

SHIYONGXINXUEGUANBINGZHILIAOYAOXUE

SHIYONGXINXUEGUANBINGZHILIAOYAOXUE

主编 张七一 曲彦

实用 心血管病 治疗药物学

山东科学技术出版社
www.lkj.com.cn

实用心血管病治疗药物学

主 编 张七一 曲 彦

山东科学技术出版社

实用心血管病治疗药物学

主编 张七一 曲彦

出版者:山东科学技术出版社

地址:济南市玉函路16号

邮编:250002 电话:(0531)2065109

网址:www.lkj.com.cn

电子邮件:sdkj@jn-public.sd.cninfo.net

发行者:山东科学技术出版社

地址:济南市玉函路16号

邮编:250002 电话:(0531)2020432

印刷者:山东新华印刷厂潍坊厂

地址:潍坊市潍州路753号

邮编:261008 电话:(0536)8236911

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:18

字数:400千

版次:2002年4月第1版第2次印刷

印数:3501-5500

ISBN 7-5331-2151-1

R·636

定价:27.00元

图书在版编目(CIP)数据

实用心血管病治疗药理学/张七一, 曲彦主编. — 济南: 山东科学技术出版社, 2001.1 (2002.3 重印)

ISBN 7-5331-2151-1

I. 实… II. ①张… ②曲… III. 心脏血管疾病—药物 IV. R972

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 49463 号

主 编 张七一 曲 彦
副 主 编 王晏平 林宪如 苏乐群
主 审 宋文宣
主编助理 张亚南
编 者 (按姓氏笔画排序)
 王玉玲 王正忠 王晏平 毕俏杰 李宏建 李德爱
 曲 彦 许秀华 何 勤 苏乐群 苏厚恒 吴秀媛
 邹作君 张七一 张国强 林宪如 徐文莉

特约编辑 郭淑文 马 云

前 言

心血管病是常见病、多发病,也是严重危害人类健康的疾病,积极防治心血管病是我国卫生工作的重要内容之一。尽管目前治疗心血管病有手术、介入等诸多手段,但仍以药物治疗为主。人体对大多数心血管药物反应敏感、强烈,耐受性低,药物用量不足时,难以发挥治疗作用;用药过量可致中毒,甚至死亡。因此,合理、安全、有效地使用心血管药物应是每一位心血管医生必备的素质。为此,我们编写了《实用心血管病治疗药理学》一书,以期起到指导合理使用心血管药物的参考作用。

本书共分 17 章,所介绍的药物有强心甙、非强心甙类强心药、抗心律失常药、 β 受体阻断药、钙拮抗剂、硝酸酯、扩血管药及抗高血压药、抗休克药、降脂药及抗动脉粥样硬化药、血管紧张素转化酶抑制剂、溶栓药、利尿药、抗凝血药及抗血小板药、心肌营养药、心脏免疫调节药等,共计 300 余种药物。

在介绍各类药物时,尽量从实用性和临床应用角度出发,突出治疗学的特点,做到理论与临床结合,药理与治疗结合。对同一类药物一并介绍其“作用机制”、“药理作用”、“临床应用”、“不良反应及注意事项”、“药物相互作用”,而每一种药物的剂量、用药方法、注意事项等均列表说明。这样既便于查阅,又便于对同类药物进行比较,为临床医生选药提供了方便。

心血管药物和临床治疗学发展很快,尤其是近 10 年来在世界范围内开展的多项大规模临床试验,开辟了循证医学的新纪元,为合理使用药物提供了充分的依据。本书在编写过程中参阅了大量国内外最新资料,以期把最新知识奉献给读者。

由于循证医学的问世为临床用药积累了丰富而宝贵的经验,并创立了许多新的理论和依据,因此,临床医生用药再也不能仅仅根据自己的有限经验对疾病进行对症处理,其用药的目的应是减轻症状,延长寿命,提高生活质量。为此,本书的“绪论”等章节中,对各类药物的主要优点和适应证作了简要概论,同时对公认的治疗原则作了简介。

编写本书的目的是把心血管病治疗药理学方面的最新知识奉献给读者,但由于编者水平有限,经验不足,书中难免有错误和不足,诚请同道和广大读者给予批评指正。

目 录

第 1 章 绪论	1
第 2 章 概论	4
第 1 节 药物代谢动力学	4
第 2 节 药效学	6
第 3 节 药物安全性评价	7
第 4 节 药物相互作用	9
第 5 节 机体对药效的影响	12
第 3 章 强心甙	15
第 1 节 强心甙的药理作用和临床应用	15
第 2 节 强心甙中毒	21
第 3 节 强心甙与其他药物的相互作用	24
第 4 章 非强心甙类强心药	30
第 1 节 儿茶酚胺类强心药	30
第 2 节 磷酸二酯酶抑制剂	35
第 3 节 其他强心药	37
第 5 章 抗心律失常药	41
第 1 节 心脏电生理特性及其离子流基础	41
第 2 节 抗心律失常药物的分类	43
第 3 节 各类抗心律失常药物	44
第 4 节 治疗缓慢心律失常药物	62
第 5 节 抗心律失常药物的致心律失常作用	63
第 6 节 抗心律失常药物的联合应用与选择	65
第 6 章 β 受体阻断药	70
第 7 章 钙拮抗剂	90
第 8 章 硝酸酯	108
第 9 章 血管扩张药及抗高血压药	118
第 1 节 血管扩张药的分类	118
第 2 节 血管扩张药的临床应用	120
第 3 节 血管扩张药的选择应用	121
第 4 节 其他抗高血压药	128
第 5 节 抗高血压药的应用原则	130
第 10 章 抗休克药	140

第1节 血管收缩药	140
第2节 血管扩张药	144
第3节 其他抗休克药	149
第11章 降血脂及抗动脉粥样硬化药	152
第1节 概述	152
第2节 胆酸螯合剂	155
第3节 他汀类	156
第4节 贝特类	156
第5节 烟酸类	157
第6节 其他降脂药	158
第12章 血管紧张素转化酶抑制剂	161
第1节 肾素—血管紧张素系统及其功能	161
第2节 血管紧张素转化酶抑制剂	164
第3节 肾素抑制剂	177
第4节 血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂	177
第13章 溶栓药	181
第1节 概述	181
附录:急性心肌梗死溶栓疗法参考方案	183
第2节 溶栓药的临床应用	187
第14章 利尿药	193
第15章 抗凝血药及抗血小板药	202
第1节 概述	202
第2节 抗凝血过程药	206
第3节 抗血小板药	214
第4节 血小板膜糖蛋白受体拮抗剂	227
第5节 常见心血管病的抗血小板及抗凝治疗方案	230
第16章 心肌营养药	234
第1节 供能药物	234
第2节 维生素类	239
第3节 其他药物	246
第17章 心脏免疫调节药	253
第1节 概述	253
第2节 免疫制剂分类	255
中文药名索引	265
英文药名索引	272

第1章 绪 论

心血管疾病是严重危害人类健康的疾病。流行病学研究表明,心血管病同肿瘤一样,是我国人民死亡的主要原因。以高血压病为例,1991年调查结果表明,我国15岁以上人群高血压的患病率为13.57%。据此统计,我国高血压患病人数已接近1亿人;但高血压的知晓率仅为25%,治疗率为12.5%,控制率不到5%,远远低于西方发达国家。我国10组人群前瞻性研究结果表明,收缩压每增加10mmHg*,冠心病的相对危险增加28%,出血性脑卒中增加54%,缺血性脑卒中增加47%;而将血压降至理想水平,则可使冠心病的发病率降低25%,急性心肌梗死病死率降低58%,心力衰竭发生率下降50%,脑卒发生率下降50%。血脂异常是冠心病的重要危险因素,血胆固醇水平长期升高,心血管事件的发生率增加;长期控制血脂于合适水平,可以预防动脉粥样硬化,减轻动脉粥样硬化斑块的程度,从而减少心血管事件。北欧辛伐他汀生存研究(4S)表明,心肌梗死和心绞痛病人接受6年的舒降之治疗,与安慰组比较,治疗组的主要冠状动脉事件发生危险性降低34%,死亡危险性降低30%,使需要搭桥手术的病人减少37%。这些都充分说明,心血管病一、二级预防对于减少心血管病发生率,提高生活质量和延长病人寿命是极为重要的。

目前,大多数心血管病的防治仍以药物治疗为主,但非药物治疗不可忽视。与心血管发病有关的危险因素有家族史、性别、年龄、社会群体、地域环境、静坐生活方式、吸烟、饮酒、肥胖、高血压、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症、高同型半胱氨酸血症、高凝状态、胰岛素抵抗、应激状态、心率较快、高盐饮食等。其中不可改变的因素有家族史、性别、年龄、社会群体、地域环境等。在可以改变的因素中,静坐生活方式、高盐饮食、吸烟、饮酒、肥胖、应激状态等,都可以不用药物治疗;去除这些危险因素就可以减少心血管病的发病率,减少心血管事件和死亡率。

心血管病的治疗可分为药物治疗和非药物治疗。在非药物治疗中,手术治疗和介入治疗占有重要地位,是药物治疗不可替代的。例如,心血管畸形矫正手术、换瓣手术、冠状动脉搭桥手术都可能是治疗病人的唯一方法。在过去纯属内科治疗的一些心血管疾病,因施行外科手术治疗而使病人改善了症状,延长了寿命。以难治性心力衰竭为例,目前已成功地施行了心肌成形术、左室减容术、心脏移植术等。心血管病的介入治疗发展迅速,我国在这一领域中也取得了巨大成就。经皮冠脉腔内血管成形术(PTCA)和冠脉支架技术日臻成熟,经皮冠状动脉斑块旋切术、激光成形术、经皮球囊心脏瓣膜成形术、血管成形术、房室间隔缺损栓堵术、射频消融术、人工心脏起搏术、埋藏式自动心脏复律除颤器等,都已在临床上广泛推广使用。人工心脏起搏术不仅限于治疗缓慢性心律失常,而且在治疗肥厚性梗阻型心肌病(DD)和难治性心力衰竭(多灶起搏)方面也发挥着独特的作用。这些都标

* 1mmHg=0.133kPa。本书为方便起见,血压均使用mmHg。

志着我国心脏介入性诊断治疗已迈入一个崭新的阶段。

近20年来,特别是近10年来,心血管药物的研制发展迅速,新药层出不穷,老药也开发了许多新用途,为临床治疗心脏疾病提供了更多的手段。药物治疗应以疾病的病因和发病机制为前提,以循证医学理论为依据,以大规模临床试验结论指导用药。

循证医学是以大规模(数千病人)、长期(数年)、随机、双盲、对照、前瞻的临床试验方法,评价某一治疗方法或药物的确切疗效,评价的主要目标是治疗组与对照组在心血管事件的发生率和死亡率方面的差异,从而为临床上选用治疗方案和药物提供依据。例如,我们已经比较了解CAST试验、4S试验、HOT试验、HOPE试验,以及我国进行的溶栓试验、开搏通试验等,这些都为广大临床心血管病医生提供了丰富的信息,对指导临床用药发挥着重要作用。

至今,我们对心血管病的药物治疗已经总结出如下经验:

1. 洋地黄类强心甙治疗收缩性心力衰竭,不仅能改善病人的心力衰竭症状、体征及其生活质量,而且可降低再住院率,对死亡率的影响是中性的。而 β 受体激动剂多巴酚丁胺、多巴胺和磷酸二酯酶抑制剂氨力农、米力农只能在短时期内缓解心力衰竭症状,长期应用可增加病死率。

2. 利尿剂是治疗高血压病的基石,也是治疗心力衰竭的基础药物之一;只要病人有心衰症状和体征,就应长期使用利尿剂治疗。醛固酮拮抗剂螺内酯可能有抗纤维化作用。

3. 降脂治疗可减少心血管病的发病率。对冠心病病人行降脂治疗,可减少心血管事件的发生率和死亡率。血甘油三酯水平升高也是一个独立的危险因素,同高胆固醇血症一样,也应予以重视和治疗。

4. β 受体阻断剂不仅是治疗高血压的基础药物之一,对治疗心绞痛,防止心肌梗死后猝死有重要作用;而且近年来临床试验证明,其在治疗充血性心力衰竭方面也有重要作用,长期应用可缓解心力衰竭症状,减少再住院率和病死率。

5. 血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)用于治疗心力衰竭、高血压病、急性心肌梗死的疗效肯定,在减轻或延缓心血管重构方面有重要作用。新近报道的HOPE试验结果证明,ACEI可用于所有与心血管病有关的疾病。

6. 钙离子拮抗剂对高血压、心绞痛的疗效确切,还可以延缓心血管重构;但不宜用于治疗充血性心力衰竭和急性心肌梗死,因为用药后可使其病死率增加。

7. 溶栓药治疗急性心肌梗死的疗效确切,冠脉开通率达60%~80%,但应把握好溶栓窗口。溶栓药治疗不稳定性心绞痛和非Q波心肌梗死的疗效不确切,大剂量溶栓药治疗这两种疾病,可促发心肌梗死,增加病死率。

8. 抗凝治疗适用于冠心病、高血压、PTCA和冠脉支架术后、换瓣术后和缺血性脑血管病。普通肝素、低分子肝素、华法令、阿司匹林、抵克力得、GPⅡb/Ⅲa拮抗剂等均可选用,但其药物选择、剂量及联合用药等的说法不一,有待临床进一步观察和研究。

9. 在抗心律失常药物中,长期使用、药效比较肯定且不增加死亡率的药物是 β 受体阻断剂和胺碘酮。长期用药预防心房纤颤复发时,选用胺碘酮可能更好。

10. 硝酸酯类药物可以扩张冠状动脉,缓解心肌缺血,减轻心脏负荷,增加侧支循环;但易产生耐受性。

11. 急性心肌梗死后应长期使用 β 受体阻断剂、ACEI、抗凝剂和降血脂药,有禁忌证,或血脂水平降至治疗前70%以下者除外。

12. 慢性收缩性心力衰竭应以洋地黄、利尿剂、ACEI、 β 受体阻断剂等四联治疗为基础,利尿剂、ACEI和 β 受体阻断剂均应长期应用,ACEI和 β 受体阻断剂应以达到靶剂量或最大耐受量为准。

在选用药物时,除了针对病因和发病机制治疗以外,还应熟知药物的作用机制、适应证、禁忌证、剂量、用药方法、不良反应与防治措施、药物相互作用等;另外,要了解病人各系统脏器的功能,特别是肝肾功能。要掌握老年人、小儿、孕妇及特殊病人的用药特点,以便药物发挥最好疗效,把不良反应减低到最小程度。

虽然使用药物治疗疾病的有效性、合理性和安全性是选药的首要原则,但必须同时考虑到费用问题。时间—费用—康复应是每一位医务工作者始终追求的目标。

随着社会的进步和科学技术的发展,医学科学也正在发生着日新月异的变化,新技术、新设备、新药品不断开发,世界范围内一些大规模的临床试验正在进行。因此,要不断更新知识,经常查阅国内外最新文献,不断丰富和积累自己的医学知识、临床经验,提高医疗水平,更好地为病人服务。

(张七一)

第2章 概 论

第1节 药物代谢动力学

药物动力学(Pharmacokinetics)简称药动学,是应用动力学的原理研究药物在体内的吸收(Absorption)、分布(Distribution)、代谢(Metabolism)、消除(Elimination)过程及规律的科学。药动学研究的目的在于设计合理的给药方案,使用药个体化,真正做到安全、合理、有效、经济用药。

药动学通过建立特定的数学模型推导出相应的函数表达式,在实际运用中通过实验求出必需的参数,从而建立具体的药动学数学方程来预测体内药物的变化情况。在理论上药动学函数方程很容易推导,但实际上药物的体内过程相当复杂,影响吸收、分布、代谢、消除的每一个因素都可影响药物在体内的具体过程,另外还受病人的个体差异、生理、病理、年龄及其它药物的相互作用等影响。所以,在应用时只有考虑到各个方面的具体因素,才能准确预测药物在病人体内的变化情况,要真正做到“用药个体化”,指导临床合理用药,必须对病人的情况和药动学均有深入了解。

一、药动学基本概念

(一)体内过程

药物从体外进入体内,再从体内排出体外,可分为吸收、分布、代谢和排泄四个阶段,药物的体内过程直接影响到药物疗效的发挥。

1. 吸收 吸收指药物从用药部位进入体循环的过程。除静脉给药外,其他给药途径均有一个药物吸收的过程。药物的理化性质、给药途径、剂型和机体状态是影响药物吸收的主要因素。口服给药可受食物、胃肠道状态、并用药物、首过效应等因素的影响;皮肤给药与药物的理化性质和药物基质关系密切;肌肉给药主要受药物的理化性质影响。

2. 分布 分布指药物吸收入体内后,分布到各组织、器官和体液的过程。药物只有在其作用部位(靶组织)达到一定的浓度才能发挥药理作用。药物的体内分布受理化性质、机体状态和年龄等因素影响。脂溶性药物容易分布到脂肪组织,水溶性药物容易分布到体液中,有些药物对机体的某一部位(组织、器官、细胞)有特异性结合现象,可在其中特异性聚集而达到很高的浓度。作用部位的药物浓度可影响疗效和不良反应。

3. 代谢 药物在体内酶系、肠道菌丛、体液pH值等作用下发生的结构改变称为药物代谢。经体内各种酶系进行的代谢最为普遍,其中最重要的是肝微粒体细胞色素 P_{450} 混合功能酶系,大多数药物都是在此酶系的作用下进行代谢的。年龄、营养、吸烟、遗传因素等对此酶均有影响,在药物代谢酶的催化作用下,药物发生氧化、还原、水解或结合反应,使药物的分子结构发生改变,产生一种或多种代谢产物。

药物代谢后可有三种情况,一是失去药理活性,称为“失活”,大多数药物可被灭活而排出体外。二是药理作用增强,有些药物只有通过体内酶系代谢,使分子结构发生改变,以后才能发挥药理作用,如依那普利在肝内水解转化成有活性的依那普利拉。三是药理活性不发生改变。

因为肝脏是药物代谢的主要器官,所以肝脏疾病可使在肝脏代谢的药物量发生变化,药物容易在体内蓄积而导致中毒,需调整给药剂量。肝脏酶系还受药物作用的影响。有些药物可以诱导肝药酶的产生,增加其活性或数量,从而增加其本身和其他药物在肝脏的代谢,如灰黄霉素可以增加华法令的代谢,称为“药酶诱导剂”。有些药物可以抑制肝药酶的产生,降低其活性或数量,从而降低本身和其它药物在肝脏的代谢,如西咪替丁等可抑制普萘洛尔、华法令的代谢肝药酶活性,称为“药酶抑制剂”。由于药物对肝脏代谢能力的不同影响,所以应用这类药物时应考虑到药物剂量的调整。还有一些药物在血液、胃肠粘膜、肾脏等一处或多处代谢,如福辛普利。

4. 消除 药物从体内排出体外的过程称为消除。药物在体内经过代谢后,可以原形或代谢产物的形式从肾脏、胆道、汗腺、肺呼吸、唾液、乳汁等多种途径排出体外。口服给药时未被吸收的部分随粪便排出消化道,但不属于药物消除的范畴。

(二)房室模型

药动学是建立在一定的数学模型基础上,其数学方程式均在特定的模型下推导得出。这些模型把人体宏观地看成由一个或几个“室”组成,药动学过程也就是药物在这些“室”之间及“室”与外周环境之间的动态过程。

房室模型有单室(Single compartment model)、两室(Two compartment model)和多室(Multic compartment model)之分,常用药物中绝大多数属于前两种模型。“房室”是抽象化的概念,是为了研究药动学而提出的,并不真实存在,但药动学中的每一个“室”都代表着人体的某些器官和组织,有其相关的物理基础。房室模型具有相对性,不管给药初期是多少个隔室,经过一段时间,药物在体内分布达到平衡,即可视为机体是一个大隔室。

二、药动学有关参数

1. 血药浓度—时间曲线(Plasma concentration-Time curve) 简称药时曲线,是以血浆药物浓度为纵轴、用药时间为横轴所描绘的二维曲线图,它直观地表现了药物浓度在体内的变化过程,是药动学中最基础的概念。

2. 曲线下面积(Area under curve) 用AUC表示,指药时曲线和横轴之间的面积,以 $\mu\text{g}/(\text{ml}\cdot\text{min})$ 或 $\text{mg}/(\text{L}\cdot\text{h})$ 表示。

3. 表观分布容积(Apparent volume of distribution) 指假定药物完全均匀分布,体内全部药物按其在血浆中同样浓度分布时所占的体液体积,一般以 V_d 表示,通常以体内药物总量除以血浆药物浓度求得,单位为 L/kg 。表观分布容积是一个假设的容积,事实上几乎没有一种药物能够在体液中完全均匀分布,人们只是利用 V_d 值对药物的分布情况作大致的推测, V_d 值较低说明药物血浆浓度高于组织浓度, V_d 值较高则说明药物主要分布在组织中。

4. 峰浓度(C_{max})与达峰时间(T_{max}) 峰浓度是单次给药后所达到的最大血药浓度,达峰时间是指达到峰浓度时所需的时间,反映药物吸收的速度。

5. 清除率(Clearance) 指单位时间内被机体清除的药量,用CL表示,单位一般用ml/min,表示单位时间内有相当于多少体积的血浆所含的药物被消除。总清除率等于肾清除率、肝清除率和其它清除率之和。

6. 生物半衰期(Biological half-life) 用 $t_{1/2}$ 表示,指体内药物消除一半所需要的时间,是药代学中的重要参数。单次给药后经过6~7个半衰期可使药物基本消除干净。在两室模型中,又有分布半衰期和消除半衰期之分,分别用 $t_{1/2\alpha}$ 和 $t_{1/2\beta}$ 表示。

7. 稳态血药浓度(Steady state concentration) 用 C_{ss} 表示,指药物按一定的剂量和间隔时间多次给药后,血中维持在相对稳定水平时的药物浓度,此时药物的吸收量和消除量基本平衡。

8. 生物利用度(Bioavailability) 指药物以原形到达血液循环的速度和程度,以F表示。生物利用度分为绝对生物利用度和相对生物利用度。绝对生物利用度指药物吸收量和应用量的比值;相对生物利用度是样品药物吸收量与标准药品吸收量的比值。药物生物利用度反映药品的内在质量。

9. 首过效应(First pass effect) 也称第一关卡效应。系指药物从消化道吸收,随血流经肝脏时被代谢、分解,使实际进入人体循环的药量减少的现象。有些药物首过效应显著,如 β 受体阻断剂普萘洛尔、美托洛尔,抗心律失常药维拉帕米、利多卡因等都存在肝首过效应,使用时应加以注意。可通过改变给药途径而避免首过效应。

10. 负荷剂量>Loading dose) 也称突击剂量,是指首次用药时加大剂量,目的是使血药浓度快速达到治疗浓度或得到所需的效应。通常使用常量并按半衰期给药,需经过6次以上才能达到稳态水平,为了尽快达到稳态浓度常加大首次剂量,对于按半衰期间隔给药的药物,首次剂量加倍即可。使用负荷剂量时,应注意避免峰浓度过高引起的不良反应。

三、个体化给药

药物在体内的过程受各个阶段、各种不同因素的影响,相同的给药方案应用于不同的病人得到的血药浓度差异很大,即使同一个病人,在不同的身体状态下也可得到不同的血药浓度。对于相同的药物浓度,不同的病人敏感性也有较大差异。个体化给药的目的就是要使血药浓度保持在最低有效治疗浓度之上、最低中毒浓度之下。因此要因人而异,根据药动学数据制定适合具体病人的给药方案,即个体化给药,使病人获得良好的治疗效果。

第2节 药 效 学

药效学(Pharmacodynamics)是研究药物对机体的作用、作用原理、量效关系及相关影响因素的科学。

一、受体学说

药物进入人体后如何发挥作用,为什么有些药物增加剂量后治疗作用没有相应提高,受体学说较好地解决了这些问题。受体学说的概念最早在1878年由Langley提出,现在已成为生物医学科学极为重要的基本理论。受体学说认为,无论是身体内源性物质,如神经介质、激素、代谢物、抗原、抗体等,还是外源性具有生物活性的物质,如药物、毒物等,它

们产生效应的最终原因都是其分子与体内某种大分子相互作用,或者这些小分子改变了大分子的微环境,使大分子的功能活动受到影响所致。大多数药物在体内都有其相应的特异性作用点,一般为大分子蛋白质,称为受体(Receptors),药物分子与受体相结合而影响或改变体内的信息传递,从而发挥治疗作用。与受体相结合的这些物质相应地称为配体(Ligand),药物与受体结合后产生两种效应,若药物本身有内在药理活性,结合后可改变受体的功能而引发一系列生理效应,这样的药物称为激动剂(Agonists);若药物本身无内在药理活性,而是通过与内源性激动剂竞争结合特异性受体来抑制内源性激动剂发挥作用,则称为拮抗剂(Antagonists)。人体内的受体数量是有限的,当药物达到一定浓度时,受体的结合达到饱和状态,此时即使再增加药物浓度,也无法提高药物效应。

二、构效关系

许多生物活性物质都是先与细胞上的特异性受体结合,然后导致酶活力或某种离子通道状态改变,激发一系列的生化反应而发挥最终作用。药物与受体分子之间作用引起的药理效应是一个复杂的过程,受体分子的不同分布、不同亚型、不同活性中心,以及药物与受体活性结合方式不同都将导致药理效应的差异。人们在实践中发现,结构相似的化学物质往往有类似的生物活性,对其结构进行修饰后其活性也会发生相应的变化。药物虽然以整体分子与生物体发生作用,但分子中各个基团在药理效应过程中的作用性质和能力并不相同。同一类药物都有一个结构相同的基团,或一个相似的分子骨架,如果去掉这个基团或破坏其特定分子骨架,药物的药理活性将随之消失,我们把这样的部分称为母核,而药物分子中其它部分影响着药物的作用强度、抗菌谱、理化性质、代谢方式等。常用的青霉素类、头孢类、喹诺酮类及××地平、××普利、××洛尔等都有相同的母核,人们通过改变功能基团来改善药物的性质,从而得到某大类的一系列药物。药效关系对于药品研制是非常有用的。例如,可以从传统草药中分离出有效成份,再通过改造分子结构探讨各基团的作用,然后保留有效母核,改造其它功能基团,以达到提高活性、降低不良反应的目的。

三、量效关系

药物剂量的大小与药物效应强弱之间的关系称为量效关系。在一定的剂量范围内,增加药物的剂量会使药物效应相应加强,当药物用量超过一定限度时可引起中毒反应;或者少数药物用到一定剂量后,即使再增加剂量,药理作用也不会增强。

按量效关系可以将药物的用量分为最小有效量、治疗量、极量、中毒量、致死量。最小致死量与最小有效量之间的比值可用来衡量药物的安全范围。对于安全范围窄的药物,应进行药物浓度监测,按照病人的具体情况精心调整给药方案。

第3节 药物安全性评价

一、药物的耐受性

药物耐受性(Tolerance)是指药物连续多次应用于机体后,药物对机体的效应逐渐减弱,必须不断地增加用药剂量才能达到原来的药物效应。也就是机体对药物逐渐适应的一种状态。耐受性是药物治疗中常见的问题,其发生机制可因药物的作用原理不同而异。例

如,长期服用巴比妥类药物的病人,可因此类药物的药酶诱导作用使体内药酶活性大大提高,促使机体对药物的代谢加快,药物半衰期缩短,必须增加给药剂量或缩短给药间隔才能达到有效的血药浓度;而长期使用胰岛素的病人,则胰岛素的用量需逐渐增加才能控制血糖,这是因为体内的受体有向下调节作用,长期高浓度的胰岛素刺激可使受体数量逐渐减少,所以应提倡以小剂量胰岛素或单组分的高纯度胰岛素进行治疗;某些抗菌药物对细菌的最低抑菌浓度也有不断增高的趋势,这是细菌对药物的一种耐受性现象,应引起重视。

二、治疗药物监测与时间药理学

治疗药物监测(Therapeutic Drug Monitoring,简称TDM)是通过测定血液中药物的浓度,利用药动学的原理和公式来调整给药方案,目的是使病人的血药浓度始终处在有效治疗浓度范围内,避免浓度过高造成毒性反应,或浓度过低而达不到治疗作用。

TDM是近10多年新崛起的一门涉及药动学、药效学、药理学、化学等多学科的医学边缘科学,是在相关仪器、设备和理论高度发展的基础上发展起来的,在个体化给药中具有重要意义。正如前文所述,药物的治疗效果不仅与药物剂量密切相关,而且还受机体因素的影响,虽然依据药动学模型通过计算可得到合理的给药方案,但其计算十分复杂,很多参数不能及时获得,给实际应用带来困难,TDM可直观地解决这一问题。

临床上,以下药物的安全范围较窄,治疗浓度和中毒浓度十分接近,应该进行药物监测,如地高辛、氨茶碱等;长期服用某种药物而突然更换厂家;药物的个体差异较大,特别是由遗传因素引起的,如普鲁卡因胺的乙酰化代谢等;药物的代谢或消除器官受损,如肾损害和肝脏损害时,应用毒性较大的药物;米氏药动学过程的药物用药剂量较大时,如普奈洛尔等;中毒症状和疾病本身的状况不宜区分的药物,如用苯妥英钠治疗癫痫。为了研究群体的药动学过程,对以下情况进行药物浓度监测有利于寻找原因:病因明确但应用常规剂量时疗效不佳;常规剂量出现毒性反应;怀疑合并用药引起的不良反应;诊断和处理药物过量中毒。

时间药理学(Chronopharmacology)是研究人体生理昼夜节律对药物作用和体内过程影响的科学。人体生理机能可随时间有规律地变化,如血压、体温、内分泌激素,甚至哮喘的发病时间等,每天24小时都是不同的,机体对药物的敏感性、对疾病的抵抗力、对药物的毒性反应也随时间的不同而有差异,这些都是常见但又容易忽略的问题。时间药理学就是从这方面入手来调整给药方案,提高对疾病的治疗作用。

TDM中不应忽略时间药理学的影响,测定药物浓度时取样时间可使测定结果发生差异,在实施个体化给药的过程中,TDM和时间药理学都有重要的地位。

三、药物不良反应

药物不良反应(Adverse Drug Reactions,简称ADRs)是指质量合格药品在正常用法用量下发生的与治疗目的无关的有害反应,包括副作用、毒性反应、过敏反应、致畸、致癌、致突变、药物依赖、特异质反应、变态反应、后遗效应等。药物不良反应可分为两大基本类型,即A型反应和B型反应。A型反应是由药物药理作用增强而引起的,其特点是与剂量有关,可以预测到,发生率较高而死亡率低。B型反应是与药物药理作用完全无关的异常

反应,与剂量无关,难以预测,发生率低但死亡率高,一旦发生,后果较严重,常因发生突然、抢救不及时而死亡。

引起药物不良反应的因素很多,基本分为三大类:①药物因素:包括药物的纯度、理化性质、剂量、杂质、给药途径、用药方法、化学结构及贮存条件等;②机体因素:包括种族、性别、年龄、遗传、血型、饮食、营养状态、病理生理状态及个体差异等;③环境因素:长期生活、工作在有害环境下或特殊环境下的人,常因机体摄入大量有害物质或机体处于不良状态而产生某种病症,药物与有害物质之间可产生相互作用而引发不良反应,或者特殊机体状态下对药物不适应而产生某种反应,如铅中毒导致溶血性贫血和末梢神经炎,三硝基甲苯引起肝损害,缺乏阳光照射引起软骨病等。

预防和判断药物不良反应是研究 ADRs 的最终目的。目前,国际上已经建立了多种制度和办法,对药物不良反应进行监测和因果关系分析取得了丰硕的成果,但是还没有统一的国际标准,在对 ADRs 的判定中,临床用药经验占有相当重要的地位。历史回顾队列研究、前瞻性队列研究、药物暴露对照研究、横断面研究等方法常用来研究各种可疑药物不良反应的发生原因,也是药物流行病学研究的重要内容。

第4节 药物相互作用

药物相互作用(Drug Interaction)是指同时或间隔一定时间使用两种或两种以上药物时发生的药物之间、药物与机体之间的作用,可以因此而改变药物的理化性质、体内过程、药理作用等,从而改变药物的药理效应和不良反应。

药物之间的相互作用可以发生在药物体内过程的各个阶段,在药动学方面,药物之间可以因改变胃肠道吸收环境或相互结合,使溶解度降低而影响吸收;因药物之间竞争与血浆蛋白结合使其在血液中的游离型药物浓度变化;因诱导或抑制体内酶系而干扰药物的正常代谢;通过对胆道功能的影响和改变尿液的 pH 值,或肾小管的主动分泌干扰药物的排泄。在药效学方面,药物之间可以发生相加作用、协同作用、拮抗作用和敏感化现象等。

近年来,临床应用药物的种类不断增加,新药不断用于临床,病人同时应用多种药物治疗的现象相当普遍,必然使药物之间的相互作用不断增加,但目前临床比较重视的还是药物的体外相互作用(主要是配伍禁忌)和以增加疗效为目的的联合用药,而对其它方面的药物相互作用重视不足。实际上,不良药物相互作用(使疗效降低、不良反应增加的相互作用)发生于很多病例,而且并非无规律可寻,通常可以从药物的化学结构、药理作用、不良反应等方面以某一类药物来探讨,并弄清发生的机制,以此类推,可以得到其他同类药物发生相互作用的可能性。常见心血管系统药物的相互作用见表 2-1。