

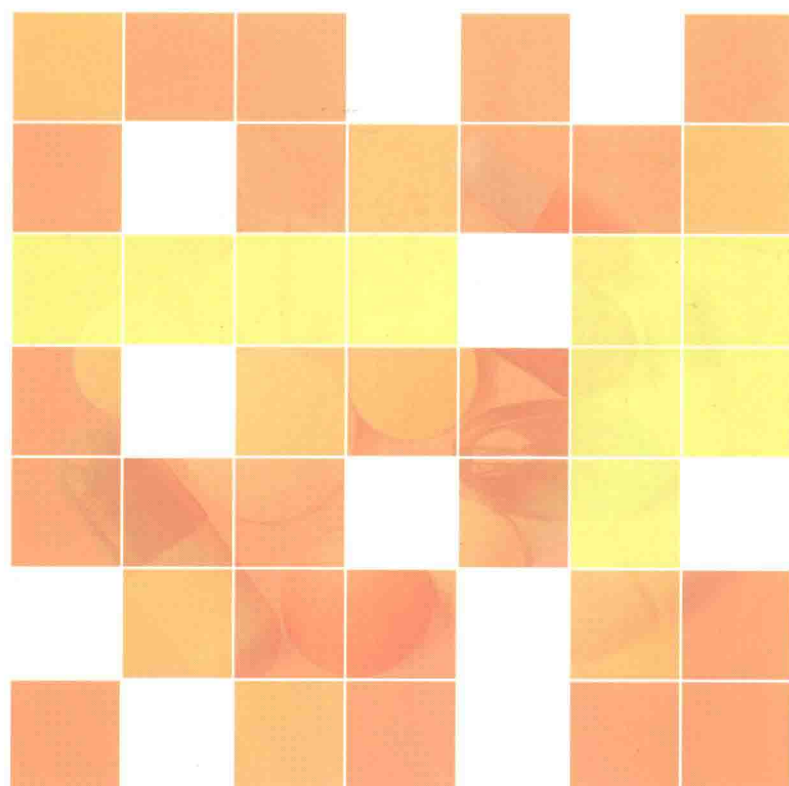
农村卫生人员培训系列教材

村卫生室人员

合理用药知识培训教材

Cunweishengshi Renyuan Heliyongyaozhishi Peixunjiaocai

本书编写组 编 张继春 审定



中国医药科技出版社

农村卫生人员培训系列教材

村卫生室人员 合理用药知识培训教材

本书编写组 编 张继春 审定



中国医药科技出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

村卫生室人员合理用药知识培训教材/本书编写组编. —北京: 中国医药科技出版社, 2013. 1

农村卫生人员培训系列教材

ISBN 978 - 7 - 5067 - 5831 - 4

I. ①村… II. ①村… III. ①用药法 - 技术培训 - 教材 IV. ①R452

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 286100 号

美术编辑 陈君杞

版式设计 郭小平

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 发行: 010 - 62227427 邮购: 010 - 62236938

网址 www.cmstp.com

规格 787 × 1092mm $\frac{1}{16}$

印张 13 $\frac{3}{4}$

字数 308 千字

版次 2013 年 1 月第 1 版

印次 2013 年 1 月第 1 次印刷

印刷 北京市密东印刷有限公司

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978 - 7 - 5067 - 5831 - 4

定价 40.00 元

本社图书如存在印装质量问题请与本社联系调换

编写说明

根据财政部、卫生部《关于下达 2012 年重大公共卫生服务项目补助资金的通知》（财社〔2012〕64 号）的文件要求，为确保农村卫生人员培训项目顺利实施，使村卫生室人员掌握合理用药相关知识，正确开展临床工作，规范村卫生室临床药物使用，巩固基本药物制度实施成果，同时，为落实卫生部、国家食品药品监督管理局和国家中医药管理局联合印发的《医疗机构从业人员行为规范》（卫办发〔2012〕45 号，以下简称《行为规范》），加强医德医风建设，规范村卫生室人员从业行为，根据卫生部农卫司〈关于印发《2012 年农村卫生人员培训大纲》的通知〉（卫农卫服务便函〔2012〕84 号，以下简称《培训大纲》）要求，以《培训大纲》和《行为规范》为依据编写本培训教材。

本教材内容共分为 5 篇，包括总论、内科、儿科、外科、妇产科。具体内容有：合理用药、循环系统用药、呼吸系统用药、消化系统用药、泌尿系统用药、内分泌和代谢系统用药、血液系统用药、风湿免疫性疾病用药、神经系统用药、急性中毒用药、心肺脑复苏用药；儿童药物代谢特点和剂量换算原则、儿童各系统常见疾病基本药物，抗菌药物、退热剂、营养类药物、激素在儿童的使用原则，儿童禁用和慎用的药物；各种外伤的用药原则和方法、感染性疾病用药及围手术期抗菌药物的使用、常见营养制剂的合理使用及特殊疾病的药物治疗方法；妊娠期药物安全性分级与妊娠期、哺乳期禁用和慎用的药物，产科常见疾病用药、妇科常见疾病用药。本书积极响应卫生部对培训的要求，新增加了《医疗机构从业人员行为规范》的内容。教材与华医网视频教学内容相配套，以便于学员更好地学习、理解、掌握和应用合理用药的相关知识，切实提高培训成果。

本教材在每篇前精心设计了“学海导航”栏目，以便学员能够有的放矢进行学习和掌握重点。每章前设置“重点提示”栏目，指导学员突出重点进行学习，每章后有“小结”，对教材中相应章节进行整体梳理，书后有“综合练习题”可使学员对所学知识加深理解。

参与讲授以及编写本教材的数十位专家都是多年从事临床工作及研究的实践者，对相关合理用药知识做了系统的、专业的、清晰的阐释。在此，对他们的辛勤付出和真诚指导表示诚挚的感谢！

本教材旨在帮助和指导各位学员学习、掌握合理用药相关知识，正确开展临床工作，规范从业行为，因时间仓促，书中难免有不足和欠缺的地方，恳请各位学员能够谅解并提出宝贵意见和建议。

本书编写组

2012 年 11 月

目 录

第一篇 总 论

第一章 合理用药	(2)
第一节 概述	(2)
第二节 药物相互作用特点及危害	(6)
第三节 肝肾功能不全患者的合理用药	(8)
第四节 老年人合理用药	(13)
第五节 注射剂安全性使用	(21)
第六节 高危药品的合理使用	(23)
第七节 药品不良反应监测及上报	(24)
第八节 抗菌药物的合理使用	(30)
第九节 激素的合理使用	(37)
第十节 解热、镇痛抗炎药的合理使用	(40)
第十一节 维生素的合理使用	(42)
第十二节 中药注射制剂、中成药合理使用原则	(43)
第二章 医疗机构从业人员行为规范	(46)

第二篇 内 科

第三章 循环系统用药	(51)
第一节 抗高血压药物	(51)
第二节 抗心绞痛药物	(59)
第三节 降血脂药物	(60)
第四章 呼吸系统用药	(62)
第一节 呼吸兴奋剂	(62)



第二节 平喘药及慢性阻塞性肺病用药	(62)
第三节 止咳祛痰药及感冒药	(65)
第四节 治疗鼻塞和其他鼻腔用药	(68)
第五章 消化系统用药	(70)
第一节 抗酸、抗反流和治疗消化性溃疡药物	(70)
第二节 胃肠解痉药物	(75)
第三节 止泻剂、缓泻剂和泻剂	(76)
第四节 止吐和助消化药物	(77)
第五节 利胆剂、胆石溶解剂和保肝药	(78)
第六节 肛用制剂	(79)
第六章 泌尿系统用药	(80)
第一节 泌尿系结石用药、膀胱或前列腺疾患药物	(80)
第二节 泌尿系统抗菌药物	(83)
第七章 内分泌和代谢系统用药	(86)
第一节 胰岛素制剂	(86)
第二节 抗糖尿病药物	(88)
第三节 骨代谢用药	(90)
第四节 高尿酸血症和痛风药物	(91)
第八章 血液系统用药	(94)
第一节 止血药物	(94)
第二节 抗血小板药物	(95)
第三节 抗贫血药物	(96)
第九章 风湿免疫性疾病用药	(99)
第一节 非甾体药物	(99)
第二节 糖皮质激素药物	(101)
第十章 神经系统用药	(109)
第一节 抗焦虑药物和抗抑郁药物	(109)
第二节 镇静催眠药物	(112)
第三节 抗精神病药物	(117)
第四节 抗癫痫和抗惊厥药物	(119)
第五节 治疗多动障碍药物	(121)
第六节 抗震颤麻痹药物	(122)
第七节 治疗眩晕药物	(126)
第八节 神经营养剂	(128)
第十一章 急性中毒用药	(130)
第一节 常见急性中毒各种解毒剂	(130)
第二节 意外伤害用药	(134)



第十二章 心肺脑复苏用药	(139)
--------------------	-------

第三篇 儿 科

第十三章 儿童药物代谢特点和剂量换算原则	(142)
第一节 儿童药物代谢特点	(142)
第二节 儿童药物剂量换算原则	(144)
第十四章 儿童各系统常见疾病基本药物	(145)
第一节 呼吸系统用药	(145)
第二节 消化系统用药	(147)
第三节 循环系统用药	(152)
第四节 泌尿系统用药	(155)
第五节 血液系统用药	(157)
第十五章 抗菌药物、退热剂、营养类药物、激素在儿童的使用原则	(161)
第一节 抗菌药物的合理应用	(161)
第二节 退热剂的合理应用	(163)
第三节 营养类药物的合理应用	(164)
第四节 激素类药物的合理应用	(165)
第十六章 儿童禁用和慎用的药物	(167)

第四篇 外 科

第十七章 各种外伤的用药原则和方法	(171)
第十八章 感染性疾病用药及围手术期抗菌药物的使用	(176)
第一节 常见外科浅表性感染用药原则和方法	(176)
第二节 常见外科特殊感染的药物治疗原则和方法	(177)
第三节 外科围手术期抗菌药物的使用原则和方法	(179)
第十九章 常见营养制剂的合理使用及特殊疾病的药物治疗方法	(181)
第一节 肠内营养制剂用药原则	(181)
第二节 肠外营养制剂用药原则	(182)
第三节 甲状腺疾病的用药原则和方法	(183)
第四节 前列腺疾病的用药原则和方法	(184)



第五篇 妇产科

第二十章 妊娠期药物安全性分级与妊娠期、哺乳期禁用和慎用的药物	(188)
第二十一章 产科常见疾病用药	(192)
第二十二章 妇科常见疾病用药	(197)
第一节 妇科感染疾病用药	(197)
第二节 避孕药物	(198)
综合练习题	(202)



第一章 合理用药



重点提示

药品是一种特殊的商品，具有专属性、两重性、质量的重要性、时限性的特殊性，因此，村卫生室的从业人员要一分为二地看待药品，从本质上认识药品，熟悉药品的有效性和安全性，掌握常见病症的特征、药物选用和用药注意事项等知识，合理应用药品、规范处方，尽量减少不良反应及药源性疾病的发生概率。

村卫生室从业人员应恪守职业道德，具备扎实的医学、药学知识，加深对自身职业的认识，正确协调和处理各种关系。

第一节 概 述

一、合理用药的定义

世界卫生组织 1985 年在内罗毕召开的合理用药专家会议上，把合理用药定义为：“合理用药要求患者接受的药物适合他们的临床需要、药物的剂量符合他们个体需要、疗程足够、药价对患者及其社区最为低廉”。WHO 1987 年提出合理用药的标准是：

- (1) 处方的药应为适宜的药物。
- (2) 在适宜的时间、以公众能支付的价格保证药物供应。
- (3) 正确地调剂处方。
- (4) 以准确的剂量、正确的用法和疗程服用药物。
- (5) 确保药物质量安全有效。

目前尚无一个公认、明确的合理用药定义。绝对合理的用药也是难以达到的，一般所指的合理用药只是相对的，当今比较公认的合理用药应包含安全、有效、经济与适当这 4 个基本要素。

合理使用药物是药物治疗中的重要问题，而“临床需要”、“个体需要”和“正确的用药方法”等的基础是药理学。药理学知识包括药物与机体相互作用的两个方面的内容：药物效应学和药物（代谢）动力学。

不合理用药的影响是多方面的：①药物治疗的质量下降，可导致发病率和死亡率上升。②医疗资源的浪费，可导致其他重要药物短缺并增加费用。③非预期用药风险的增加，如药物不良反应和耐药的增加。④助长患者认为有“万灵药”等不良心理影响，这将导致对药物需求的显著增长。

造成不合理用药的因素有多种。另外，不同文化背景的人以不同视点看待药物，



也可以影响药物的使用。导致不合理用药的主要动因可分为：来自患者的、来自处方医生的、来自工作地点的、来自包括生产厂家影响在内的药品供应系统的因素，来自法规的因素，来自药物的不正确的、错误的信息因素，以及以上几种因素之和。

(1) 患者方面 错误的药物信息、信任被误导、不恰当的要求等。

(2) 医生方面 缺少教育和培训、角色不适当、缺少客观的药物信息、经验缺乏、药物疗效的认识被错误引导等。

(3) 医疗机构方面 患者太多、开处方的压力、化验室能力不足、人手不足等。

(4) 药物供应系统方面 不可靠的供应商、药品短缺、供应过期药物等。

(5) 药品法规方面 处方药未正式注册、法规执行不力等。

(6) 企业方面 推销活动、误导消费者等。

常见的不合理处方主要有下列表现形式：①使用药物而没有适应证，如对上呼吸道感染病毒感染使用抗生素。②在需要药物治疗时使用错误的药物，如对需要使用口服补液盐的儿童秋季腹泻使用四环素。③使用疗效可疑或未证实疗效的药物，如对急性腹泻患者使用肠蠕动抑制药物。④使用安全性不肯定的药物，如使用安乃近。⑤未能给予可供应的、安全有效的药物，如未能对麻疹和破伤风患者使用疫苗，未能对急性腹泻患者使用口服补液盐。⑥正确选择了药物，但给药方式、剂量及疗程不正确，如在使用口服制剂时却使用了注射或静脉滴注的方式。⑦使用不必要的昂贵药物。如使用一线、窄谱的抗生素时使用了三代或广谱抗生素。

二、药品不良反应和药品不良反应监测

药品不良反应（ADR），是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应。药品不良反应是药品固有特性所引起的，任何药品都有可能引起不良反应。

国际上对药品不良事件有统一的定义，药品不良事件（ADE）是指药物治疗过程中出现的不良临床事件，它不一定与该药有因果关系。药品不良事件和药品不良反应含义不同。一般来说，药品不良反应是指因果关系已确定的反应，而药品不良事件是指因果关系尚未确定的反应。它在国外的药品说明书中经常出现，此反应不能肯定是由该药引起的，尚需要进一步评估。

目前，药品不良反应分类有很多种，一种最简单的分类方法是药理学分类。这种分类是根据药品不良反应与药理作用的关系将药品不良反应分为三类：A型反应、B型反应和C型反应。A型反应是由药物的药理作用增强所致，其特点是可以预测，常与剂量有关，停药或减量后症状很快减轻或消失，发生率高，但死亡率低。通常包括副作用、毒性作用、后遗效应、继发反应等。B型反应是与正常药理作用完全无关的一种异常反应，一般很难预测，常规毒理学筛选不能发现，发生率低，但死亡率高。包括特异性遗传素质反应、药物过敏反应等。C型反应是指A型和B型反应之外的异常反应。一般在长期用药后出现，潜伏期较长，没有明确的时间关系，难以预测。发病机制有些与致癌、致畸以及长期用药后心血管疾患、纤溶系统变化等有关，有些机制不清，尚在探讨之中。

药品不良反应报告和监测，是指药品不良反应的发现、报告、评价和控制的过程。

2011年7月1日起正式施行的《药品不良反应报告和监测管理办法》（卫生部令第81号）规定：

第五条 国家鼓励公民、法人和其他组织报告药品不良反应。

第二十一条 药品生产、经营企业和医疗机构发现或者获知新的、严重的药品不



不良反应应当在 15 日内报告，其中死亡病例须立即报告；其他药品不良反应应当在 30 日内报告。有随访信息的，应当及时报告。

第二十三条 个人发现新的或者严重的药品不良反应，可以向经治医师报告，也可以向药品生产、经营企业或者当地的药品不良反应监测机构报告，必要时提供相关的病历资料。

三、药物相互作用和联合用药

（一）药物相互作用

药物的相互作用是指两种或两种以上的药物合并或先后序贯使用时，所引起的药物作用和效应的变化。即一种药物受另一种药物的影响，或由于其间与人体的作用，改变了药品原有的性质、体内过程和组织对药品的敏感性，改变了药品的效应和毒性。包括药效增强或不良反应减轻，也可使药效减弱或出现不良反应，甚至中毒反应。作用增加的称为药效的协同或相加，作用减弱的称为药效的拮抗。如以前称谓的“配伍禁忌”。非处方药中的复方制剂，都是选择作用彼此增强、相互抵消或减少不良反应的原则配伍组成。现代治疗很少使用单一药物、几乎都是少则 2~3 种，多则 6~7 种同时应用，难免发生药物相互作用，如近几年来，许多抗过敏药如特非那定、阿司咪唑等，与咪唑类抗真菌药、大环内酯类抗生素（红霉素等）并用后可发生严重心脏毒性，少数人甚至致死。

临床药物相互作用的发生率与同时用药的多寡有关，据估计同时使用 5 种左右的药物，相互作用的发生率约为 3%~5%，同时使用 10~20 种药物约为 20%。另外，身体代偿能力、肝肾功能也能影响药物相互作用的发生率。因此，急性病患者、肝肾功能不全者、老年人、新生儿都容易出现药物相互作用。

药物的相互作用是双向的，既可能对患者产生有益的结果，使疗效协同或毒性降低；也可能对患者产生有害的结果，使疗效降低、毒性增强，有时还会带来非常严重的后果，甚至危及患者的生命。

药物相互作用有发生在体内的药动学、药效学方面的作用；还有发生在体外的相互作用，如药品出现混浊、变色、沉淀等。

1. 药物相互作用对药效学的影响

（1）作用相加或增加疗效 ①由于药品作用的不同靶位，产生协同作用，如甲氧氯普胺与硫酸镁有协同利胆作用。②保护药品免受破坏，从而增加疗效。在 β -内酰胺酶抑制剂与 β -内酰胺类抗生素复方制剂中，如阿莫西林/克拉维酸钾、替卡西林/克拉维酸钾、氨苄西林/舒巴坦、头孢哌酮/舒巴坦，它们的体外抗菌活性试验及体内抗菌疗效均表明， β -内酰胺酶抑制剂可竞争性和非竞争性抑制 β -内酰胺酶，使青霉素、头孢菌素免受开环破坏。这种复方制剂在体外的抗菌活性是单用 β -内酰胺类抗生素的几倍至几十倍，体内抗菌疗效亦显著优于单用 β -内酰胺类抗生素。③促进吸收，增加疗效，如铁剂与维生素 C 联合应用，维生素 C 作为还原剂可促使铁转变为 2 价铁剂，从而促进铁被人体吸收。④延缓或降低抗药性，以增加疗效，如磷霉素与 β -内酰胺类、氨基糖苷类、大环内酯类、氟喹诺酮类抗菌药物联合应用具有相加或协同作用，并减少耐药菌株的产生。另外，先使用磷霉素使细菌的细胞壁受损变薄，通透性增加有利于其他药物进入细菌体内，达到协同杀菌的作用。

（2）敏感化作用 一种药物可使组织或受体对另一种药物的敏感性增强，即为敏



感化现象。如排钾利尿剂可使血浆钾离子浓度降低,从而使心脏对强心苷药敏感化,容易发生心律失常。

(3) 减少药品不良反应,如阿托品与吗啡合用,可减轻吗啡所引起的平滑肌痉挛而加强镇痛作用。

(4) 拮抗作用 两种药物在同一或不同作用部位或受体上发生拮抗即为拮抗作用,可分为竞争性、非竞争性拮抗作用。竞争性拮抗发生在同一部位或受体,如甲苯磺丁脲的降糖作用是促进胰岛 β 细胞释放胰岛素的结果,可被氢氯噻嗪类药的作用所拮抗。非竞争性拮抗发生在不同作用部位或受体,且拮抗现象不被药物的剂量加大所影响。

(5) 药品不良反应增加 如肝素钙与阿司匹林、非甾体抗炎药等合用,有增加出血的危险;氨基糖苷类抗生素与依他尼酸、呋塞米和万古霉素合用,可增加耳毒性和肾毒性,听力损害可能发生,且停药后仍可发展至耳聋。

2. 药物相互作用对药动力学的影响

(1) 药物的吸收 抗酸药其复方制剂组分中通常含有 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Al^{3+} 等,与四环素同服,可形成难溶性的配位化合物(络合物)而不利于吸收,影响疗效;改变胃排空或肠蠕动速度的药物,如阿托品、颠茄等可延缓胃排空,增加药物的吸收,而甲氧氯普胺、多潘立酮等药物可增加肠蠕动,从而减少了药物在肠道中的滞留时间,影响药物吸收。如以上药物同时在处方中应用,结果会影响疗效,应重新修改处方。

(2) 药物的分布 药物与血浆蛋白结合率的大小是影响药物在体内分布的重要因素。与药物结合的血浆蛋白以白蛋白为主,也有少量 α -球蛋白和 β -球蛋白。这种结合是可逆的,结合与解离处于动态平衡。结合型药物是没有药理活性的,也不能透过生物膜转运到靶组织或靶器官中。只有游离型药物才具有药理活性,能自由地在体内组织分布、转运发挥药理作用。当药物与血浆蛋白结合达到饱和时,若再增加给药剂量,游离药物浓度骤增;当合并用药时,可产生药物与血浆蛋白结合置换作用,血浆蛋白结合力高的药物置换结合力低的药物,使血浆蛋白结合力低的药物的游离型增多,这些情况下产生剂量相关的作用增强和毒性反应增强,如阿司匹林、水合氯醛等均具有较强的血浆蛋白结合力,与口服磺酰脲类降糖药、抗凝血药、抗肿瘤药等合用,可使后三者的游离型药物增加,血浆药物浓度升高。

(3) 药物的代谢 药物代谢相互作用主要包括酶诱导相互作用和酶抑制相互作用。因为药物的代谢是依赖于酶催化作用实现的,其中一类代谢酶为专一性药酶,如单胺氧化酶,它只代谢单胺类药物。而另一类为非专一性酶,通常指肝微粒体混合功能氧化酶系统,这些酶系统能代谢数百种药品,主要存在于肝细胞的内质网中,所以称为肝药酶或药酶,肝药酶主要指细胞色素P450酶系,它有许多同工酶,如CYP1A2、CYP3A4等。

肝药酶的活性个体差异大,如遗传、年龄、营养、机体状态和疾病等均可影响酶的活性。肝药酶的活性可被部分药品增强或灭活,能增强肝药酶活性的药物,称为肝药酶诱导剂或酶促剂,如苯巴比妥、苯妥英钠、利福平等。由肝药酶代谢的药物(即酶的底物)与肝药酶诱导剂合用时,底物代谢加快,即产生酶诱导相互作用,因此肝药酶诱导剂底物合并用药时,底物剂量应适当增加。凡能抑制或减弱肝药酶活性的药物称药酶抑制剂,如咪唑类抗真菌药、大环内酯类抗生素、异烟肼、西咪替丁等。被肝药酶代谢的药物与肝药酶抑制剂合用时,底物代谢减慢,即产生酶抑制相互作用,因此肝药酶抑制剂与底物合并用药时,底物剂量应酌减。

(二) 联合用药

两种或两种以上药物同时应用或先后应用,有时会产生一定的相互影响,如使药



物作用加强或减弱,使不良反应减少或者出现新的不良反应。假使联合用药的结果使药物的效应加强,为协同作用;若使药物效应减弱或抵消,则为拮抗作用。前者如磺胺甲噁唑与甲氧苄啶的合用,后者如甲氧氯普胺(灭吐灵)与阿托品的合用。

两种或两种以上药物配伍在一起,引起在药理上或物理化学上的变化,影响治疗效果甚至影响病人用药安全,这种情况称为“配伍禁忌”。药物相互作用或配伍禁忌,都会影响药物的疗效及其安全性。在联合用药时,必须注意分析,或者在医生或药师的指导下妥善处理,避免不利的药物相互作用,如四环素和钙剂等同时服用,可使四环素的吸收降低而影响其疗效,应避免使用。

第二节 药物相互作用特点及危害

治疗窗范围窄的药物(即剂量稍有变化药理作用即有明显改变的药物)、需要监测血药浓度的药物、酶诱导剂和酶抑制剂都容易发生药物相互作用,包括口服抗凝药、口服降糖药、抗生素类药、抗癫痫药、抗心律失常药、强心苷和抗过敏药等。

用药的目的是防病治病,但由于不同个体之间存在差异,也就是我们常说的“个体差异”,导致同一剂量的药物在不同个体间所发挥的作用往往不同,有时甚至差异很大。那么药物进入机体后是如何发挥药理作用,两者之间又是如何相互影响的呢?了解这方面的知识,对于我们合理、正确选择药品种类、给药途径、给药剂量和给药时间间隔都有重要意义。尽管这些内容可能有些抽象,但作为基层医务工作者要想合理地使用药品,就有必要加以了解甚至掌握。

药物进入机体后,药物与机体之间所产生的相互影响主要包括两方面的内容:药物对机体(含病原体)的作用和机体对药物的作用,前者在药理学上属于药效学范畴,后者则属于药物代谢动力学的范围。

药物进入机体后,一方面作用于机体而影响某些器官组织的功能;另一方面药物在机体的影响下,可以发生一系列的运动和体内过程:自用药部位被吸收进入(静脉注射或静脉滴注则直接进入)血液循环;然后分布于各器官组织,组织间隙或细胞内;有些药物则在血浆组织中与蛋白质结合,或在各组织(主要是肝脏)发生化学反应而被代谢;最后,药物可通过各种途径离开机体(排泄)。概括起来就是吸收、分布、代谢和排泄过程。它们可归纳为两大方面:一是药物在体内位置的变化,即药物的转运,如吸收、分布、排泄;二是药物的化学结构的改变,即药物的转化(又称为生物转化),亦即狭义上的代谢。由于转运和转化引起药物在体内量或浓度(血浆内、组织内)的变化,而且这一变化可随用药后的时间移行而发生动态变化。不难理解,药物对机体的作用或效应依赖于药物的体内浓度,因而上述各过程对于药物的作用也就具有重要的意义。

一、药物的吸收

药物的吸收是指它从用药部位转运至血液的过程,其吸收快、慢、难、易可受多种因素的影响。

1. 药物自身的理化性质 脂溶性(通俗来讲就是油溶性)药物因可溶于生物膜的一类脂质中而扩散,故较易吸收。小分子的水溶性药物可自由通过生物膜的膜孔而扩散继而被吸收,如硫酸钡,它既不溶于水又不溶于脂肪,虽大量口服也不致引起吸收中毒,故可用于胃肠造影。非解离型药物可被转运,故酸性有机药物如水杨酸类(像阿司匹林)、巴比妥类,在酸性的胃液中不离解,呈脂溶性,故在胃中易于吸收。而碱性有机药



物如生物碱类，在胃液大部分离解，故难以吸收，到肠内碱性环境中才被吸收。改变吸收部位环境的 pH，使脂溶性药物不解离部分的浓度提高时，吸收就会增加，例如口服碳酸氢钠使胃液 pH 升高时，可使碱性药物在胃中的吸收增加，而酸性药物的吸收则减少。

2. 给药的途径 在组织不破坏、无炎症的情况下，除静脉给药（直接进入血液）外，药物吸收的快慢顺序如下：肺泡（气雾吸入）、肌内或皮下注射、黏膜（包括口服、舌下给药）、皮肤给药。

3. 药物浓度、吸收面积以及局部血流速度等 一般地说，药物浓度大，吸收面积广，局部血流快，可使吸收加快。胃肠道淤血时，药物吸收就会减慢。

二、药物的分布

药物吸收入血后随血液循环向全身分布，有的分布均匀，有的分布并不均匀。有些药物对某些组织有特殊的亲和力，例如碘浓集于甲状腺中；氯喹（抗疟疾药）在肝中浓度比血浆中浓度高约数百倍；汞、镉、砷以及类金属在肝、肾中沉积较多，故在中毒时这些器官常首先受害。

药物分布至作用部位，必须透过不同的屏障，如毛细血管壁、血 - 脑脊液屏障、胎盘等。对于毛细血管壁，脂溶性或水溶性小分子易于透过；非脂溶性药物透过的速度与其分子大小成反比（大分子药物如右旋糖酐，通过毛细血管很慢，停留在血液中时间较长，故可作为血浆代用品）；解离型药物较难通过。对于血 - 脑脊液屏障，水溶性化合物难以通过，脂溶性药物如乙醚、氯仿等则易于通过。青霉素不易通过血 - 脑脊液屏障，进入脑脊髓液的比率很小，故用它治疗流行性脑脊髓膜炎（流脑）时，必须加大剂量，才能保证脑脊液中有足够的浓度。对于胎盘，非解离型的高脂溶性药物，例如某些全身麻醉药、巴比妥类易于通过，而高度离解或脂溶性低的药物，如季铵类、右旋糖酐，透过率则很低。孕妇用药时，必须考虑药物会不会通过胎盘进入胎儿体内而造成不良后果。

影响药物分布的另一个因素是药物与血浆蛋白质结合的能力。一些药物在血浆中有一部分与血浆蛋白结合，有一部分则保持自由状态。保持自由状态的药物可以通过生物膜，也就是说可以发挥药效，而结合态药物是不能起到治疗作用的，但结合与解离是一个动态过程。例如磺胺嘧啶与血浆蛋白结合率低，可分布到脑脊液中的量较多，故在治疗流脑时是首选药物。

三、药物的代谢

多数药物（并不是所有药物）在体内都要经过不同程度的结构变化，主要通过氧化、还原、分解、结合等方式进行。多数药物经过代谢，其药理作用可被减弱或完全丧失。也有少数药物只有经过体内代谢才能发挥有效作用（如环磷酰胺本身并无活性，在体内经水解释放出氮芥后才发挥抗肿瘤作用）。

药物代谢有赖于酶的催化，体内有两类催化酶，专一性的和非专一性的，前者如单胺氧化酶（氧化单胺类药物），后者主要为肝微粒体混合功能酶系统，又称肝药酶或简称为 P450。某些药物（酶促剂）可增强 P450 的活性；有些药物（酶抑制）则可减弱 P450 的活性，它们在药物相互作用方面很重要。

体内的主要代谢场所在肝脏，肝功能不全时，药物代谢必然受到影响，容易引起中毒，因此，肝病病人在用药时需特别注意药物的选择，并掌握适当的剂量。



四、药物的排泄

药物最后都要从机体排出，肾脏是药物排泄的主要途径。当肾功能不全、尿少或无尿时，肾脏排泄药物的能力大大减弱，因此，必须酌减药物用量与给药次数。在给予具有显著不良反应的药物时，特别要注意病人自身的肝、肾功能是否健全。

一般酸性药物在碱性尿液中排泄较多，碱性药物在酸性尿液中易于排出。这一规律可药用于某些药物中毒的治疗，例如苯巴比妥是弱酸，给予碳酸氢钠使尿液碱化，即可使其排泄增加。水杨酸类如与碳酸氢钠同服，其排泄亦可增加，血药浓度则随之减低。故在治疗水杨酸类药物中毒时可给予碳酸氢钠，但在治疗风湿性关节炎需要保持一定的血药浓度时，则不宜与碳酸氢钠同服。氯化铵可使尿液酸化，因而使碱性药物排泄增加。

各种药物排泄的快慢很不一致。一般说来，水溶性药物比非水溶性药物排泄快，挥发性药物比非挥发性药物排泄快。血浆中的青霉素排泄其一半量的时间不过半小时；水杨酸钠、碘化钾等排泄则较慢。溴化物以及某些重金属、类金属等排泄更慢，其血浆一半量的排泄约需1周以上时间。

某些药物可根据其排泄速度，如按其半衰期（系指药物血浆浓度从最高值下降一半所需的时间），确定给药间隔时间。

药物排泄除经肾脏外，也通过其他途径排泄。如挥发性药物主要通过呼吸道排泄，其中有一些药物（如副醛用于治疗失眠、抗惊厥等）在排泄时对呼吸道有刺激作用，呼吸道有炎症等病变时应避免使用。口服后未被吸收的药物多随粪便排泄。被吸收的药物有的也从粪便排泄，有的经肝脏排入胆汁，再从胆汁进入肠中。进入肠中的药物可部分地被重新吸收（如洋地黄毒苷），形成肠肝循环，使药物排泄缓慢，作用延长，因此，在此类药物中毒时，可采用阻断肠肝循环等措施以减少吸收，达到解毒的目的。乳腺、汗腺的分泌物中也有部分药物排泄。有些药物，如吗啡，通过乳腺排出，可能引起乳儿中毒，哺乳妇女用药时需注意。

第三节 肝肾功能不全患者的合理用药

药物进入人体后，其作用强度和作用持续时间，在很大程度上取决于药物由体内消除的速度。肝脏、肾脏是许多药物代谢的主要场所，当肝、肾功能不全时，药物的代谢必然受到影响。药物的消除，一部分是原型药物排泄，另一部分则需代谢成活性或非活性的代谢产物而后排出，药物的代谢主要在肝脏进行，原型药物及代谢产物的排泄主要是经过肾脏，另一些经过肝脏进入胆汁排泄。因此，肝脏和肾脏功能与用药密切相关，有些药物对肝、肾有一定的影响，在用药时应根据肝、肾功能状态选择药物品种，同时也要依据肝、肾功能调整给药剂量。所以，肝肾功能不全患者的合理用药有其特殊之处，应强调个体化给药。

一、肝功能不全患者用药

（一）肝功能不全时的药效学和药动学特点

1. 肝功能不全时的药动学特点 许多药物经肝脏代谢，进行生物转化，这样，肝脏中的药物浓度高则易产生对肝脏的损害，无论是高浓度的原药，还是大量的代谢产



物,对肝脏均可能造成损害。一般来说,不同程度的肝功能损害时,药动学均有不同程度的改变,主要的改变是药物的吸收、体内分布和代谢清除,表现为:①对药物吸收的影响。②对药物在体内分布的影响。③对药物代谢的影响。

2. 肝功能损害时的药效学改变 慢性肝功能损害的患者由于肝功能损害而影响药物的吸收、分布、血浆蛋白结合率、药酶数量和活性以及排泄,结果导致药物作用和药理效应发生改变。也就是说,在慢性肝功能损害时,由于药代动力学发生改变,药物的药理效应可表现为增强或减弱。慢性肝病时,血浆白蛋白合成减少,药物的蛋白结合率下降,在应用治疗范围的药物剂量时,游离血药浓度相对升高,不仅使其药理效应增强,也可能使不良反应的发生率相应增加,如慢性肝病患者中应用巴比妥类药物往往诱发肝性脑病,即与肝功能损害时药效学的改变有关。

(二) 肝功能不全患者的用药原则

- (1) 应明确诊断,根据用药指征合理用药。
- (2) 因许多药物经肝脏代谢,因此,要避免或尽量减少使用对肝脏毒性大的药物。
- (3) 要注意药物间的相互作用,应避免与肝毒性的药物合用。
- (4) 肝功能不全而肾功能正常的病人可选用对肝毒性小,并且从肾脏排泄的药物。
- (5) 初始剂量宜小,必要时对治疗药物进行监测,做到个体化给药。
- (6) 定期监测肝功能,及时调整用药及治疗方案。

(三) 肝功能不全时的合理用药

1. 肝功能不全时对药物体内过程的影响 肝硬化等严重肝损害性疾病使肝药酶明显下降;主要由肝代谢灭活的药物消除缓慢,尤其是首关效应强的药物,如普萘洛尔、利多卡因、哌甲酯、吗啡等,因其首关效应受阻,消除减慢,生物利用度增高,半衰期延长,这些药物应注意防止血药浓度过高而引起不良反应。

需要肝内转化成有效物质的药物,可降低疗效。如泼尼松需经过肝脏转化成泼尼松龙后方能有效,肝病患者因肝药酶活性降低,口服泼尼松后,代谢物泼尼松龙的血中浓度明显低于正常人。

肝脏病变可使血浆蛋白降低,药物与蛋白结合减少,影响药物的体内分布。肝性脑病患者在使用吗啡或巴比妥类药物时表现出特殊的敏感,可能是因游离型药物浓度增高,到达神经中枢部位的药物增多所致。

肝脏疾病还可能影响药物的排泄。有些药物可从胆汁排泄,肝功能不全时从胆汁排泄变慢。据报道,地高辛在肝功能正常者从胆汁排泄为30%。但在肝功能不全病人,7天内自胆汁排出量仅为给药量的8%。胆汁郁积病人螺内酯的胆排量低于正常人。胆道梗阻或其他胆囊疾病患者,药物从胆汁排出发生障碍,影响肠肝循环,使某些肠肝循环的药物作用时间缩短。

2. 肝功能不全时药物剂量的调整 肝功能不全时常因代谢或排泄障碍而延长药物从体内消除的时间,如按常规剂量给药可能发生药物蓄积中毒。所以,必须对给药剂量或给药间隔时间进行调整,减少剂量或延长给药时间。

(四) 肝功能不全患者如何调整

肝功能不全时根据肝功能减退时对有关药物药动学影响和发生毒性反应的可能性可将药物分为以下4类,作为给药方案调整的参考。

(1) 经肝脏或相当药量经肝脏清除,肝功能减退时其清除或代谢物形成减少,可致明显毒性反应的药物,在患肝病时尽可能避免使用。



(2) 由肝脏清除,但并无明显毒性反应的药物,应谨慎使用,必要时减量给药。

(3) 肝肾两种途径清除的药物,在严重肝功能减退时血药浓度升高,加之病人常伴有功能性肾功能不全,可使血药浓度升高更明显,故需减量。

(4) 经肾脏排泄的药物,在肝功能障碍时,一般无须调整剂量。但对于肾毒性明显的药物,严重肝功能减退患者应用时,仍需谨慎或减量。

二、肾功能不全患者用药

(一) 肾功能不全时的药效学和药动学特点

药物在肾脏的排泄是通过肾小球滤过和肾小管实现的,肾脏是药物排泄的主要器官,也是药物代谢的器官之一。肾功能受损时,药物吸收、分布、代谢、排泄以及机体对药物的敏感性均可能发生改变。

1. 吸收 肾功能不全患者因肾单位数量减少、肾小管酸中毒,减少了对药物的吸收,如慢性尿毒症患者常伴有胃肠功能紊乱,如腹泻、呕吐。

2. 分布 肾功能损害能改变药物与血浆蛋白的结合率。一般而言,酸性药物血浆蛋白结合率下降(苯妥英钠、呋塞米);而碱性药物血浆蛋白结合率不变(普萘洛尔)或降低(地西洋、吗啡)。其作用机制为:①血浆蛋白含量下降。②酸性代谢产物蓄积,竞争血浆蛋白,使药物蛋白结合率下降。③血浆蛋白结构或构型改变,导致药物与蛋白结合点减少或亲和力下降。

肾功能不全时,除血浆蛋白结合率改变,药物分布容积也可改变。多表现为分布容积增加,某些蛋白结合率低的药物,如庆大霉素、异烟肼等分布容积无改变,地高辛分布容积则较正常人减少。

肾功能不全对药物蛋白结合率及体内分布容积改变的临床意义很难预测。一方面,药物蛋白结合率下降,游离血药浓度增高,作用增强,毒性增加,但另一方面,分布容积增加,消除加快,半衰期缩短。

3. 代谢 肾脏含有多种药物代谢酶,氧化、还原、水解及结合反应在肾脏均可发生,所以肾脏疾病时,经肾脏代谢的药物生物转化出现障碍,如尿毒症患者维生素 D₃ 的第二次羟化障碍。

由于肾功能受损,药物的代谢也可能发生改变。如药物的氧化反应加速,还原和水解反应减慢,对药物的结合反应影响不大。肾功能损害患者对苯妥英钠、苯巴比妥和普萘洛尔的排泄均较正常人快。

4. 排泄 肾功能不全时主要是对药物的排泄有较大的影响。肾功能损害时,主要由肾脏排泄的药物消除减慢,血浆半衰期延长。药物在体内蓄积作用加强,甚至产生毒性反应。

(1) 肾小球滤过减少 如地高辛、普鲁卡因胺、氨基糖苷类抗生素都主要由肾小球滤过而排出体外。急性肾小球肾炎及严重肾缺血患者肾小球滤过率下降,药物排泄减慢。氨基糖苷类抗生素的肾毒性尤为严重。

(2) 肾小管分泌减少 尿毒症患者体内蓄积的内源性有机酸可与弱酸性药物在转运上发生竞争,使药物经肾小管分泌减少。轻、中度肾衰竭时,这种竞争所致的有机酸排出减少可能比功能性肾单位减少更重要。

(3) 肾小管的重吸收作用对药物的排泄也有重要影响 肾功能不全患者体内酸性产物增加,尿液 pH 下降,弱酸性药物离子化减少,重吸收增加。