

高等医药院校教材
供护理专业用

护理药理学

□ 主 编 蒋志文
□ 副主编 徐淑秀

 人民卫生出版社

高等医药院校教材

供护理专业用

护理药理学

主 编 蒋志文

副主编 徐淑秀

编 者 (以姓氏笔画为序)

吴华璞 祝晓光

徐淑秀 蒋志文

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

护理药理学/蒋志文主编. --北京:人民卫生出版社,
2004. 10

ISBN 7-117-06413-7

I. 护… II. 蒋… III. 护理学-药理学-医学院
校-教材 IV. R96

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 091278 号

护 理 药 理 学

主 编: 蒋 志 文

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

印 刷: 原创阳光印业有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 24

字 数: 526 千字

版 次: 2004 年 9 月第 1 版 2004 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-06413-7/R·6414

定 价: 38.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

前 言

近年来,护理学的飞速发展急需药理学与之相适应,而现有的护理药理学的书籍虽然在形式上建立了护理学与药理学的联系,但在内容上却豁然分割,让读者多有云遮雾罩之感。曾有试图将国外护理程序引入国内药物治疗者,然国情不一,习俗各自,又让人读来颇感晦涩。为此,我们组织力量,利用两年时间编写了这本《护理药理学》,期望该书能对护理本、专科药理教学和从事药物治疗的护理工作者有所裨益。

药物治疗护理的终目的是最大限度地提高疗效,而将药物治疗所给病人带来的痛苦降到最低。因此,以药物疗效评价为中心的药物不良反应的防范与处理自然就构成了本书的重点。因此,本书在编写上摒弃了对复杂的药物作用机制的陈述,减免了对深奥的药动学知识的着墨。这样做不仅是为了篇幅限约,更多的则是出自试图在护理学和药理学之间找出一个较为合适的融合点的设想。有志于药动学参数检测护理和药理作用机制研究的护理工作者可参阅其他有关专著。

我国已加入 WTO,大量的国外新药正在不断地涌入。对此我们不能熟视无睹。因此,在本书的编写上我们不再拘泥于国内常用药物的限制,而是尽快尽全地将国外新的药物、新的用法介绍给国人,以防国人在面对铺天盖地的外药涌入时茫然无措。此外,考虑到护理专业的特殊性,我们没有采用国内通用的章节编写方式,而是将中枢神经系统、传出神经系统、心血管系统、抗寄生虫用药和激素药理各作一章,把解热镇痛药和组胺、抗组胺药合作为自身活性物质药物章,另外增加了解毒药和预防接种两章。编写中我们力求做到全而不繁,重点突出。

因为是初编,就有可能拮轻为重、执偏盖全,但作者更有完善其志的挚望,聆听斧正的期盼,恳请广大读者不吝指正。该书在编排、校对过程中得到蒋玉敏、刘浩、童旭辉等同志的帮助,在此表示衷心的感谢。

希望广大师生在使用本书过程中,提出宝贵意见。

蒋志文 徐淑秀

2003 年 10 月 20 日

目 录

第一章 护理药理学总论.....	(1)
第一节 绪言.....	(1)
第二节 给药.....	(2)
第三节 药物动力学.....	(5)
第四节 药物治疗和护理	(10)
第二章 小儿临床用药	(15)
第三章 老年人临床用药	(24)
第四章 妊娠期及哺乳期合理用药	(33)
第五章 传出神经系统药理	(42)
第一节 概论	(42)
第二节 胆碱受体激动剂和胆碱酯酶抑制药	(49)
第三节 抗胆碱药	(56)
第四节 拟肾上腺素药	(64)
第五节 抗肾上腺素药	(71)
第六节 局部麻醉药	(77)
第六章 中枢神经药理	(81)
第一节 全身麻醉药	(81)
第二节 镇静催眠药	(87)
第三节 抗癫痫药和抗惊厥药	(92)
第四节 抗帕金森病药	(97)
第五节 抗精神失常药.....	(101)
第六节 镇痛药.....	(109)
第七节 中枢兴奋药.....	(115)
第七章 抗自体活性物质药.....	(120)
第一节 解热镇痛抗炎药.....	(120)
第二节 组胺和抗组胺药.....	(126)

第八章 心血管药理	(130)
第一节 抗心律失常药	(130)
第二节 抗慢性心功能不全药	(138)
第三节 抗心绞痛药	(147)
第四节 抗高血压药	(150)
第九章 血液系统药理	(161)
第一节 作用于血液系统和造血系统药物	(161)
第二节 调血脂药与抗动脉硬化药	(175)
第十章 利尿药与脱水药	(180)
第十一章 呼吸系统用药	(188)
第一节 止咳药	(188)
第二节 祛痰药	(189)
第三节 平喘药	(190)
第十二章 作用于消化系统药物	(200)
第一节 抗消化性溃疡药	(200)
第二节 治疗胃—食管反流药	(202)
第三节 消化功能调节药	(204)
第十三章 激素药理	(210)
第一节 肾上腺皮质激素类药物	(210)
第二节 糖尿病治疗用药	(218)
第三节 甲状腺激素及抗甲状腺药	(227)
第四节 性激素类药与避孕药	(231)
第十四章 抗菌药物	(238)
第一节 概论	(238)
第二节 β -内酰胺类抗生素	(240)
第三节 大环内酯类、肽类和林可霉素类	(248)
第四节 氨基苷类抗生素	(249)
第五节 氯霉素类和四环素类	(252)
第六节 多粘菌素和利福霉素	(254)
第七节 人工合成的抗菌药	(262)
第八节 抗结核药和抗麻风药	(266)
第九节 抗真菌药	(270)
第十五章 抗病毒药	(276)

第十六章 消毒防腐药.....	(287)
第十七章 抗寄生虫药.....	(289)
第一节 抗疟药和抗弓形体药.....	(289)
第二节 抗血吸虫病药和抗丝虫病药.....	(295)
第三节 抗蠕虫药.....	(297)
第十八章 子宫平滑肌兴奋药.....	(300)
第十九章 解毒药.....	(303)
第二十章 抗肿瘤药.....	(308)
第二十一章 影响免疫功能的药物.....	(332)
第二十二章 疫苗、类毒素和其他生物制品	(343)
中文索引.....	(355)
英文索引.....	(366)
参考文献.....	(376)

第一章 护理药理学总论

第一节 绪 言

一、药理学和护理药理学

药理学(pharmacology)是研究药物与机体相互作用现象及其机制的一门科学,其主要有**药效动力学**(简称药动学 pharmacodynamics)和**药代动力学**(简称药动学 pharmacokinetics)两大部分组成。前者以药物对机体的作用及机制为对象,后者则以机体对药物的处置过程为目标。二者的总目的是探讨药物效应和血药浓度的内在规律,为临床合理用药提供理论根据。

护理药理学(pharmacology in nursing)是从药理学中分化出来的一个新的分支,她在研究药物机体相互作用现象的同时,渗入了护理工作,在监测评价这些作用中的作用和地位,强调了在实施药效评价时的科学化、目标化护理。其目的是利用药理学的知识来指导、组织、实施药物治疗护理,以充分发挥药物的治疗作用,最大限度地防止、降低药物不良反应,避免和杜绝药源性疾病和用药事故的发生以及确保临床安全有效用药。

二、药物及药品管理

1. **药物(drug)** 药物是指具有防病、治病活性成分的化学物质,其可来源于:

植物:如从毛地黄叶提取的毛地黄苷,由洋金花,莨菪中提取的阿托品等。

动物:如从猪、牛胰腺提取的胰岛素,从人体血浆获取的多种治疗血清、免疫球蛋白等。

细菌:如从细菌培养液中提取的抗生素(包括抗癌、抗菌抗生素)等。

基因工程:该方法是利用基因重组技术,将宿主带有指导合成蛋白质信息的 DNA 整合到细菌 DNA 中,让细菌合成人体所需要的蛋白质。利用这种方法可大量合成一些药物如:胰岛素、生长激素、干扰素或红细胞生成素等。

2. **药物管理** 《中华人民共和国药品管理法》规定:凡从事药品生产、经营的单位和个人必须持有卫生行政部门核发的《药品生产企业许可证》、《药品经营企业许可证》。从事试剂生产的医疗部门必须持有《药剂许可证》,任何无证生产和经营药物的单位和个人均将受到法律严惩。

(1)**基本药物(essential drugs)**:基本药物是指国家为规范药品生产供应及临床使用,由权威机构筛选认定疗效确切、毒副反应清楚,价格低廉而又适合我国国情的药品。我国

国家食品药品监督管理局于1998年公布的“国家基本药物”包括26大类共740个品种,医护人员必须对其有所了解,以供掌握。

(2) **非处方药**:非处方药是指不需执业医师或职业助理医师的处方,消费者可自行判断、购买、使用的药物。我国第一批非处方药由国家食品药品监督管理局于1999年7月份公布,共有西药品种165个,中药品种160个,这些药物均是按照应用安全、质量稳定、疗效确切、使用方便这四大原则,经严格遴选而确定的。对于那些副作用相对明显而又划为非处方药的部分药品的使用范围、应用时间、疗程作了规定,并提醒患者“如症状未缓解或消失应向医师咨询”。

(3) **特殊药品及“限复方制剂性成分”**:特殊药品是指那些对人体有毒,能致癌、致畸、致突变的毒性药品和麻醉药品,该类药品必须按照国家有关规定,严格控制发放和使用。

限复方制剂性成分是指上述特殊药品在用量低于法定剂量时可用作一些复方制剂的组分,如用于复方止咳剂中的可待因。

(4) **限于医院内应用的药物**:限于医院内应用的药物有三种:

1) 其药理学特征或出自于公共卫生的需要而被定为限制在医院内使用的药物,如:麻醉药、抗癌药、血制品等。

2) 一些尚处在临床实验中的新药。这类药物的应用仅限于国家卫生部的临床药理研究机构、医院,专业,并由被授权的开方者开方。药房在发药时需核准开方者是否是被授权的开方者,处方的日期是否位于规定的实验期内,一俟规定的时间结束,该类处方即失去效用。

3) 医院根据中国药典要求制备的制剂。

第二节 给 药

一、药物制剂

药物制剂(preparation of drug)即药物剂型,指为满足医疗需要将药物加工制作而成的各种制品。制剂成分一般有两种:

纯药:即制剂中具有药理活性的药物成分。

赋形剂:即制剂中不具有药理活性的成分。赋形剂的用途在于扩充药物的容积和将药物制成方便应用、储存的各种形式,如等渗氯化钠用于作注射剂,淀粉用于压制药片等,常用药物剂型包括:

(一) 液体剂

1. **口服液体** 除可供口服的安瓿剂外,这种液体剂多为多次剂量制剂,即患者服用时需借助药匙或随药配置的量杯计量服用,其缺点是计量不准确。

(1) **糖浆(syrup)**:一种近饱和蔗糖浓度溶液,如远志糖浆,急支糖浆等,该制剂保管性能较差,须将盛器加盖,置于阴凉处。

(2) **饮剂(potions)**:一种含有一种或数种药物的溶液或糖溶液,保管性能极差。

(3) **合剂(mixture)**:一种含有可溶性或不溶性药物粉末的透明或混悬溶液,多以水为溶液,如复方甘草合剂等。

(4)其他:乳剂(emulsion);浸膏(liquid extract),凝胶剂(gel)等。

2. 注射用注射液 注射液(injection)、混悬剂(suspension)、大溶液剂(solution)。

(二) 固体剂

该类制剂通常有统一的规格,计量准确,易于保存。

1. 片剂(tablets) 有一种或数种药物加赋形剂压制而成,新剂型尚包括:多层片、缓释片、泡腾片、分割片等。

片剂又可分为裸片或非裸片,前者为无外衣的裸体药片,如阿司匹林。非裸片包括为保护药物活性不为胃酸破坏的肠溶片,为屏蔽药物不良气味的糖衣片和控制药物崩解释放的缓释片、控释片等。

2. 胶囊剂(capsules) 由药物充填于中空的胶囊而成。

3. 膜剂(film)或薄片剂(lamellae) 有将药物均匀地分散或溶解在聚合物中制成的单片型、用两层聚合物膜片将药物药膜夹在中间的夹心型和用多层药膜叠合而成的多片型。

4. 丸剂(pills) 由药物与赋形剂制成的球型体。

5. 颗粒剂(granules) 呈不规则的颗粒状,水溶后服用。

6. 散剂(powder) 由一种或数种药物的干燥粉末混合而成。

7. 栓剂(suppositorium) 用于人体不同腔道的固体制剂,溶点与体温接近,置入后可溶化或软化。

8. 其他 膏剂(ointment)、糊剂(paste)、海绵剂(sponge)等。

二、给药途径

(一) 经口(per os, po)给药

药物经口服用后可经过胃肠粘膜吸收而作用于全身,口服不易吸收的药物可在胃肠局部发挥作用,如新霉素的胃肠消毒,不溶性铝盐的局部收敛作用等。口服给药的主要吸收部位在小肠,多数药物在胃部吸收很少,且易被胃酸所破坏。经肠吸收的药物在经门静脉入肝脏时,被肝脏的药物代谢酶部分代谢而致实际进入血液循环的药量减少,此即肝脏对药物的首过消除(first pass elimination)效应。

口服给药安全方便而最常用,但需注意:

1. 病人昏迷不醒,不能咽下,呕吐或患有胃肠疾患不能吸收者,不宜口服给药。
2. 需要发挥全身作用,但易被消化道破坏或不宜吸收的药物不能口服。
3. 首过消除效应大的药物,吸收后达不到有效浓度的药物不宜口服。
4. 对胃部有刺激或易被胃酸破坏的药物必须口服时应选用其肠溶片或肠溶胶囊制剂。
5. 有些药物不宜在进食时服用,如饮料、乳制品可减少四环素和铁盐的吸收。
6. 药物之间的相互作用可影响到药物的吸收,如抗酸药及胃粘膜保护药,考来烯胺和其他药物的服用之间至少要间隔 1~2h 等。

(二) 经舌或舌下给药(per lingua 或 sublingua)

该方法吸收较快,且不存在首过消除效应,作用迅速,但仅限用于在口腔短暂停留即可吸收的药物,如舌下给硝酸酯类用于防治心绞痛等。

(三) 肠内给药(enteral administration)

肠内营养法,用于不能进食而又胃肠功能正常的患者,该方法借助于一个由泵连接的管道系统构成,用时需注意防止细菌污染。

(四) 直肠(per rectal)

该给药方法的吸收部位在直肠或结肠粘膜,或不被吸收仅发挥局部作用。直肠给药吸收通常不规则。

(五) 肠外给药(parenteral)

1. 皮下注射(sub cutane, sc) 将药物注入到皮下结缔组织内,药物经皮下的毛细血管和淋巴管吸收。注射部位可选择肩部,上臂后侧,腹部及大腿外侧,注射时可引起一定的疼痛和刺激,只适用于少量液体的给药。

2. 肌肉注射(intra muscle, im) 横纹肌血管丰富,吸收较皮下快,且对疼痛不敏感。注射部位多选择臀部外 1/4 相限,注射量一般较皮下注射量大(1~2ml,可用至 10ml),油剂、混悬剂和一些含有局麻药的注射剂,通常采用此种方法。

3. 静脉注射(intra venous, iv) 静脉注射液体量可较大,其奏效快,是急救的常用方法,但危险性大,操作难度高。

当静脉注射药量足够大时可采用静脉滴注。

4. 其他肠外给药方法还包括 动脉注射、蛛网膜下腔或鞘内注射、心内注射、胸腔注射、皮内注射、关节腔注射等。

肠外给药注意事项:

(1) 无菌:药品本身包括其溶剂必须无菌,给药时必须严格无菌操作。用于淋洗创口、浸渍敷料、冲洗窦道的注射用水、等渗氯化钠等,一经打开,即不再无菌。

(2) 无致热原:当所有注射液体量大于 15ml 时,必须确保无致热原存在。

(3) 无痛:一般要求给药时无痛,部分药品给药时可能引起疼痛,但一旦出现异常疼痛,必须立即停止给药。

(4) 中性:液体 pH 值要求中性,部分药品如呋塞米、奥美拉唑、二氮嗪、依诺昔酮、更昔洛韦及抗癌药等 pH 值很高,给药时必须以生理液稀释,但须注意稀释时可能存在的配伍禁忌。

(5) 等渗:除甘露醇外,一般要求与血浆等渗,有些高渗液体(如高渗葡萄糖)因其入血即被血液稀释和被代谢,一般容量不大引起刺激反应,但所需容积过大时,亦需静脉滴注。

(6) 澄清透明,混悬剂、乳剂必须分布均匀。混悬剂、乳剂以及不能与血液混合的药物均不可静注或静滴。

(7) 肌注用注射液不可用于抗凝血治疗患者,含有局麻药的制剂如普鲁卡因青霉素不可用于对局麻药过敏患者和小于 30 个月的幼儿。

(8) 静注时需注意防止药液外漏,特别是刺激较大的抗癌药,一经外漏可引起剧烈疼痛或局部坏死,须注意防护。

(六) 局部给药

1. 眼部给药 常用制剂为眼药水、眼膏等,对于眼药的要求是无菌、等渗,无痛、中性,一般眼药的有效期为 15 天。眼部给药多是局部性的,但有时亦可因吸收而致全身性反应,多见于药物滥用时。

2. **阴道给药** 常用制剂是栓剂和妇科药片,前者可直接置入,后者需溶解后用之。阴道粘膜对药物吸收甚少,多数发挥局部作用。

3. **支气管给药** 制剂多为气体或气雾剂,可经支气管粘膜快速吸收,多用于治疗哮喘。

4. **经皮给药** 表皮通透性较差,药物吸收少。透皮剂是一种新型剂型,其由两部分组成:一部分是活性药物储库,一部分是通透膜,该制剂直接贴在皮肤上,通过膜控制着药物释放,如雌激素、硝酸甘油和东莨菪碱等。

第三节 药物动力学

一、药效动力学

药效动力学(pharmacodynamics)的研究对象是药物对机体的作用、作用机制、量效关系及其有关影响因素。

(一) 药物用于临床治疗的目的

1. **针对致病的原因** 即**对因治疗(etiological therapy)**,如抗生素用于治疗细菌感染性疾病。

2. **针对疾病的症状** 即**对症治疗(symptomatic therapy)**,如为解救糖尿病昏迷的输液治疗;为纠正内分泌器官功能不足的激素替代疗法等。

(二) 药物在用于临床治疗中的效果

1. **治疗作用(therapeutic effect)** 这是一种与治疗目的相吻合的药物作用。

2. **不良反应(undesirable effect)** 这是一类与治疗目的完全无关,给病人带来不适、痛苦,甚至严重不良后果的药物作用,这些反应包括:

副作用(side reaction) 这种反应由药物本身的性质所决定,在治疗剂量时即可产生,且是不可避免的,如抗组胺药引起的镇定。

后遗效应(after effect) 该反应亦由药物本身的性质所决定,所不同者,该反应发生在停药并血药浓度降至有效浓度以下时。如服用苯巴比妥钠后次晨出现的宿醉;长期应用肾上腺皮质激素停药后肾上腺皮质功能的低下等。

停药反应(withdrawal effect) 表现为长期应用某药,停药后原有症状加剧。如长期应用普洛泰尔的患者在突然停药时可诱发血压骤升、心绞痛发作。

毒性反应(toxic reaction) 包括急性中毒和慢性中毒,急性中毒需要即刻救助,如洋地黄毒苷中毒;慢性中毒多不需要即刻救助,但纠正其药物的错用则是一个艰巨的过程。

(三) 量效关系(dose-effect relationship)

剂量(dose)即药物用量。根据剂量大小与药物效应的关系,可将剂量分为**无效量**、**最小有效量(阈剂量)**、**常用量**、**极量**、**中毒量**、**致死量**。常用量又称**治疗量**,是指达到良好疗效且较安全的剂量。极量是指可达到最佳治疗效果而又未引起中毒的剂量。对于毒性较大药物的极量,国家药典均有明确规定,超过极量而产生毒性作用,医生应负法律责任。临床上严格禁忌使用中毒量和致死量。最小有效量与极量之间的距离称**用药的安全范围**,标示着一个用药的安全度。

一般所说的剂量是指成人一次应用的平均量,通常的计算方法是按每 24h 每公斤体重计算。60 岁以上老人一般用成人剂量的 3/4,小儿剂量计算方法见第二章小儿临床用药。

(四) 药物的作用机制

药物对机体作用的表现形式有两种:

1. 提高器官组织的生理生化功能,此即兴奋作用(excitation)。如肾上腺素能增强心肌收缩,加快心率等。

2. 降低组织的生理生化功能,此即抑制作用(inhibition);如苯巴比妥的镇静催眠作用。

所有这些作用产生均源于药物与其靶部位的相互作用,这些靶部位或位于细胞膜上,或位于细胞内或位于组织系统内,药物的作用机制可分为:

(1)干扰细胞膜上离子通道:如局麻药抑制钠通道,阻断神经传导而发挥局麻作用;钙拮抗剂阻断心肌上的钙通道,发挥抗心律失常作用。

(2)激活或抑制酶系统:如新斯的明抑制胆碱酯酶而产生烟碱样作用;氨力农通过抑制磷酸二酯酶而升高 cAMP。

(3)直接作用于核糖核酸:如博来霉素能破坏 DNA,破坏肿瘤细胞 DNA 的复制;阿霉素直接进入肿瘤细胞的 DNA 核碱之间,破坏 RNA 的转录等。

(4)作用于细胞膜上的载体分子,影响离子的交换和转运:氢氯噻嗪抑制肾皮质髓襻升支 Na^+ 及 Cl^- 的重吸收而发挥利尿作用等。

(5)作用于一些化学性靶物质:如一些金属离子(Fe^{2+} 、 Al^{3+})螯合剂、表面活性剂、和用于中和胃酸的碳酸氢钠,吸附肠道未吸收毒物的活性炭等。

(6)作用于受体:受体是一种位于细胞膜或细胞内的生物大分子,其可能是蛋白质,也可能是糖蛋白,或者是糖蛋白上的糖链。它能同体内神经递质及其他内源性物质或药物结合而产生一系列生理生化反应。根据药物与受体结合后所产生的效应可将药物分成:

激动剂(agonist) 这是一种能同受体结合并能激动受体的药物。

拮抗剂(antagonist) 这是一种能同受体结合但不能激动受体,且因其对受体的占领阻止了其他激动剂与受体的结合,从而对受体产生阻断作用的药物。

激动剂和拮抗剂的共同特点是均具有与受体的结合能力—亲和力(affinity),所不同的是前者具有激动受体的内在活性(intrinsic activity),故而对受体产生激动作用(agonism),后者则无,故而产生拮抗作用(antagonism)。如去甲肾上腺素能激动血管平滑肌的 α 受体引起血压升高,哌唑嗪则阻断该受体而产生降压作用等。

部分激动剂(partial agonist) 这种药物也具有与受体的亲和力,而仅有较弱的内在活性。因此,当其单独应用时能对受体能产生较弱的激动作用,然而同完全性激动剂合用时,因其阻断了完全性激动剂同受体的结合而表现为拮抗作用。

二、药代动力学

药代动力学是研究机体对药物处置的动态过程的一门科学。机体对药物的处置过程包括两大部分:转运:即药物在体内空间位置上的迁移,其包括吸收、分布、排泄;转化:即药物的结构和活性发生变化。药物在体内的过程见图 1-1:

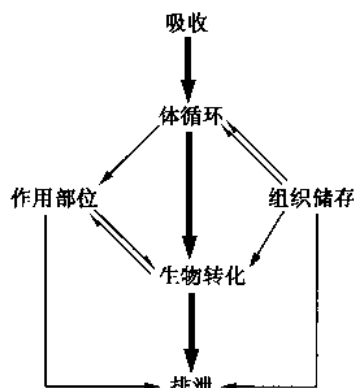


图 1-1 药物在体内的过程

1. 吸收(absorption) 吸收是指药物由给药部位进入血液循环的过程。实际吸收进入血液循环的药量与所给药物总量之比称药物的生物利用度(bioavailability),其表达式见图 1-2:

$$F = \frac{A(\text{吸收入血的药量})}{B(\text{所给药物的总量})} \times 100\%$$

图 1-2 药物的生物利用度计算公式

生物利用度(F)是对药物吸收的量和速度的定量测量。很显然它受到药物本身(如:理化性质,制剂,体液 pH,局部血供,药物间相互作用),机体胃肠功能和给药途径的影响。如血管(动、静脉)内给药,药物进入血液迅速、完全,而不存在有首过消除效应。

药物与血浆蛋白的结合 药物入血液后以两种形式存在(图 1-3):

血浆蛋白结合型 $\rightleftharpoons$ 游离型

图 1-3 药物进入血液后以血浆蛋白结合型和游离型两种型式存在,二者处于动态平衡

两种形式的药物在血液中处于动态平衡状态,从而构成下述特点:

- (1) 结合型药物因分子量变大而被局限于血液中,不能被转运,且无药理活性。
- (2) 血浆蛋白被药物饱和后,继续加大给药剂量,可致血中游离药物浓度急剧上升而诱发药物中毒,特别是血浆蛋白过低(慢性肾炎、肝硬化)或血浆蛋白变质(尿毒症)的患者,更易诱发药物中毒。
- (3) 具有同样高血浆蛋白结合率药物联合用药时易产生置换效应,如双香豆素、保泰松与血浆蛋白结合率均高达 97%~98%,两药合用时可致血中双香豆素的游离浓度增加而诱发出血。
- (4) 如果已知某药的血浆蛋白结合率很高,可采取两可步疗法:①冲击性治疗:以较大剂量的药物以饱和血浆蛋白;②继之以维持剂量,以保持有效的游离药浓度。

2. 分布(distribution)和再分布(redistribution) 分布即是指药物由血液向各组织器官跨膜转运的过程。很显然该过程受到组织对药物的亲和力、组织血液供应、组织液 pH

和组织间屏障的影响:

(1)组织器官的血液供应:如脑组织血流为 70ml/min,脂肪组织仅为 1ml/min,故硫喷妥钠(静脉麻醉药)静注后即可迅速达到脑组织产生麻醉作用。

(2)组织器官对药物的亲和力:如碘在甲状腺的浓度是血浓度的 25 倍;感染上疟原虫的红细胞对氯奎的浓集能力是正常红细胞的数十倍等。

(3)组织屏障:如血-脑脊液屏障对青霉素的通透性很低,当脑膜发生炎症时,通透性增加。

(4)组织体液 pH:如血浆、细胞外液 $\text{pH}=7.4$,细胞内液 $\text{pH}=7.0$ 。酸性药物在细胞外解离多,进入细胞少;碱性药物进入细胞内多,且不易转运到细胞外。

再分布是指药物吸收后经循环系统向全身输送,首先向血流量大,组织亲和力高的器官分布,继之再从这些器官弥散出来向其他组织分布的二次分布。再分布促成药物始初效应的结束,也是构成药物积蓄的一个因素。如硫喷妥钠具有高脂溶性,静注后首先向脑组织分布产生麻醉作用,继之很快再从脑组织弥散出来向脂肪和肌肉组织分布,则麻醉作用很快消失。

3. 转化 药物在体内经过酶的催化而发生结构和活性的变化,这一过程称为药物的生物转化(biotransformation)又称药物代谢(metabolism)。药物生物转化的步骤可分为两步:

1)氧化、还原或水解:经过该步反应产生的结果可能有两种:①激活:如可的松经过羟化生成具有活性的氢化可的松;维生素 D_3 经过羟化生成 1,23-双羟钙化醇;②灭活:对于大多数药物来说,经过该步转化可使活性丧失。

2)结合:结合后的药物水溶性增大,极性增高而利于药物从体内消除。

催化药物转化的主要酶是位于肝细胞微粒体内的肝药酶。该酶的转化性低,易被一些药物所诱导,能使肝药酶活性增加的药物称肝药酶诱导剂,如苯巴比妥、苯妥英钠等;能降低肝药酶活性的药物为肝药酶抑制剂,如氯霉素、西咪替丁、异烟肼等。肝脏病变可降低肝药酶的活性而易致药物中毒。

4. 排泄(excretion) 药物最终离开机体的过程称排泄。机体的主要排泄器官是肾脏,其他有胆道、肺、乳腺及唾液腺等。药物经肾小球滤过后在肾小管可因尿液的浓缩被再吸收,改变尿液 pH 或肾脏发生病变可影响到药物的排泄。

经胆道排泄的药物可经十二指肠再吸收而构成肝肠循环(entero-hepatic circulation)。存在有肝肠循环的药物可延长药物的作用时间,延缓药物的消除。必要时可中断肝肠循环,如用考来烯胺结合经胆道排入十二指肠的洋地黄毒苷,以解救洋地黄毒苷中毒等。

药物排泄可以有活性和灭活两种形式。以活性形式排泄的药物可用来治疗局部疾病,如红霉素治疗胆道感染;茶碱酸类治疗泌尿道感染(其尿中浓度为血浓度的 10 倍)。

药物经肝和肾的排泄总称药物的消除(elimination)。一次给药后,经过消除,体内的药量下降一半所经历的时间称表观半衰期(apparent half life, $t_{1/2}$)。根据 $t_{1/2}$,可估价体内残存的药量,确定给药间隔。

三、影响药物作用的因素

药物治疗发生于机体和药物双方,同样双方的性质和状态必然会影响到药物的疗效。

(一) 机体方面对药物作用的影响

1. 生理因素

(1) **年龄**: 小儿和老人对某些药物的反应明显不同于成人。新生儿、幼儿的肝功能发育尚未完全, 经肝代谢的药物易致积蓄中毒, 如氯霉素易引起新生儿灰婴综合征; 肾功能发育不完善, 经肾排泄药物(如巴比妥、氨基西林、地高辛等)的排泄速度缓慢; 中枢神经系统发育不完全, 对作用于中枢神经系统药物作用敏感; 内分泌系统不完全, 长期应用肾上腺皮质激素影响其生长发育等; 皮肤对药物的通透性高。60 岁以上老人的生理功能和代偿适应能力衰退, 对药物的代谢和排泄低于成人而表现出对药物较差的耐受性。

(2) **性别**: 女性妊娠期子宫对泻药和其他强刺激药物反应敏感。妊娠禁用具有致畸毒性和影响胎儿发育的药物; 分娩前禁用可通过胎盘转运的药物(如吗啡可抑制新生儿呼吸); 哺乳期禁用或慎用经乳汁排泄的药物如: 阿司匹林、双香豆素、甲硝唑和苯妥英钠等。

(3) **精神状态**: 豁达乐观, 能增强对疾病的抗御能力, 积极主动地配合治疗, 有利于疾病的治愈。

(4) **个体感性**: **高敏性**(hypersensibility)即在用低于治疗量剂量时即表现出较强的反应性;**耐受性**(tolerance)即需要应用较大剂量的药物才能达到应有的疗效。耐受性可以是天生的, 亦可发生在连续应用某药后或药物对肝药酶产生了诱导作用之后。高敏性和耐受性个体属于整个群体中的两个极端现象, 群体的大多数对治疗剂量的反应呈正态分布。

2. 病理因素

(1) **胃肠功能的改变**: 蠕动加快可增加肠吸收药物的吸收, 而肠蠕动增快, 则可减少其吸收。胃粘膜细胞“内因子”分泌减少, 对维生素 B_{12} 的吸收降低等。

分泌功能的改变 胆汁分泌减少、胆道瘘可减少脂溶性维生素的吸收。

肠道菌群的变化 大肠杆菌生长受抑引起, 维生素 B_{12} 合成减少。

肠粘膜的损伤 结肠溃疡患者服用磺胺类, 可因从溃疡面大量吸收而致中毒。

(2) **肝功能改变**: 肝功能不良对经肝代谢的药物处理能力下降。如氯霉素的灭活速度减慢、经肝活化(如泼尼松)的药物作用降低。

(3) **肾功能改变**: 肾功能严重不足时, 庆大霉素的半衰期延长为正常半衰期(2.3h)的 10 倍。

(4) **组织的改变**: 脑膜炎症时, 青霉素透过血-脑脊液屏障进入脑组织的量增加。

(5) **特异质(idiosyncrasy)**: 遗传性 G-6-PD 缺陷患者服用伯氨喹易致急性溶血性贫血; 遗传性血清假性胆碱酯酶缺陷患者应用氯琥珀胆碱易致呼吸肌麻痹等。

(二) 药物方面对药物作用的影响

1. 药效学方面的影响

(1) **药物的剂型(溶解度、脂溶性)、剂量、给药时间及间隔**。给药途径: 如硫酸镁, 口服导泻、利胆; 肌注, 镇静、抗惊等。

(2) **药物配伍时产生理化反应** 如配伍产生的物理性改变: 沉淀、结晶、混浊; 变色: 如阿莫西林+注射用可的松出现混浊、阿霉素+地塞米松出现沉淀; 化学性质的改变: 肝素(酸)+鱼精蛋白(碱)致肝素活性丧失、青霉素 G+葡萄糖液致青霉素被分解失活等。

(3) **联合用药时的药理学相互作用**

1) 协同作用 (synergism)

联合用药时,药物产生的作用等于两药单用之和称为相加 (addition)。

联合用药时药物产生的作用大于两药单用之和称为增强 (potentialisation)。

联合用药可以提高药物的疗效。如磺胺药与甲氧苄啶合用抗菌作用增强;亦可使毒、副作用增加,如氨基苄类同多粘菌素、呋塞米合用,肾脏毒素作用增强。

2) 拮抗作用 (antagonism)

如苯海索减轻氯丙嗪引起的锥体外系症状。

2. 药动学方面的影响

(1) 牛奶、茶、抗酸药、胃肠保护药、考来烯胺、铁盐和一些促进肠蠕动的药物可影响到药物的吸收。

(2) 药物转化的促进或抑制作用

酶诱导作用:卡马西平、苯巴比妥、苯妥英钠、利福平能诱导肝药酶的活性,能加速某些药物如口服抗凝药、维生素 K、口服避孕药等的转化和消除。

酶抑制作用:如别嘌醇抑制肝药酶活性而升高巯唑嘌呤、巯嘌呤和口服抗凝药的血药浓度。

(3) 血浆蛋白水平的竞争

(4) 对排泄的影响:如丙磺舒减少氨苄西林的经肾排泄;碳酸氢钠加速苯巴比妥的经肾排泄等。

(三) 药物滥用

1. 继发感染 滥用广谱抗生素致肠道正常菌群生长受抑,非正常菌群乘机生长繁殖所致。

2. 抗药性 为致病菌或病原体对药物的敏感性降低以致完全抗药。

3. 药物依赖性 (drug dependence) 这是一种由于药物和机体相互作用所造成的需要连续地或定期地应用某药的行为和反应。最多见的是麻醉药依赖性。这种反应可以是生理性的依赖 (physiological dependence), 表现为组织器官对药物呈渐增性需要,一旦拒绝或中止这种需要,便引起的生理性紊乱,即戒断症状 (abstinence syndrome); 也可以是精神性的依赖 (psychological dependence), 表现为病人追求服用某种药物的目的仅仅是满足某种快感或驱除某些不适等。

麻醉药成瘾 (stupefacient addiction) 这是一种周期性或慢性的麻醉药品中毒状态。表现为病人对麻醉品呈精神上和生理上的需要,并表现出对麻醉品呈连续性,递增性耗用,且不借以各种手段攫取之,对个人或社会危害性极大。

第四节 药物治疗和护理

药物治疗是医护人员帮助患者战胜病痛,恢复健康的重要手段。在医生开方,药师配药,护士给药这一完整的药物治疗链中,护士是安全有效用药最后一道防线的守卫者。丝毫的懈怠和疏忽都可给病人带来巨大的痛苦,甚至导致不可挽回的损失。因此用扎实的药理学知识,组建起警觉的防范意识,用科学的疗效监测和准确及时的信息反馈不断调整治疗方案无疑是实现安全有效用药,提高疾病的治愈率的关键。