

第5版

合理用药

主 编 / 谢惠民
副主编 / 常 明 赵志刚



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

合 理 用 药

第 5 版

主 编 谢惠民

副主编 常 明 赵志刚

编 委 (按拼音顺序排列)

常 明	陈瑞玲	陈 光	楚文南	丛骆骆
贡联兵	吉中孚	贾绮宾	阚艳红	康太华
冷青松	李 霞	李 燕	梁俐芬	林秉端
刘永东	刘晓红	宋 海	孙 浩	王能全
王爱国	王孝蓉	王 玉	王 怡	吴振英
谢惠民	杨继章	张继志	张晓乐	赵 强
赵志刚	朱 珠			

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

合理用药/谢惠民主编. —5 版. —北京: 人民卫生出版社, 2008.3

ISBN 978-7-117-09742-0

I. 合… II. 谢… III. 药物—基本知识 IV. R97

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 201857 号

敬 请 注 意

医药科学知识不是永恒不变的,其信息也随之而有变化。作者和出版社尽可能地将新的和准确的资料收入本书,但由于各种原因难以做到完全无误。因此,我们郑重地建议读者在应用这些资料时,再以其他来源的资料进行确认,特别是对于药物的适应证、禁忌证、用法和用量,需遵循有关法规和标准以及药品包装中的说明书。

合 理 用 药 第 5 版

主 编: 谢惠民

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 三河市富华印刷包装有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850 × 1168 1/32 印张: 29.25

字 数: 1314 千字

版 次: 1981 年 12 月第 1 版 2008 年 3 月第 5 版第 20 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-09742-0/R · 9743

定 价: 58.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

前 言

本书自第 1、2、3、4 版问世以来，深受广大读者的热爱和欢迎，它已成为了基层医药工作者最喜欢阅读的书籍。多年来几经印刷，至今已累计出版了 20 万册之多，仍供不应求，经常脱销。有的读者还为本书提出了不少有益的建议，有的还为本书撰写了书评。对此我们深表感谢！

药物是双刃剑，既有良好疗效，又可产生各种不良反应。合理用药所要达到的目的就是既要获得防治疾病的最佳疗效，又要竭力避免和减少药品的不良反应。合理用药又可分三方面：一是合理选用；二是合理使用（用法用量）；三是合理联用。

当前，医药科技在飞速地发展，各种新药不断地出现在临床，不论是在选用、使用和联用方面，都给我们提出了新的课题。为此，多年来，卫生部、中华内科学会和中国药学会，多次召开全国临床合理用药学术研讨会和工作会议，各医药大学、院校也开设了临床药学课程，各医疗机构开展了临床药学工作，并取得了不少成就。

为了推进和完善临床药学的发展，中华人民共和国药典委员会组织了全国数百名专家编写了《临床用药须知》，每 5 年出版一次，其内容科学、翔实、论述严谨、有序，紧密结合临床的用药实际情况，具有较高的权威性和实用性，也具有一定的法律约束力（药品说明书为第一法定依据）。我们参照了其内容和其他相关资料，按“合理用药”条目体例，编成了此书。故本书将集科学性、实用性、新颖性于一体。

限于水平，肯定有不足之处，敬请同道不吝批评指正。

编 者

2007 年 11 月 9 日

目 录

第一章 总论	1
第一节 药物的基本作用	1
第二节 合理用药的重要性	3
第三节 药物作用的选择性和受体学说	5
第四节 药物的体内过程	6
第五节 影响药物作用的因素	9
第六节 药源性疾病	13
第二章 抗感染药物	20
第一节 总论	20
第二节 青霉素类	23
第三节 头孢菌素类	36
第四节 其他 β 内酰胺类	52
第五节 氨基糖苷类	63
第六节 四环素类	73
第七节 酰胺醇类	78
第八节 大环内酯类	81
第九节 其他类抗生素	87
第十节 磺胺类药与甲氧苄啶	94
第十一节 喹诺酮类	99
第十二节 其他抗微生物药	110
第十三节 抗结核病药	114
第十四节 抗真菌药	121
第十五节 抗病毒药	129
第三章 抗寄生虫药物	142
第一节 抗疟疾药	142
第二节 抗黑热病药	149
第三节 抗阿米巴病药	150

第四节	抗滴虫药	152
第五节	抗吸虫药	154
第六节	抗肠虫药	156
第四章	中枢神经系统用药	161
第一节	中枢神经兴奋药	161
第二节	镇痛药	169
第三节	解热镇痛抗炎药	182
第四节	抗痛风药	201
第五节	抗癫痫药	206
第六节	抗帕金森病药	219
第七节	抗精神病药	228
第八节	镇静催眠药	245
第九节	抗焦虑药	250
第十节	抗抑郁药	261
第十一节	脑血液循环改善药	282
第十二节	脑代谢及促智药	286
第十三节	心境稳定剂	294
第十四节	抗重症肌无力药	296
第十五节	抗脑水肿与降颅压药	300
第五章	心血管病用药	303
第一节	抗心力衰竭药	303
第二节	抗心绞痛药	329
第三节	抗休克的血管活性药	343
第四节	抗心律失常药	359
第五节	抗高血压药	380
第六节	血脂调节药	420
第六章	呼吸系统疾病用药	444
第一节	镇咳药	444
第二节	祛痰药	451
第三节	平喘药	455

第七章 消化系统疾病用药	478
第一节 抗酸药	481
第二节 黏膜保护药	501
第三节 胃肠动力药	509
第四节 助消化药	524
第五节 催吐药与止吐药	527
第六节 泻药与止泻药	531
第七节 微生态制剂	538
第八节 肝胆疾病辅助用药	541
第九节 其他	554
第八章 造血系统用药	557
第一节 抗贫血药	557
第二节 促凝血药	568
第三节 升血小板药	575
第四节 血浆代用品	579
第九章 利尿与男科病	583
第一节 利尿药	584
第二节 脱水药	594
第三节 良性前列腺增生症治疗药物	597
第十章 影响组织代谢药	604
第一节 肾上腺皮质激素	604
第二节 性激素	626
第三节 降糖药	642
第四节 甲状腺激素及抗甲状腺用药	653
第十一章 维生素及矿物质类药物	664
第一节 维生素	664
第二节 矿物质类药	677
第十二章 抗变态反应药	689
第十三章 抗肿瘤药物	703

第十四章	免疫调节药	790
第十五章	外科用药	811
第一节	全身麻醉药	811
第二节	局部麻醉药	827
第三节	骨骼肌松弛药	841
第四节	消毒防腐药	853
第十六章	妇科用药	881
第一节	子宫收缩药	881
第二节	其他引产药	886
第三节	孕妇和哺乳期妇女用药	891
第四节	安胎药和退乳药	897
中文索引		901
英文索引		913

药理效应与治疗效果（疗效）并非同义词，例如具有扩张冠脉效应的药物不一定是抗冠心病药，抗冠心病药也不一定都会取得缓解心绞痛临床疗效，有时还会产生不良反应，这就是药物效应的两重性。药物因治疗目的不同分为两类：对因治疗：用药目的在于消除原发致病因子，彻底治愈疾病称为对因治疗，或称治本，例如抗菌药消除体内致病菌。对症治疗：用药目的在于改善症状称为对症治疗，或称治标。对症治疗未能根除病因，但在诊断未明或病因未明暂时无法根治的疾病却是必不可少的。在某些重危急症如休克、惊厥、心力衰竭、高热、剧痛时，对症治疗可能比对因治疗更为迫切。

三、不良反应

合格药品在正常用法用量下出现与用药目的不符或异常、并为患者带来不适或痛苦的反应统称为药品不良反应。多数不良反应是药物固有效应的延伸，在一般情况下是可以预知的，但不一定是可以避免的。少数较严重的不良反应是较难恢复的，称为药源性疾病，例如庆大霉素引起神经性耳聋，胼屈嗪引起红斑性狼疮等。

1. 副反应 由于药理效应选择性低，涉及多个效应器官，当某一效应用作治疗目的时，其他效应就成为副反应（通常也称副作用）。例如阿托品用于解除胃肠痉挛时，将会引起口干、心悸、便秘等副反应。副反应是在常用剂量下发生的，一般不太严重，但是难以避免的。

2. 毒性反应 毒性反应是指在剂量过大或蓄积过多时发生的危害性反应，一般比较严重，但是可以预知也是应该避免发生的不良反应。急性毒性多损害循环、呼吸及神经系统功能，慢性毒性多损害肝、肾、骨髓、内分泌等功能。致癌、致畸胎、致突变三致反应也属于慢性毒性范畴。企图增加剂量或延长疗程以达到治疗目的是有限度的，过量用药是十分危险的。

3. 后遗效应 后遗效应是指停药后血药浓度已降至阈浓度以下时残存的药理效应。例如长期应用肾上腺皮质激素停药后，肾上腺皮质功能低下，数月内难以恢复。

4. 停药反应 突然停药后原有疾病的加剧，又称回跃反应。例如长期服用可乐定降血压，停药次日，血压将激烈回升。

5. 变态反应 变态反应是一类免疫反应。非肽类药物作为半抗原与机体蛋白结合为抗原后，经过接触 10 天左右敏感化过程而发生的反应，也称过敏反应。常见于过敏体质患者。临床表现各药不同，各人也不同。反应性质与药物原有效应无关，用药理拮抗药解救无效。反应严重程度差异很大，与剂量也无关，从轻微的皮疹、发热直到造血系统抑制、肝肾功能损害、休克等均可发生。可能只有一种症状，也可能多种症状同时出现。停药后反应逐渐消失，再用时可能再发。致敏物质可能是药物本身，可能是其代谢物，也可能是药剂中杂质。临床用药前常做皮肤过敏试验，但仍有少数假阳性或假阴性反应。可见这是一类非常复杂的药物反应。

6. 特异质反应 少数特异体质患者对某些药物反应特别敏感，反应性质也可能与常人不同，但与药物固有药理作用基本一致，反应严重程度与剂量成比例，药

理拮抗药救治可能有效。现在知道这是一类药理遗传异常所致的反应,例如对骨骼肌松弛药氯琥珀胆碱的特异质反应,是由于先天性血浆胆碱酯酶缺乏所致。

第二节 合理用药的重要性

合理用药的概念:以当代药物和疾病的系统知识和理论为基础,安全、有效、经济、适当地使用药物。用药包括诊断、处方、标示、包装、分发以及患者遵医嘱治疗的整个过程。

合理用药所要达到的是:根据患者的情况,既要充分发挥药物的最佳疗效,又要竭力避免和减少不良反应的发生,使药物治疗更加安全有效。

合理用药的内容包括:①合理选用;②合理应用(用法、用量);③合理联用(处理好药物相互作用)。

药物是防治疾病的重要物质,在疾病的治疗中,绝大部分疗效是通过药物治疗而获得的,可见药物在防治疾病中所占有的重要地位。但是,如果不合理地使用药物,就不但不能解除患者的痛苦,达不到防治疾病的目的,反而会给患者带来危害。

对于药物的作用,也要一分为二的看,药物有其治疗疾病的有利一面,同时也有产生不良反应的有害一面,因此,我们在医疗实践中,不仅要掌握药物的作用、用法、适应证,也要熟悉药物的不良反应和禁忌证,以防止和减少不良反应的出现。

药物可以诱发药源性疾病,已为近代医药界所瞩目。实践证明,能诱发疾病的药物已为数不少,其中有很多都是临床常用的药物。例如氯霉素所引起的粒细胞减少和再生性障碍性贫血。用庆大霉素等所引起的耳聋等已很普遍和严重。据报道,近年肝脏疾患中约有1/5为药物所引起。文献中已出现了“青霉素性脑病”、“普萘洛尔性脑病”、“阿司匹林胃”和“四环素牙”等一系列药源性疾病的病名。甚至连某些专用于治疗某种疾患的药物本身也可以引起这种疾病,如氮芥及其衍生物等抗肿瘤药本身就可以致癌;包括地塞米松等糖皮质激素及羟嗪(安泰乐)等在内的抗过敏药,也可以导致过敏反应。因此,药物诱发疾病的后果是严重的,发生率也是很高的,因此,我们要密切注意,在治疗中,发现了一些症状,究竟是原有疾病的加重,还是药物所诱发的新疾病,我们一定要注意鉴别,如果是药物所致而继续用药,就会导致更严重的后果甚至危及生命。这是临床用药中不可忽视的问题。

随着现代医疗水平的提高及新药种类的增多,临床上并用两种或更多药物以防治疾病的情况日趋普遍,于是药物相互作用也就成了临床药理学与治疗学上的一项重要课题。当我们合并用药时,就不得不对这些药物合并使用会产生什么后果,对合并用药的利弊进行必要的估计。

药物相互作用错综复杂,有的产生有益效果,有的产生不良反应或降低疗效。药物相互作用的发生机制大多是由于理化反应,药物代谢动力学或药效学的影响所

致。如磺胺嘧啶钠针剂在葡萄糖输液中，时间稍长即可析出结晶性沉淀；使用氨基苷类抗生素时，如同时使用呋塞米（呋喃苯胺酸）或某种头孢菌素，常可引起第八对脑神经的损害；氯丙嗪引起的血压过低，如用肾上腺素来升压，不但不能使血压上升，反而可使血压更急剧下降。由于药物相互作用引起死亡的病例也不少。因此我们在临床用药中必须重视药物相互作用所带来的后果，才能提高临床用药与治疗水平。

近年来，随着分子药理学的发展，使人们对药物作用有了更进一步的认识，发现了临床将多种药物联合使用时也存在很多不合理的情况，例如，长期口服苯巴比妥，可引起肝脏内药物代谢酶的增加，如同时服用双香豆素类口服抗凝药、多西环素、泼尼松、苯妥英钠、抗组胺药等，即可引起它们的代谢加快而使其作用减弱。苯巴比妥和苯妥英钠还可加速维生素 D 的代谢而影响钙的吸收，甚至可使小儿出现佝偻病。 β -内酰胺类抗生素和庆大霉素在同一溶液中，能使庆大霉素明显降效，肾功能差的患者，这种联用在体内也有影响。

临床价值大、疗效好的药物，并不能说明它什么病都能治，所以在使用这些药物时，一定要有的放矢，对症下药，绝不能滥用。如抗菌药在对抗病原菌方面的疗效很好，但如果应用不当甚至无原则的滥用，就会产生各种不良反应，重者也可危及生命。因此，我们既要看到抗菌药有利于人的一方面，也要看到它有害的一面。在选用某些较新的抗菌药时，为了防止对新抗菌药的不甚了解和迷信，必须首先注意新抗菌药的毒性和副作用，再考虑它有益于治疗疾病的作用。抗菌药的联合应用必须要有明确的指征和病情。此外，在大多数情况下选用一种抗菌药就能治愈疾病的，就不必将几种抗菌药联合应用，不需要使用抗菌药的，就不用抗菌药。

价格高的药物也不一定对各种疾病都有较好疗效，如不对症，不仅没有疗效，浪费药物，甚至还可由于不良反应而给机体造成不必要的损害，所以切忌偏用或滥用贵药。实践证明，有很多价格低的药物，只要对症，不仅疗效好，而且不良反应也少，值得广泛应用。

正确的给药方法，也是合理用药的一个重要方面。口服能获得疗效的，就尽量口服给药，不要采用注射剂。

对症下药是用药中的一条重要原则，有些医务人员往往忽视了这一点。如治疗缺铁性贫血使用维生素 B₁₂，这种非适应证用药，是极不合理的。甚至抢救磷化锌（无机磷灭鼠药）中毒的患者，错用了碘解磷定，也是盲目用药的例子。将泛影葡胺（血管造影剂）误作脊髓造影剂造成死亡的例子，也屡有发生。维生素类药物多适用于补充体内这些物质的缺乏和作为多种疾病的辅助治疗药，而不应当把维生素当作无害的营养药，盲目无限制的滥用，有时还可引起体内维生素的不平衡，影响机体的正常功能。尤其是维生素 AD（富含于鱼肝油丸或鱼肝油滴剂中）是脂溶性物质，由于在体内可被储存且排泄较慢，久服后易引起蓄积中毒，这已是近年逐渐被医药界所重视的事实。激素类药物如果被盲目滥用，会给患者造成胃溃疡，骨质疏松等多种严重危害。例如，用泼尼松治疗腰酸背痛和一般荨麻疹等，就是不合理用药的明显例子。药源性肾上腺皮质功能衰竭，就是由于长期大量使用皮质激素类药物，使人体肾上腺皮质逐渐衰退萎缩的结果。

此外,对于新药,也要正确看待,不可盲目的迷信和滥用,因为新药还未经过长时间的临床实践往往在推广使用一个相当长的时间内,才能逐步地认识它的治疗效果和不良反应。例如,心血管药物普拉洛尔,最初以其对心脏具有较高的选择性而受重视,得到广泛应用,用量也越来越大,以后逐渐发现它能引起腹膜溃疡、皮肤溃疡、心包溃疡和角膜溃疡等严重不良反应,甚至可致失明,各国纷纷宣布禁用,我国也于1982年由卫生部明令淘汰。呋喃唑酮(痢特灵)也是如此,使用多年,才发现它可引起迟发性皮疹,而且发生率很高,于是逐渐地被摒弃。通过上述例子说明,新药也有一个通过实践逐步被认识的过程,因此,在使用新药时,必须通过密切观察患者的病情变化以确定疗效,并认真地注意药物的不良反应,这样既可保证用药安全,又可为新药在治疗作用和不良反应方面补充新的临床资料。

我国还有一个似是而非的说法叫“偏方治大病”。这个说法使得一些不是药的物质,甚至是有害的毒物也有机会进入人体,结果往往不是偏方治大病而是偏方害死人,所以,我们绝对不可轻信什么偏方和验方,这也是合理用药中的一个重要问题。

第三节 药物作用的选择性和受体学说

药物对某一种特定器官或组织发生作用,而对另一些器官或组织很少或不发生作用叫做药物的选择性或药物的选择作用。例如地高辛对心脏的作用;镇静催眠药对中枢神经系统的作用;麦角新碱对子宫平滑肌的作用等。这就是药物对机体组织的选择性。一般来说,在选用药物时,为了避免其不良反应,往往选用具有高度选择作用的药物,药物的选择作用越明显,它在临床治疗目的上的针对性也就越强,其不良反应也相应的越少。用药时,既要充分利用其选择作用,同时也要注意其不良反应,以免引起机体的损害。

选择作用的产生是由两个因素决定的。①药物的剂量(如苯巴比妥、阿司匹林,其作用均可因剂量而异)。②药物的作用强度(受体或代谢过程对药物的影响)。这些因素决定着药物作用于靶细胞的浓度。那么,药物达到目标后又是怎样起作用的?目前多用受体学说来解释。

根据近代分子生物化学的研究证明,很多药物的作用是药物与细胞上某种特有的化学成分相结合,从而推动和抑制某种生化反应在细胞活动上的表现,这种细胞上特有的化学成分,我们称之为受体。受体是糖蛋白或脂蛋白构成的实体,存在于细胞膜、胞浆或细胞核内。各种不同的受体有特异的结构和构型,受体上有多种功能部位,受体的存在已得到多方证实,有的受体已能分离提纯,弄清了分子结构,对受体的功能、信息的转导等过程也有了相当深的了解。受体学说已被公认为是阐明生命现象和药物作用机制的基本理论。

受体的识别部位能识别结构构型与受体互补的特异物质,并与之相结合而形成复合物。能与受体结构互补并能与受体结合的物质称为该受体的配体。药物就是一

种配体，只能和与之相应的受体结合，这就是药物作用特异性的根本原因。受体和配体之间多以氢键、离子键、范德华力等相互作用，其结合是可逆的，所以多数药物的作用也是可逆的。只有少数药物以共价键与其受体牢固结合，这类药物的作用是不可逆的。

因此，凡是细胞上存在着能与某种药物相结合的受体，这种药物就能和该细胞上的受体相结合而后引起细胞或组织的生物改变或机能变化，否则，就不能引起改变。例如，肾上腺素只能对有肾上腺素受体的细胞发生改变。受体的种类很多，它们对药物的结合也表现了高度的特异性，所以不同的受体大多是根据相应的内源性化学物质（配体）来命名的，如肾上腺素能受体、乙酰胆碱能受体、组胺受体等。药物则是根据这些内源性配体的结构而合成或经提取而得到的物质，这些药物也和配体一样和受体具有亲和力。除了药物和亲和力以外，主要起作用的因素还有内在活性，如果这种药物既对受体亲和力大而又具有强大的内在活性，即是说它和受体结合后能引起细胞内的强烈生化反应和生理效应，这种药物就叫激动剂。否则，只有亲和力而无内在活性，结合后反而阻断了受体的作用，而成为受体接受生化刺激信息的障碍物，这种药物就叫做拮抗剂或阻滞剂。

药物作为一种配体，其作用的强弱由两个方面的因素决定。其一，药物与受体结合的量的大小。这一量除受药物的浓度和受体的密度影响外，还取决于受体与药物结合的亲和力的大小。其二，药物内在活性的大小。另外，受体的特性和密度不是固定不变的，而是可受多种因素的影响而发生调节改变。

总之，药物的作用及其选择性是有其物质基础的，它既有理论意义也有实践意义，在理论上，可按选择作用的不同而将药物分门别类，并据此指导新药设计和判断新药的实用价值等，在实践中又可不断提高用药的针对性，避免盲目性，更好地做到合理用药。

第四节 药物的体内过程

药物进入机体，作用于机体而产生效应。药物要经历吸收、分布、代谢和排泄而最后排出体外，这就是药物的体内过程。

药物的吸收、分布、排泄称为药物的转运。药物在机体内发生的化学改变，称为药物的转化或代谢。转运和转化统称为体内过程。药物在体内的这两种变化往往是结合起来进行的，即有的药物在进行转运的同时就发生了改变。药物的体内过程，直接影响到药物是否能到达作用部位和是否能形成有效浓度的持续时间，因而就与药物的治疗和毒性有密切关系，临床用药时要掌握药物体内过程的特点，以便更好地发挥药效和减少不良反应。

一、吸 收

吸收是药物从给药局部进入血液循环的过程，药物进入血液循环必须通过细胞

膜,因此药物的吸收,就是如何通过细胞膜的问题,药物通过细胞膜的方式有两种:一种叫被动转运,一种叫主动转运。药物的被动转运是药物分子由高浓度向低浓度的一侧扩散,不需要载体和酶,也不消耗能量,一些小分子的水溶性药物可以通过细胞膜上的孔道,一些脂溶性药物(如有机酸)则经过细胞膜上的类脂质层而扩散,都属于被动转运,绝大多数药物都是按被动方式运转的。药物的主动转运是药物分子可以由低浓度向高浓度的一侧转运,这个过程需要载体和酶的参与,并且要消耗能量。钠、钾、钙离子、氨基酸、嘧啶类、维生素 B₁、B₁₂等都是以这种方式转运的。药物分子以这两种方式通过所有的细胞,如药物进入肝细胞和在肾小管的再吸收等都是这样,所以这两种转运方式还存在于分布、排泄等各个方面。

影响药物吸收速度的因素很多,如药物的理化性质、给药途径、剂型、合并用药等。另外,各组织结构的特点,对药物的吸收也有影响。在组织没有缺损和炎症的情况下,其吸收快慢的顺序是:吸入>肌内注射>皮下注射>直肠>黏膜>口服>皮肤。

二、分 布

药物进入血液循环后,迅速通过微血管壁而进入组织细胞的过程叫分布。由于各组织器官和药物的特性不同,药物在各组织内的分布也不一致,多数药物均以其药理作用的不同而表现出差异。如钙和磷分布于骨质中。碘化物多分布于甲状腺。催眠药和麻醉药多分布于中枢神经系统。氯喹在肝脏的分布多,有利于治疗阿米巴肝脓肿,它在红细胞内分布也较多,故能消灭寄生于细胞内的疟原虫。磺胺嘧啶在脑脊液的浓度较其他磺胺药为高,所以在治疗流行性脑脊髓膜炎时为首选药物。有些药物虽大量分布于某组织中但并不呈现治疗作用,如硫喷妥钠分布于脂肪组织中,只起到暂时的贮存作用。有少数药物因集中分布于某一器官,往往引起所在器官的损害,例如汞、砷、锑等在肝、肾中分布较多,因而应用不当,可导致肝、肾损害。

药物在体内的分布按其质和量与下列因素有关:①血流量:血流量大的器官如心、肝、肾含药浓度较高,故较易出现毒性。②组织屏障(如血脑屏障、血眼屏障、胎盘屏障、血乳屏障等)。③药物与组织的亲和力:如碘在甲状腺中的浓度要比血中浓度高 200 倍左右。④药物与血浆蛋白结合:结合型不易进入组织,如克林霉素的蛋白结合率高于磺胺嘧啶,故它在脑脊液中的浓度就比较低。

三、代 谢

大多数药物进入人体后,除了发挥治疗作用以外还在人体通过氧化、还原、分解、结合等方式进行代谢,药物的代谢主要在肝脏进行,当肝脏功能不良时,应酌情减用量或减少用药次数,必要时要避免使用对肝脏有损害的药物,以减轻肝脏负担。有些药物在体内代谢才变成有治疗作用的药物,如非那西丁等。极少数药物则不经代谢而以原形排出如乙醚等。个别药物代谢后其毒性还会增加如异烟肼等。

药物在体内代谢,无论是哪一种方式,都有酶的参与,体内参与药物代谢的酶有两类:一类是存在于线粒体及细胞可溶部分的酶,它们不仅可使药物及毒物解

毒,还参与中间代谢,如胆碱酯酶,不仅水解乙酰胆碱还可水解普鲁卡因。另一类是存在于肝细胞微粒体内的酶,它们不参与中间代谢,而主要是进行药物或毒物的代谢,通常称为“细胞色素 P_{450} ”,它能催化很多反应如胺类的脱氨、氯霉素的硝基还原等。

细胞色素 P_{450} 的活性可由于药物的影响而升高或降低,升高其活性的作用叫“酶促进作用”,由于药酶活性的升高而使另一些药物的代谢加速,如苯巴比妥可加速双香豆素类抗凝药、苯妥英钠、洋地黄毒苷、氢化可的松、睾酮等的代谢而使其作用减弱,有些药物有自身酶促进作用而加速其自身代谢,如甲喹酮(安眠酮)、甲丙氨酯(眠尔通)等;还有些药物能抑制药酶的活性而使另一些药物的代谢减缓而使其作用增加,这种能抑制药酶活性的作用叫“酶抑作用”。如氯霉素对甲苯磺丁脲、苯妥英钠代谢的抑制,西咪替丁、红霉素对氨茶碱代谢的抑制。这些对配伍用药来说都是值得注意的问题。

四、排 泄

药物对人来说是异物,必须被机体清除,机体清除药物的方式有排泄、解毒和贮存三种,而排泄是其中最重要的一种。排泄的速度对药物作用的影响很大,一般排泄快的药物,要维持其疗效,必须反复用药;反之,排泄慢的药物,给药间隔时间就应延长,如果剂量过大或给药次数过多,药物吸收量超过排泄量,体内药物浓度就会逐渐增高而蓄积,药物蓄积引起的毒性反应称蓄积中毒。肾功能不全的患者,药物排泄速度慢,也容易产生蓄积中毒。有蓄积作用的药物,药效维持时间较长也是一个优点,用药时可以利用药物的蓄积作用,先给以较大剂量,再给以小剂量长期维持,这也是药物(如强心苷)治疗中的一个方法,但应注意掌握,以免因使用不慎而造成蓄积中毒。

药物的排泄途径主要是肾脏,先由血中经肾小球过滤,然后再经肾小管入尿而排出。由于肾小管上皮细胞的膜是类脂类,所以脂溶性药物较易再吸收,如碱性药物在酸性尿中主要以离子状态存在(如生物碱形成了盐)由于脂溶性变小而不易再吸收,相反,酸性物质(如磺胺类)在碱性尿中也主要以离子状态存在,脂溶性变小也容易排出。

药物在体内的浓度(一般指血浆)下降一半所需要的时间叫半衰期。如一个半衰期为2小时的药物,体内浓度于2小时后下降一半,再经过2小时又下降一半(余 $1/4$),过2小时再下降一半(余 $1/8$),如此递减。但也有例外,如乙醇在体内被氧化的量,每小时几乎是恒定的。一般来说,凡属一级动力学的药,其半衰期是恒定的(定比消除);而属零级动力学的药物,虽然也有半衰期,但并不恒定(定量消除)。半衰期可供临床用药时之参考,使我们能更加合理地补充药物,以保证疗效。

药物排泄快慢很悬殊:①快速者,如青霉素G其半衰期仅为半小时左右。②中速者,如多种磺胺类药物、碘化钾等半衰期为8~16小时。③慢速者,如溴化物、某些重金属(如砷、汞等)半衰期可长达一周以上。

除了肾脏排泄以外,有些药物也部分经肝脏从胆汁中而排泄入肠,最后经大便

排出。但有的在肠中又有一部分重新吸收入血,形成肝肠循环。如洋地黄毒苷等强心药物,口服吸收后又有26%从胆汁排泄入肠而再吸收造成肝肠循环,用量稍多,就容易蓄积中毒,中毒时可服用考来烯胺类药物,使之与洋地黄毒苷类络合,不能再吸收入血而从大便排出,达到解毒目的。

经乳汁排泄的药物可对乳儿引起不良反应,如乳母服用大于治疗量的阿托品、溴化物、大黄类、甲硝唑、麦角碱类均可引起乳儿中毒;但经乳汁排泄较少的药物,在常用量时,一般都不会对乳儿引起反应,如吗啡、可待因、甲苯磺丁脲、奎宁和阿司匹林等。

第五节 影响药物作用的因素

影响药物作用的因素可以分为:①生理条件的影响,包括小儿、老年、妊娠、哺乳等。②病理条件的影响。③时间因素的影响。④遗传因素的影响。⑤药物相互作用等。生理条件的影响中,妊娠和哺乳用药,将在妇产科用药章中简述。药物相互作用,因内容较多,此处只简述:

一、病理条件

(一) 疾病对药动学的影响

1. 疾病对药物吸收的影响,口服给药是常用的给药方法,许多疾病能干扰胃肠功能而改变药物的吸收。

(1) 改变胃排空时间:延长胃排空时间,减慢药物在小肠吸收的疾病有偏头痛、帕金森病、胃溃疡、抑郁症、创伤或手术后等;能缩短胃排空时间、增快药物在小肠吸收的疾病有甲状腺功能亢进、疱疹样皮炎、小憩室及焦虑兴奋状态等。

(2) 改变小肠吸收功能:如节段性回肠炎可减慢林可霉素、甲氧苄啶及磺胺甲噁唑的吸收;慢性胰腺炎或胆囊纤维化可减少头孢拉定的吸收。其他营养不良,胃肠道黏膜萎缩等均可干扰药物吸收。

(3) 干扰胆汁分泌:此种患者易出现脂肪泻,对脂溶性药物如地高辛等就难以吸收。

(4) 改变小肠中药物被动扩散的浓度梯度:如低白蛋白血症患者药物的血浆蛋白结合率低,血中游离浓度高,改变了梯度,影响药物在小肠的吸收。

2. 疾病对药物分布的影响,药物与血浆蛋白的结合是影响药物体内分布最重要的因素,临床上把各种原因引起的血浆白蛋白浓度下降统称为低白蛋白血症,慢性肝功能不全、慢性肾衰竭、肾病综合征、营养不良、心力衰竭或创伤、手术后等均可引起白蛋白低下。临床上采用两种方法解决低蛋白血症患者的用药问题:一是先估计药物消除率的减慢程度,然后与血浆白蛋白的下降成比例地减少药物的使用量,特别是负荷量;二是给予白蛋白,纠正低蛋白血症,然后再使用常用药物剂

量。第一种方法常用于慢性肾病患者。对蛋白丢失可补偿者,如营养不良、肝硬化、烧伤及肾病综合征等,采用第二种方法更佳。

3. 疾病对药物代谢的影响

(1) 肝脏疾病的影响:肝脏疾病可降低肝内药酶的活性,而药物代谢主要通过肝脏微粒体内的药酶来完成。当肝脏发生疾病时,多种药酶活性明显下降,故药物在血浆中的半衰期明显延长,药效增强甚至发生毒性反应。

在肝脏代谢灭活的药物口服给药时,首先要通过肝脏被部分代谢,然后再进入体循环,这叫首过效应,肝病能影响药物的首过效应。已知肝脏对阿司匹林、哌唑嗪、普萘洛尔、拉贝洛尔(柳胺苄心定)、美托洛尔、异丙肾上腺素、利多卡因、氯丙嗪、哌甲酯、吗啡、哌替啶、喷他佐辛及对乙酰氨基酚等都有很强的首过效应。肝病时,口服给药可使上述药物的首过效应受阻,从而增加了它们的生物利用度的药效,药物的肝清除减慢,血浆中药物浓度升高。所以肝病患者口服很多药时都要减量或延长间隔时间。

(2) 肾脏疾病的影响:肾是仅次于肝的代谢器官。肾衰竭时,很多药物的代谢均可发生障碍。如氢化可的松的还原反应,磺胺甲噁唑,对氨基水杨酸和异烟肼的乙酰化反应及胰岛素的水解反应均可发生障碍。肾功能不全时可出现血浆中伪胆碱酯酶的活性下降,减慢普鲁卡因胺和琥珀胆碱的降解,延长药物半衰期;肾皮质线粒体内1-羟化酶活性下降,可使25-羟胆骨化醇(25-OH-D₃)的1-羟化发生障碍,使维生素D,最终不能转化成活性型的1,25-羟胆骨化醇[1,25(OH)₂D₃]。

(3) 肺脏疾病的影响:近年来证实肺脏也存在许多药酶。肺对药代谢的影响主要通过肝脏表现出来。如各种呼吸系统疾病可促进泼尼松龙在肝脏的代谢,缩短其半衰期;慢性哮喘可加快甲苯磺丁脲的代谢;但急性肺水肿及伴有严重呼吸功能不全的患者由于肝供血不良,而使茶碱在肝脏的代谢减慢而延长其半衰期。

4. 疾病对药物排泄的影响,药物有许多排泄途径,如肾、胆道、乳腺、肠液、唾液、汗或泪等。而其中最要者为肾脏。

(1) 肾小球滤过对药物的影响:在肾小球滤过功能发生障碍时,药物排出减慢,此时,应根据其滤过能力来减少用药剂量。

(2) 肾小管分泌对用药的影响:肾小管分泌药物是一个主动转运过程,需要有载体参与,一般不受蛋白结合的影响。当尿毒症时,蓄积的内源性有机酸阻止这些利尿药(如呋塞米及氯噻嗪)进入作用部位,以致要增大用量,才能在管腔内达到有效的利尿浓度。

(3) 肾小管被动扩散对用药的影响:药物通过肾小球、肾小管,最后到集合管被动重吸收。尿pH值能改变药物的被动吸收,当患者尿pH值升高时,弱酸性药物的离子比率增多,排泄增加,弱碱性药物恰相反。临床上据此调节尿液pH值增加药物排出,从而解救药物中毒,如碱化尿液用以解救苯巴比妥中毒。

(二) 疾病对药效学(药物靶受体)的影响

药物大多与机体细胞上的受体相结合而发生药理效应,因此,受体类型和数目的变化必然影响药物效应。研究证明,疾病时由于机体产生受体抗体的自身免疫,