, 改变细胞周围环境的理化性质而发挥药理效应, 如口服碳酸氢钠碱化尿液, 促进巴比妥类等酸性药物的排泄。抗酸药通过中和作用治疗十二指肠溃疡。静脉注射甘露醇造成高渗环境, 可消除脑水肿, 降低颅内压。

2. 参与或干扰细胞代谢过程 各种补充疗法, 补充生命代谢物质以治疗相应缺乏症, 如铁剂治疗缺铁性贫血; 维生素 D 治疗佝偻病等。有些药物可通过其化学结构与正常代谢物质相似, 在体内干扰正常所需物质参与生化代谢过程而起作用, 如氟尿嘧啶与尿嘧啶结构相似而无尿嘧啶的生理作用, 它可掺入恶性肿瘤细胞的 DNA 及 RNA 中, 干扰蛋白质合成而发挥抗癌作用。

3. 影响自体活性物质的分泌与释放 激素、生理递质、自体活性物质如前列腺素、组胺等在维持和调整机体生理功能方面起了重要作用。大剂量碘剂可抑制甲状腺素分泌, 起到抗甲状腺作用。麻黄碱通过促进体内交感神经末梢释放去甲肾上腺素递质而引起升压作用。

4. 影响体内某些酶的活性 新斯的明抑制胆碱酯酶, 用于治疗重症肌无力。阿司匹林抑制体内前列腺素合成酶, 具有解热、镇痛、抗炎抗风湿作用。

5. 影响细胞膜离子通道 局麻药通过抑制钠离子而阻断神经传导, 产生局麻作用; 奎尼丁可阻滞钠通道, 治疗心律失常。硝苯地平阻滞血管平滑肌的钙通道, 可治疗高血压。

6. 影响免疫功能 免疫增强药 (左旋咪唑等) 及免疫抑制药 (环孢菌素等) 分别通过加强和减弱机体免疫功能而产生疗效。

7. 作用于受体 药物通过作用于受体发挥效应是药物作用机制的基本理论之一。

(1) 受体概念: 受体是存在于细胞膜上、细胞质或细胞核中的大分子物质, 能识别并特异性与神经递质、激素、自身活性物质及药物发生结合, 产生特定的生物效应。与受体

特异性结合的物质称为配体 (ligand)。受体均有其相应的内源性配体, 如神经递质、激素等, 药物为外源性配体。配体与受体大分子中的某部位结合, 该部位称为位点 (binding site)。

(2) 受体特性: ①敏感性, 极低浓度的配体与之结合就能产生显著的效应; ②特异性, 一种特定受体只与它的特定配体结合, 产生特异的生物效应; ③饱和性, 受体数目有限, 配体与受体结合表现出最大效应和竞争性抑制现象, 具有饱和性。④可逆性, 配体与受体的结合是可逆的, 配体可从配体-受体复合物中解离出来, 也可被其他特异性配体置换, 解离后可得到原来的配体而非代谢物; ⑤多样性, 同一类型的受体可分布于不同组织细胞, 产生不同效应。

(3) 药物与受体结合产生效应的条件: 拟通过作用于受体产生药理效应的药物, 必须具备两个条件: 一是药物与受体相结合的能力, 即亲和力 (affinity); 二是药物与受体结合后产生效应的能力, 即内在活性 (intrinsic activity), 也称效应力。

(4) 作用于受体的药物分类: 根据药物是否具有内在活性及其大小, 可将与受体结合的药物分成 3 类: ①激动药 (agonist): 指与受体有较强的亲和力, 又有较强内在活性的药物。如肾上腺素。②拮抗药 (antagonist): 指与受体有较强的亲和力, 但缺乏内在活性的药物。如普萘洛尔可与 β 受体结合, 因缺乏内在活性, 却因占据受体而阻断肾上腺素与 β 受体的结合, 呈现拮抗肾上腺素的作用, 使心脏抑制等。③部分激动药 (partial agonist): 指与受体有一定亲和力, 但内在活性较弱的药物。单独使用时, 其与受体结合后只能产生较弱的激动效应, 即使浓度增加, 也不能达到激动药的最大效应。相反, 当与激动药合用时, 因占据受体而能拮抗激动药的部分效应, 即表现为部分阻断作用。如镇痛新可引起较弱的镇痛效应, 但与吗啡合用时, 可对抗后者镇痛效应的发挥。

(5) 受体的调节: 受体虽是生物进化过程中遗传下来的固有蛋白质, 但并非一成不变, 而是经常代谢转换, 处于一种动态平衡之中。在生理、病理或药物等因素影响下, 受体的数目、亲和力和效应力等也会发生相应变化, 这称为受体的调节。主要调节方式有两种: ①向上调节 (up regulation), 指受体的数目增加、亲和力增加或效应增强。受体向上调节后对配体非常敏感, 药物效应增强, 此现象称为受体增敏。例如长期应用 β 受体阻断药, 可使 β 受体向上调节, 突然停药时可出现反跳现象, 这是因为 β 受体数目增多而对体内的递质去甲肾上腺素或肾上腺髓质分泌的肾上腺素产生强烈反应, 从而引起心动过速、心律失常或心肌梗死等现象。②向下调节 (down regulation), 指受体数目减少、亲和力减低或效应减弱。受体向下调节时对配体反应迟钝, 药物效应减弱, 此现象称为受体脱敏。受体脱敏可因多次使用受体激动药引起, 是产生耐受性的原因之一。例如长期服用抗抑郁药的患者, 提高中枢去甲肾上腺素及 5-羟色胺 (5-HT) 浓度, 易导致 β 受体数目和 5-HT 受体数目减少, 一旦突然停药, 会产生抑郁及自杀倾向。

第三节 药物代谢动力学

药物代谢动力学 (pharmacokinetics) 简称药动学, 是研究机体对药物处置的动态变化过程及血药浓度随时间而变化规律的科学。机体对药物的处置包括对药物的吸收、分

布、代谢和排泄等4个步骤,上述4步也称为药物的体内过程。在护理药理学中习惯把药物的吸收、分布和排泄称为药物的转运;把药物的代谢(生物转化)与排泄称为药物的消除。

一、药物的跨膜转运

药物在体内通过各种生物膜的运动称为药物的跨膜转运。其方式主要有被动转运和主动转运,前者是大多数药物的转运方式。

(一) 被动转运

被动转运(passive transport)是药物依赖于细胞膜两侧的浓度差,从浓度高的一侧向浓度低的一侧扩散渗透,当细胞膜两侧药物浓度达到平衡状态时即刻停止的一种转运。其特点是:①不消耗能量;②不需载体,无饱和性;③没有竞争性抑制。药物分子量大小、脂溶性高低、解离度的大小可影响被动转运。分子量小、脂溶性高、未解离型的药物易于通过细胞膜。简单扩散是被动转运的主要形式。

1. 简单扩散 简单扩散又称脂溶扩散。指脂溶性药物可溶于细胞膜的脂质而透过细胞膜,药物的脂溶性越大,扩散越快。大多数药物的转运方式属简单扩散。药物的解离度对简单扩散的影响较大。临床所用药物多数是弱有机酸或弱有机碱,药物在体液中可部分解离。解离型药物极性大,脂溶性小,难以扩散;而非解离型极性小,脂溶性大,容易扩散。弱酸性药物在酸性环境中不易解离,易转运;在碱性环境中易解离,不易转运。而弱碱性药物则相反,在酸性环境中易解离,不易转运;在碱性环境中不易解离,利于转运。

2. 滤过 滤过又称水溶扩散。指直径小于膜孔的水溶性小分子药物,借助细胞膜两侧的流体静压和渗透压差被水携至低压侧的过程。如乙醇、乳酸等水溶性物质, O_2 、 CO_2 等气体分子可通过膜孔滤过扩散。

3. 易化扩散 指一些不溶于脂质而与机体生理代谢有关的物质如葡萄糖、氨基酸、核苷酸等借助细胞膜上的某些特异性蛋白质-通透酶而扩散。一些离子 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 等,可经细胞膜上特定的蛋白质通道由高浓度侧向低浓度侧转运,也属易化扩散的一种。

(二) 主动转运

主动转运(active transport)即逆浓度或电位梯度的转运:药物自低浓度一侧向高浓度一侧的跨膜转运。其特点是:①消耗能量;②需要载体转运,载体对药物有特异的选择性。因此,如果两个药物均由相同的载体转运时,它们之间存在竞争性抑制现象;③转运能力有饱和性。属于主动转运的药物并不多,药物自肾小管的分泌排泄过程多属于主动转运。

二、药物体内过程

(一) 吸收

药物自用药部位进入血液循环的过程称为吸收(absorption)。除动、静脉给药途径无

吸收过程外, 其他各种给药途径如口服、舌下含化、直肠黏膜给药、皮下注射、肌内注射、吸入给药和经皮肤给药均有吸收过程。药物吸收的快慢和多少直接影响药物效应出现的快慢和强弱。

1. 消化道吸收 包括口服、舌下含化、直肠黏膜给药三种给药方式

(1) 口服给药: 口服给药是常用的给药途径, 其特点是简单、经济、安全。口服药物有溶液剂、混悬剂、片剂、胶囊剂、丸剂等多种剂型。药物主要通过被动转运自胃肠黏膜吸收。分子量小的水溶性药物可经滤过吸收; 脂溶性大、非解离型药物易通过简单扩散吸收。胃液 pH 值 0.9~1.5, 弱酸性药物可从胃中吸收, 但因胃黏膜厚, 表面有较厚的黏液膜, 吸收面积小, 且药物在胃内滞留的时间较短, 所以胃内吸收的药量较少。

小肠是主要吸收部位, 小肠黏膜薄, 表面有绒毛, 吸收面积大, 肠蠕动快, 血流量大; 肠腔内 pH 值 4.8~8.2, 对弱酸性及弱碱性药物均易吸收。

很多因素会影响药物在消化道吸收: ①药物的崩解度: 固体药物只有迅速崩解, 释放出有效成分并溶于胃肠液中, 才容易吸收; ②胃肠液 pH 值: pH 值高低决定胃肠道非解离型药物分子的多少, 改变胃肠液 pH 值, 可影响药物吸收的速度及数量; ③胃排空速度: 加速胃排空可使药物较快地进入小肠, 加速药物吸收; 反之, 吸收减慢; ④食物: 主要影响药物的吸收速度。

口服药物在胃肠黏膜吸收后, 首先经门静脉进入肝脏, 当通过肠黏膜及肝脏时部分药物被代谢灭活, 使进入体循环的有效药量减少, 效应降低, 这种现象称首过消除 (first pass elimination)。首过消除现象明显的药物有硝酸甘油、异丙肾上腺素、利多卡因等, 这些药物一般不宜口服。

(2) 舌下及直肠黏膜吸收: 少数药物可经舌下含化、直肠灌药或栓剂给药, 可分别通过舌下静脉丛和直肠下部黏膜下静脉丛吸收入血液。虽然吸收面积小, 但血液供应丰富, 吸收也较迅速, 并可避免首过消除。如硝酸甘油可舌下给药控制心绞痛急性发作。对少数有刺激性的药物或不能口服药物的患者, 可直肠给药, 尤其适合小儿、老人患者给药。

2. 皮下及肌内注射吸收 皮下注射及肌内注射时, 药物首先沿结缔组织扩散, 再经毛细血管和淋巴管吸收进入血液循环。药物的吸收速率与注射部位的血流量和药物的剂型有关。肌肉组织血流量明显多于皮下组织, 故肌内注射比皮下注射吸收快。水溶液吸收迅速, 油剂、混悬剂或植入片可在注射局部形成小型储库, 吸收慢, 作用持久。休克患者因微循环障碍、外周血流量少而缓慢, 多次注射不但不会立即产生效应, 还会在病情好转后, 因循环速度加快, 吸收过量而中毒。故危急重症患者在抢救治疗时静脉给药疗效才好。

3. 呼吸道吸收 药物直接由肺部吸收进入血液循环。肺部具有肺泡表面积大且血流丰富的特点, 其吸收极迅速, 适用于挥发性药物和气体药物。一些固体和液体药物的气雾颗粒较小, 亦可通过吸入给药方式到达血液循环, 产生全身作用。

4. 经皮肤吸收 完整的皮肤吸收能力较差, 但脂溶性药物可缓慢通透, 在局部发挥治疗作用。如果在制剂中加入促皮吸收剂如氮酮制成贴片剂, 可使吸收能力加强。如硝苯地平贴片剂可产生持久的疗效, 用于预防心绞痛发作。硝酸甘油脂溶性高, 经皮肤易吸收, 可制成缓释贴片剂预防心绞痛发作, 每日贴一次即可。

一般而言, 吸收速度快慢排序依次为吸入>(快于)舌下含化>直肠黏膜>肌内注射

>皮下注射>口服>经皮给药;吸收程度是舌下含化、肌肉注射、吸入、皮下注射和直肠黏膜吸收较完全,口服给药次之。

(二) 分布

药物从血液循环通过多种生理屏障转运到各组织器官的过程称为分布(distribution)。多数药物在体内的分布是不均匀的,存在明显的选择性,其影响因素如下:

1. 药物与血浆蛋白结合 吸收入血的药物可与血浆蛋白呈可逆性结合。与血浆蛋白结合的药物称结合型药物,未结合的称为游离型药物,结合型药物与游离型药物处于动态平衡之中。当血液游离型药物减少时,结合型药物即与血浆蛋白分开成为游离型药物。结合型药物分子体积大,不易跨膜转运,暂时失去药理活性,也不被代谢或排泄,是药物在血液中的储存形式。游离型药物分子小,易转运到作用部位产生药理效应,所以游离型药物与药理作用强度密切相关。

药物与血浆蛋白结合特异性低,而血浆蛋白结合位点有限,同时应用两种血浆蛋白结合率都很高的药物时,可能竞争同一蛋白结合位点而发生置换现象。被置换出来的游离型药物比例加大,效应增强或毒性增大。如抗凝血药华法林及解热镇痛药保泰松的血浆蛋白结合率分别为99%与98%,如果两药同时使用,前者若被后者置换下来1%,则游离型的华法林明显增多,导致抗凝作用增强,甚至引起自发性出血。

2. 体液 pH 在生理情况下,细胞外液 pH 为 7.4,细胞内液 pH 为 7.0。弱酸性药物在细胞外液的解离型增多,不易从细胞外液分布到细胞内液;相反,弱碱性药物在细胞外液解离型少,易分布到细胞内液。通过改变血液 pH 值,可改变药物分布的方向。如抢救巴比妥类弱酸性药物中毒,可用碳酸氢钠碱化血液和尿液,不但促使巴比妥类由脑细胞向血液转移,也可使肾小管重吸收减少,加速药物自尿液排出。

3. 器官血流量 人体组织器官的血流量以肝最多,肾、脑、心次之,而肌肉、皮肤、脂肪和大多数内脏组织血液灌注量较低。药物吸收后,往往在血流量大的器官组织迅速达到较高浓度。脂肪组织的血流量虽少,但其面积大,是脂溶性药物的巨大储库。如静脉注射脂溶性很高的硫喷妥钠,首先分布于富含类脂质且血流量较高的脑组织,呈现麻醉作用。但脂肪组织的数量远多于脑组织,摄取硫喷妥钠的能力很强,故药物可迅速自脑向脂肪组织转移,麻醉作用很快消失,这种现象,称为药物的再分布(redistribution)。

4. 组织亲和力 药物对某些组织有特殊的亲和力,使药物在该组织浓度明显高于其他组织。如碘主要集中于甲状腺;钙沉积于骨骼;汞、砷、锑等重金属和类金属在肝、肾中分布较多;氯喹在肝组织中的浓度高于血浆 700 倍。

5. 体内屏障 药物在血液与器官组织之间转运时所受到的阻碍称为屏障。影响药物分布的生理屏障有多种,其中有重要意义的是血-脑脊液屏障和胎盘屏障。

(1) 血-脑脊液屏障(blood-brain barrier):该屏障在生理情况下有利于维持中枢神经系统内环境的相对稳定。分子量较大、极性较大、脂溶性较小、血浆蛋白结合率较高的药物不易透过此屏障;反之,则较易通过。脑膜有炎症时,该屏障通透性增加,原来不易分布到脑组织的药物(例如青霉素)此时可穿透该屏障,在脑脊液中达到有效治疗浓度。血-脑脊液屏障有重要临床意义:药物只有通过血-脑脊液屏障进入脑组织,才能对中枢神经系统产生作用。

(2) 胎盘屏障 (placenta barrier): 是胎盘绒毛与子宫血窦间的屏障, 其通透性与一般毛细血管无显著差别。应注意的是几乎所有药物都能穿透胎盘屏障进入胚胎循环, 故孕妇用药应谨慎, 禁用对胎儿发育有影响的药物。

(三) 代谢 (生物转化)

药物在体内发生的化学变化称为生物转化 (biotransformation), 又称代谢 (metabolism)。大多数药物的代谢主要在肝脏, 少数药物也可在其他组织被相关的酶代谢。

1. 转化方式 药物生物转化一般分两步进行: 第一步为氧化、还原或水解, 第二步为结合。第一步反应使多数药物灭活, 而少数药物则被活化。第二步可与体内的葡萄糖醛酸、硫酸、乙酰基、甲基等结合, 结合后的药物活性降低或被灭活, 或使极性加大、水溶性增强, 易于经肾排泄。各种药物经过几步反应完成生物转化各不相同, 有的只经一步转化, 有的经多步转化, 生成多个代谢产物, 亦有一些药物不经转化即以原形经肾排出。

药物经生物转化后其药理活性可有 4 种改变:

(1) 多数有活性的药物经代谢后转为无活性的代谢产物, 称灭活。

(2) 一些无活性或活性较低的药物经代谢后成为有活性或活性强的产物, 称活化。如可的松经肝代谢后转变为具有药理活性的氢化可的松。

(3) 有些药物在代谢过程中, 其中间代谢产物的药理活性与母药相当。

(4) 有些无毒或毒性小的药物经代谢后成为毒性代谢物, 如异烟肼的乙酰化代谢产物对肝有较大的毒性。

2. 转化酶系 对药物进行生物转化的酶称为药物代谢酶, 简称药酶。分微粒体酶和非微粒体酶两类。

(1) 微粒体酶: 是促进药物生物转化的主要酶系统, 存在于肝细胞内质网上, 又称肝药酶。其中主要的混合功能氧化酶系是细胞色素 P-450, 因其吸收光谱主峰在 450 nm 处而命名。该酶系的特异性不高, 对许多脂溶性药物呈现氧化还原作用。目前研究发现, 细胞色素 P-450 具有多态性及立体结构特异性, 这是不同群体之间在药物代谢方面存在差异的原因之一。

(2) 非微粒体酶: 指存在于血浆、细胞浆和线粒体中的多种酶系。主要有单胺氧化酶、黄嘌呤氧化酶、醇和醛脱氢酶、胆碱酯酶、乙酰转移酶、以及谷胱甘肽-S-转移酶等。它们对水溶性较大、脂溶性较小的药物及结构与体内正常代谢物相类似的物质进行生物转化。

肝药酶活性和含量不稳定, 且个体差异大, 易受生理、病理及药物等多种因素的影响。一些药物可使肝药酶活性增强、合成加速或使肝药酶活性降低、合成减少, 前者称药酶诱导, 后者称药酶抑制。凡能产生药酶诱导作用的药物称为药酶诱导剂 (如苯巴比妥、利福平等), 可加速药物自身和其他药物的代谢。药酶诱导作用可解释连续用药产生耐受性、交叉耐受性、停药敏化现象、药物相互作用、遗传差异、个体差异等。如苯巴比妥的药酶诱导作用很强, 连续用药能加速自身的代谢, 久用容易产生耐受性 (表 1-1)。凡能产生药酶抑制作用的药物称药酶抑制剂 (如氯霉素、对氨基水杨酸、异烟肼等), 能减慢其他药物的代谢, 使血药浓度升高、药效增强, 甚至引起毒性反应 (表 1-2)。

表 1-1 药酶诱导剂及合用后效应降低的药物

药酶诱导剂	合用后效应降低的药物
苯巴比妥	氢化可的松、氨茶碱、地高辛、口服避孕药、氯丙嗪、多西环素
利福平	口服避孕药、华法林、甲磺丁脲
乙醇	氨茶碱、甲磺丁脲、华法林、苯巴比妥、苯妥英钠
保泰松	可的松、氨基比林
水合氯醛	双香豆素

表 1-2 药酶抑制剂及合用后效应增强的药物

药酶抑制剂	合用后效应增强的药物
氯霉素	苯妥英钠、甲磺丁脲、香豆素类
西咪替丁	普萘洛尔、口服抗凝血药
甲硝唑	华法林
红霉素、环丙沙星	氨茶碱
异烟肼、对氨基水杨酸	苯妥英钠

(四) 排泄

药物以原形或代谢产物方式经不同途径排出体外的过程称排泄 (excretion)。多数药物主要由肾排泄, 挥发性药物可从呼吸道排出, 亦有些药物可经胆道、肠道、乳腺、汗腺等排泄。

1. 肾排泄 肾是药物排泄最主要的器官。药物及其代谢产物经肾排泄是肾小球滤过、肾小管分泌及肾小管重吸收的综合结果。肾小球毛细血管膜孔较大, 血流丰富, 滤过压较高, 通透性较大, 除了与血浆蛋白结合的结合型药物外, 游离型药物及其代谢产物均可滤过。肾小管尚有主动分泌功能参与肾排泄。自肾小管分泌的药物分别由弱酸性或弱碱性载体转运系统完成, 即弱酸性载体转运弱酸性药物, 弱碱性载体转运弱碱性药物。因其选择性低, 若同时使用两种以上弱酸性药物或弱碱性药物, 则它们需要分别通过同一弱酸性载体或弱碱性载体主动转运, 同类药物间彼此会产生竞争性抑制, 被抑制的药物排泄减少, 血药浓度升高, 作用时间延长, 效应增强或出现毒性反应。

药物自肾小球滤过进入肾小管后, 可有不同程度的重吸收, 脂溶性药物重吸收多, 排泄速度慢; 水溶性药物重吸收少, 易从尿中排出, 排泄速度快。

尿量和尿液 pH 值的改变可影响药物排泄。增加尿量可降低尿液中药物浓度, 减少药物重吸收。肾小管重吸收主要按简单扩散进行, 故弱酸性或弱碱性药物排泄的多少, 直接与尿液的 pH 值相关。尿液偏酸性时, 弱碱性药物解离型多, 脂溶性低, 重吸收少, 排泄多, 而弱酸性药物则相反。临床可利用改变尿液 pH 值的方法, 加速药物的排泄以治疗药物中毒。如弱酸性药物苯巴比妥中毒时, 可碱化尿液以促进药物排泄。

2. 胆汁排泄 许多药物及其代谢物可经胆汁排泄进入十二指肠, 其中一些药物在肠道可被肠黏膜细胞吸收, 随门静脉血液又返回肝脏, 形成肝肠循环 (hepato-enteral circulation)。具有肝肠循环现象的药物, 其血药浓度下降减慢, 作用时间延长。如抗菌药利福