

世纪
CENTURY

精编临床用药必备

Desk Reference of Clinical Drug-Use

主 编 史美甫 郭 涛 李 明 李开俊
副主编 卢晓阳 赵久荣 吴金虎 杜士明
主 审 熊方武



中国科学技术出版社
CHINA SCIENCE & TECHNOLOGY PRESS



精编临床用药必备

Desk Reference of Clinical Drug-Use

主 编	史美甫	郭 涛	李 明	李开俊
副主编	卢晓阳	赵久荣	吴金虎	杜士明
主 审	熊方武			

中国科学技术出版社
CHINA SCIENCE & TECHNOLOGY PRESS
•北京 Beijing•

图书在版编目(CIP)数据

21 世纪 - 精编临床用药必备 / 史美甫、郭涛、李明、李开俊主编 .
—北京: 中国科学技术出版社, 2003.7
ISBN 7-5046-3542-1

I . 21... II . 史... III . 药物 - 手册 IV . R97-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 061630 号

中国科学技术出版社出版

北京市海淀区中关村南大街 16 号 邮政编码: 100081

电话: 010-62179148 62173865

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

中国科学院印刷厂印刷

*

开本: 787 毫米 × 1092 毫米 1/16 印张: 72.5 字数: 2246 千字

2003 年 8 月第 1 版 2003 年 8 月第 1 次印刷

印数: 1-6 000 册 定价: 135.00 元

(凡购买本社的图书, 如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责调换)

前言

随着医药科技的飞速发展,新药研究开发加快,新产品源源涌向市场,为防病治病不断增添强有力的武器。面对药物品种大量增加,种类日益繁多,案头常备一本内容丰富、知识新颖、富有实用性的用药指南书籍是非常必要的。

药能治病,也可致病,随着新药频频面市,药物不良反应以及因不良的药物相互作用导致的药物不良反应发生率也在逐渐上升。药害常常给人们带来巨大的痛苦,甚至危及生命。因此,临床医师和临床药师必须首先具备对人民身体健康高度负责的精神,切不要以为诊断明确了事情就好办了;必须认识到确诊只是完成了诊疗工作的一半甚至是一小半,更重要的工作是如何保证人民用药安全、有效、可控、稳定、经济、合理,正是为了履行这一崇高的职责,我们编写了这本《21 世纪——精编临床用药必备》,在新的 21 世纪到来之际,与医药界的同道们共同探讨临床用药经验。

本书的章节基本上是按照我国国家基本药物的编排框架安排的,以利于相互参照。在全书内容上,着力于求新而实用,收集到的药学新信息截至 2003 年初,使本书的使用价值延续的时间较长。某一药物如在多章中出现,除必须分列专述之外,一般均采用参见方式,既能全面了解某一药物的全貌,又可大大节约篇幅。

开篇第一章,除简略介绍一些必须掌握的药学基本知识之外,比较重点地描述药物不良反应、药源性疾病、药物相互作用以及特殊人群的安全用药问题。这些问题在临床用药中常常得不到足够的重视,因此,在专述每一药物时,又做了详尽的说明,使医师和药师在利用药物有利一面的时候,还要考虑到药物给人体造成不良影响的另一面,权衡利弊,合理用药。

美国 FDA 对孕妇用药很慎重,尽量将众多的药物都纳入他们命名的“Pregnancy Categories”中,而将孕妇安全用药的等级分为 5 级。这一方面是为了保证母婴的安全,另一方面则是为了在权衡利弊的情况下,使孕妇不至于失去任何用药治病的机会。我们认为这种辨证权衡的方法具有实际的指导意义,因而可借鉴为我所用,将其译为

“孕期危险等级”,并将其分级引进每一有关的药物中,醒目地提请用药者予以关注,权衡利弊,合理用药。

药代动力学是药物在体内吸收、分布、代谢和排泄过程中的科学记录,是指导临床用药的可靠依据,也是合理用药、安全用药的基础;然而由于以往对这方面的资料收集偏少,加之有的用药者不够重视,对已经触目的资料未予深入探讨,于是在面对个体化用药的时候往往不知所措。因此,为了方便使用者掌握好用药安全、合理,避免不必要的失误,我们详细地收录了每一药物的药代动力学和相关数据参照,这也是本书的特点之一。

剂量与用法是体现用药是否安全、合理的实际问题。剂量的大小、给药的途径、哪种制剂更适合具体的疾病、年龄和性别都是在用药前应考虑到。在一药多种适应证的情况下,用药剂量和方法绝对不可能完全相同,本书由于是临床用药必备,因而叙述详细具体,更具有指导性。例如在第2章抗感染药物之末,还专门附上了一个“抗菌药物的合理选用”,又在第3章抗肿瘤药物之末安排了一个“联合化疗方案”,想必对临床用药具有一定的指导作用。

国外资料常报道一些药物的新适应证。在美国,有的新适应证是通过FDA批准的,有的虽尚未被批准,但临床上已在使用的。这种情况很像我们常说的“老药新用”。国内外医药期刊常有老药新用的使用经验,有些报道在重复使用中得到了验证。我国迄今尚未见到对某一新适应证进行大规模再评价的实例,散在各期刊中的老药新用报道确实不少。同样验证的报道多了,广泛的临床认可就成了公认的事实。例如阿托品、东莨菪碱和山莨菪碱治疗感染性休克和大咯血,阿司匹林作为抗血小板药而用于冠心病,双密达莫治疗儿童秋季腹泻,沙立度胺(反应停)治疗麻风病,多种喹诺酮佐治肺结核,等等。这些老药新用的作用,甚至超过了对老适应证的作用价值。事实足以说明,在拓展新适应证之前,总是要经过一个反复验证过程的。这或许可以说是一种非正式的上市后再评价过程,能够通过长时间的客观验证之时,也许恰是被广泛认可之日。如将这些药物新用途一概拒之门外,会闲置大量药物的潜在作用。因此,为了充分利用这些用药的拓展经验,我们对来自国内外的“老药新用”资料进行了反复筛选,原则上是常见于各期刊通过反复验证而有功效的,并将其列入“参考用途”一栏中。采用此一提法,一则是这些用法尚未经有关部门批准成为正式适应证,因而不具备法

律效果,其二是“老药”这个名词很难确定其时限。

药品名称虽有统一的通用名,但使用中仍比较混乱,不少资料中常将别名(包括商品名)作为通用名用。本书首先一律使用通用名,为适应市场需要,也列出一些常见的别名。必须要说明的是,过去人们常将某药的盐名作为碱名用,例如氯胍(proguanil)是基质的通用名,临床常用其盐酸盐,商品名为百乐君(Paludrine),但一般常将百乐君称作氯胍(参阅本书第214页)。有的药物有多种盐,更易造成混乱。为此,本书全面参考了世界卫生组织出版的《Drug Dictionary》(1999),严格区分了通用名(即世界上所公认的INN)和别名(包括商品名)。

本书的参编人员较多,统稿中难免留下一些错误和遗漏,欢迎广大读者不吝赐教,以便修订时纠正。谢谢!

史美南

2003年5月1日于杭州

编 辑 委 员 会

主任委员 史美甫 主任药剂师、
教授,浙江省药剂专业委员会
主任委员,全国医院药学专业
委员会委员

副主任委员 郭 涛 主任药师、
教授,中国人民解放军药学
专业委员会委员,国家药品
审评专家库专家

主 编	史美甫	郭 涛	李 明	李开俊
副 主 编	卢晓阳	赵久荣	吴金虎	杜士明
主 审	熊方武			
主 问	余传隆	熊方武		

委 员 (按姓氏笔画排序)

马 珂	王 波	王 桂 平	尤 庆 虎
卞 旭 鵬	卢 晓 阳	申 屠 建 中	冯 胜 民
祁 金 文	闫 红	许 安 荣	杜 士 明
杜 晓 依	李 开 顺	李 开 俊	李 明 明
李 淑 珍	李 新 胜	李 晴 宇	杨 继 红
杨 俊 锋	吴 丽 花	吴 秀 华	吴 金 虎
汪 友 永	汪 玲 玲	陈 启 民	严 严 伟
林 一 飞	金 戈 戈	周 丽 娟	欧 阳 吾 锋
路 英 威	钟 泰 迪	闻 福 才	赵 久 荣
赵 青 威	郭 曼 茜	涂 自 良	高 运 学
高 声 传	郭 亮 大 胜	黄 开 和	黄 明 珠
曾 晓 丽	谢 家 海	雷 清 生	赖 英
管 亮 贤	戴 山 卫		

参编人员 (按姓氏笔画排序)

王 贵 法	方 保 林	江 建 民	吴 金 玉
吴 葆 华	余 翠 琴	张 凡	杭 汉 强
范 广 玲	侯 恩 恩	徐 飞 龙	戚 飞 剑
韩 钢	管 红 芳		

目 录

第 1 章	临床用药基础	(1)
第 2 章	抗感染药物	(41)
第 3 章	抗肿瘤药	(277)
第 4 章	麻醉药及其辅助用药	(335)
第 5 章	镇痛、解热镇痛、抗炎和抗痛风药	(377)
第 6 章	中枢神经系统药物	(423)
第 7 章	治疗精神障碍药物	(481)
第 8 章	自主神经系统药物	(523)
第 9 章	心血管系统药物	(567)
第 10 章	调血脂减肥胖药物	(643)
第 11 章	呼吸系统药物	(661)
第 12 章	消化系统药物	(689)
第 13 章	泌尿系统药物	(729)
第 14 章	血液系统药物	(743)
第 15 章	激素及影响内分泌的药物	(783)
第 16 章	抗变态反应药	(833)
第 17 章	免疫系统药物	(851)
第 18 章	维生素、肠内外营养药及矿物质类药物	(867)
第 19 章	调节水、电解质及酸碱平衡用药	(889)
第 20 章	骨调节药	(895)
第 21 章	妇产科和计划生育用药	(903)

第 22 章	眼科用药	(919)
第 23 章	皮肤科用药	(933)
第 24 章	耳鼻咽喉科用药	(965)
第 25 章	口腔科用药	(975)
第 26 章	解毒药	(983)
第 27 章	酶类及生物制品	(993)
第 28 章	放射性药物	(1019)
第 29 章	诊断用药物	(1029)
第 30 章	消毒防腐药	(1043)
第 31 章	杀虫、灭鼠及灭螺药	(1057)
中文索引		(1071)
英文索引		(1105)

第 1 章

临床用药基础

Basis of Clinical Drug-Use

药物剂量计算方法	(2)	药代动力学的概念及其主要	药源性血液病	(29)
药物计量单位	(2)	参数	合理用药基本原则	(30)
老年人及儿童患者用药剂量		药动学参数与临床用药方案	特殊人群的安全用药问题	
计算方法	(2)			(31)
给药途径	(2)	生物利用度	老年人的安全用药问题	(31)
注射给药	(2)	生物利用度的概念	老年人的药动学改变	(32)
胃肠道给药	(5)	生物利用度的测定	老年人的药效学改变	(32)
舌下含服	(5)	影响生物利用度的因素	老年人处方原则	(35)
直肠给药	(5)		孕妇的安全用药问题	(35)
吸入给药	(6)	制剂的生物等效性	新生儿和儿童的安全用药	
透皮给药	(6)	影响药物活性的因素	问题	(37)
贮库制剂给药	(6)	机体方面的因素	肝功能不全者的给药原则	
靶向给药方法	(7)	药物方面的影响		(38)
其他给药途径	(7)	药物相互作用	药物经济学的意义和临床应用	
药物体内过程	(7)	药物不良反应、药源性疾	价值	(39)
跨膜转运	(7)	病与合理用药	最低费用分析	(39)
药物的吸收	(8)	药物不良反应与药物不良	费用-效益分析	(39)
药物的分布	(9)	反应监测	费用-效果分析	(39)
药物的代谢	(10)	药源性疾病	费用-效用分析	(40)
药物的排泄	(11)	药源性肝脏疾病	敏感度分析	(40)
药代动力学与临床用药	(11)	药源性肾脏疾病		

1 临床用药基础(basis of clinical drug-use)

大凡科技方面的书籍,开卷必先谈基础,本书自不例外。限于篇幅,这一章只可能涉及临床用药基础的主要方面,也是用药前必须首先掌握的基本知识。人类已进入崭新的21世纪,随着人民生活水平的不断提高,必然对健康生活提出了更高的要求。药物是保障健康生活不可或缺的物质,如何合理、安全、有效地使用药物,是所有医师和药师都应当关注的问题。为了合理地掌握给药途径,了解药物在体内的过程,让临床用药与药代动力学有机地结合起来,如何提高药物的生物利用度,怎样避免发生药源性疾病,对几种特殊人群如何合理用药,怎样让病人少花钱治好病。诸此,都可以在本章找到合适的答案。

由于新药不断上市,药物品种日益增多,而药物不良反应和有害的药物相互作用的发生

率也随之大幅度上升,不仅威胁着病人的生命,也造成巨大的经济损失。这两方面的问题正是以往临床中较少关注的薄弱环节。本章对此进行较详细的叙述,可能是有必要的。尽量减少药物不良事件的发生,是我们医药工作者的神圣职责,也是广大患者的迫切希望。

1.1 药物剂量计算方法 (calculative method of drug dose)

1.1.1 药物计量单位(measure of drug)

药物计量单位统一使用国家法定的计量单位,统一采用国际符号标示:

1. 长度:米(m),分米(dm),厘米(cm),毫米(mm),微米(μm),纳米(nm)
 $1\text{ m}=10\text{ dm}=10^2\text{ cm}=10^3\text{ mm}=10^6\text{ }\mu\text{m}=10^9\text{ nm}$
2. 体积:升(L),毫升(ml),微升(μl)
 $1\text{ L}=10^3\text{ ml}=10^6\text{ }\mu\text{l}$
3. 质(重)量:千克(kg),克(g),毫克(mg),微克(μg),纳克(ng)
 $1\text{ kg}=1000\text{ g}=10^6\text{ mg}=10^9\text{ }\mu\text{g}=10^{12}\text{ ng}$
4. 压力:帕(Pa),千帕(kPa)
 $1\text{ Pa}=10^{-3}\text{ kPa}$
 $1\text{ atm}=760\text{ mmHg}=101.3\text{ kPa}$
 $1\text{ mmHg}=0.13332\text{ kPa}=133.32\text{ Pa}$
 $1\text{ cm H}_2\text{O}=0.09807\text{ kPa}=98.07\text{ Pa}$
5. 密度: kg/m^3
6. 剂量单位: mg/kg (按体重计)
 mg/m^2 (按体表面积计)

有的药物采用“单位”计量,“IU”代表国际单位(如维生素)，“U”指生物制品(包括酶活力)，“u”一般用于抗生素。

1.1.2 老年人及儿童患者用药剂量计算方法(dose calculating method of elderly and children)

1.1.2.1 按体重(kg)算法 先根据年龄估计体重,再由体重计算剂量:

- 1~6个月儿童体重(kg)=月龄 $\times$ 0.6+3
 7~12个月儿童体重(kg)=月龄 $\times$ 0.5+3
 1岁以上儿童体重(kg)=月龄 $\times$ 2+8

$$\text{儿童估计用药剂量 (kg)} = \frac{\text{成人剂量}}{60\text{ kg (成人剂量)}} \times \text{儿童体重 (kg)}$$

1.1.2.2 按年龄算法(见表 1-1)

1.1.2.3 按体表面积(m^2)计算剂量法 有些

药物的使用剂量是根据体表面积计算的,体表面积可以通过图 1-1 和图 1-2 确定。在身高和体重的相应点上画一根横切体表面积标尺的直线,切点上的数据即是所求之体表面积。

表 1-1 按年龄用药计算法

年 龄	相当于成人用量的比例
初生~1岁	1/24~1/12
1~2岁	1/8
2~4岁	1/6
4~6岁	1/4
6~8岁	1/3
8~12岁	1/2
12~15岁	3/5
15~18岁	3/4~1
60岁以上	3/4

1.2 给药途径(route of administration)

1.2.1 注射给药(injection administration)

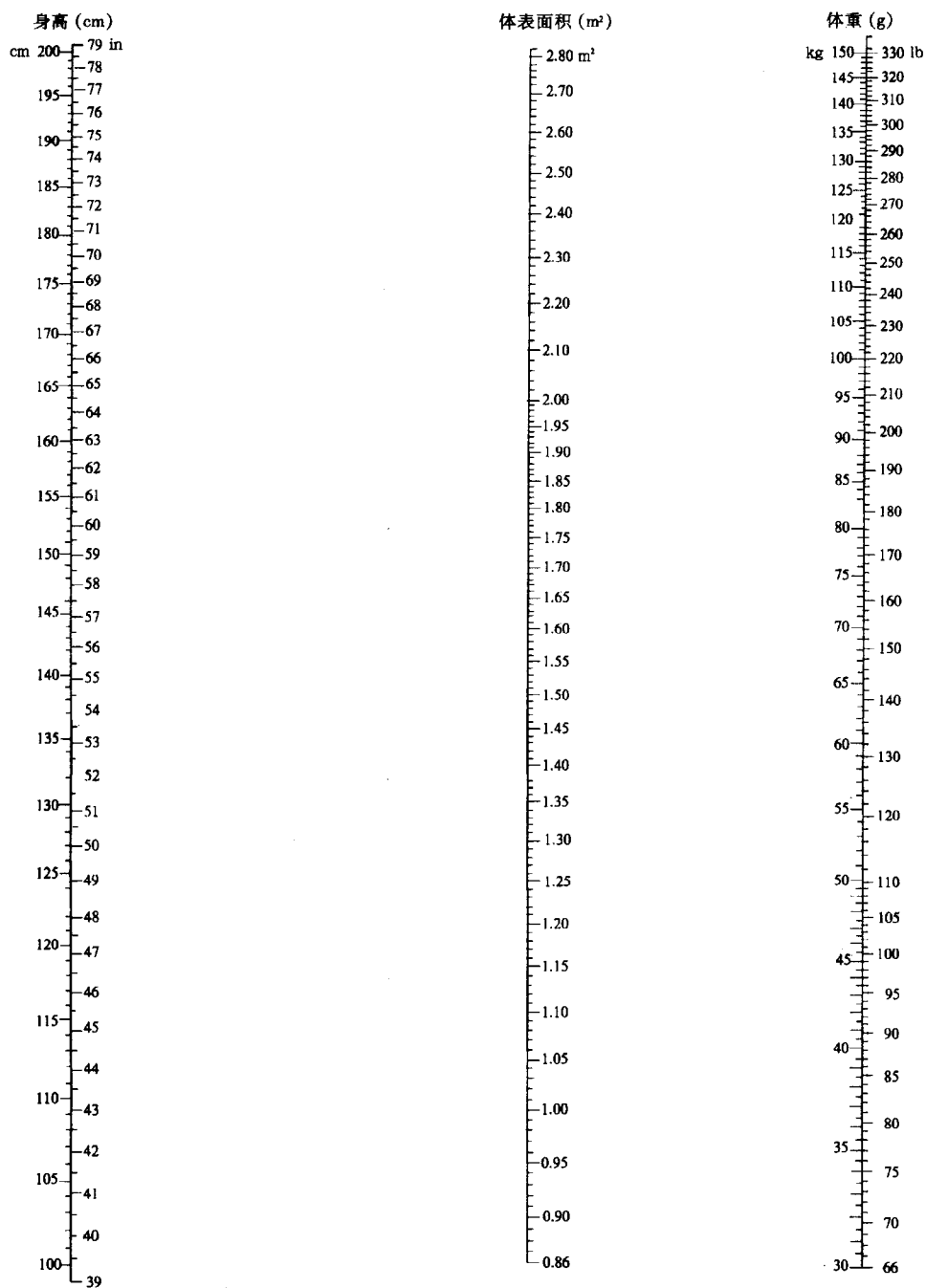
注射给药有许多优点,如吸收快,起效速,生物利用度高,是危症抢救中不可缺少的措施之一。但也存在着不少缺点,如肌注时剂量受到一定的限制,局部疼痛,甚至偶有无菌性脓肿形成。静脉给药有一定的配制过程,费用较高,有些药物对血管有刺激,引起疼痛,有时出现血栓性静脉炎;有些药液溢出血管,可致局部组织坏死。因此,凡口服可吸收,又不属于抢救用药,应尽可能不用注射给药方法。

1.2.1.1 静脉注射 水溶性药物可供静脉注射,可避开影响药物吸收的各种因素,迅速达到血药峰值,迅速起效。但推注不可太快,以免血药浓度突然上升而引起严重的不良反应。

1.2.1.2 静脉输注 欲在一段时间内保持稳定的血药浓度,可以采用持续静脉输注。通过调整溶液的浓度和(或)输注的速率就可将血药浓度控制在预期范围内。

有些注射液,特别是某些细胞毒抗癌注射液,在静脉注射或输注时,偶尔会溢出血管外引起皮下组织坏死。为防止这种有害情况发生,可参阅第3章抗肿瘤药柔红霉素叙述中所推荐的一种注射方法。

我国有些医院已经建立了静脉药物配置中心,这



在身高和体重的相应点上画一根直线，横断体表面积标尺，其切点上的数据即所求体表面积

图 1-2 成人体表面积

对合理用药(尤其是抗生素合理应用)和安全用药,避免污染起到了极为重要的作用。

肝素锁(heparin locks)是一种间断性输液的常用方法。蝴蝶型注射针头的末端有一个橡皮管闭锁装置,它可以接受重复输注。每次输完药物之后,可用少量的肝素稀释液冲洗输液管,使静脉保持着开放的状态。这样就可使病人获得比用传统的静脉输注方法大得多的活动机会。

希克曼导管(Hickman catheters)通过皮下穿刺方法插入外侧颈静脉中。病人可从此途径接受化疗、完全胃肠外营养(TPN)、抗生素和血液制品。如欲保留静脉通道可用5%葡萄糖注射液慢速输注。

1.2.1.3 肌肉注射 水溶性或油性药物(一般不超过3 ml)均可做深部肌肉注射,药物由肌肉间隙穿越毛细血管的内皮细胞进入血流,吸收十分迅速。无论是离子状态或非离子状态的药物,均能快速透过毛细血管壁,不呈现膜屏障作用。油性注射剂如丙酸睾酮则吸收缓慢,为避免形成硬块,必须深部肌注。

1.2.1.4 皮下注射 与肌肉注射一样,皮下注射的药液应无刺激性。毛细血管对水溶性药物无论是非电离型或电离型,均无屏障效应。但1次用量不可超过2 ml。某些局麻药液中加入少量肾上腺素使血管收缩,可延长局麻效应。

1.2.1.5 其他注射途径 ① 动脉注射:目的在于使某一靶器官或组织中的药物浓度达到最高程度,相比之下循环于全身的药物浓度达到最低水平。这既能加强疗效,且可减少不良反应的发生,如抗肿瘤的靶向药物治疗;不过有时会引起动脉痉挛及坏疽。② 椎管内注射:使药物不受血脑屏障的阻隔,直接进入蛛网膜下腔作用于中枢神经系统。③ 体腔内注射:为了治疗的需要,也可以向胸腔、腹腔或关节腔内注射药物。如有意识地向胸腔内注射四环素,使胸膜愈着。也可向浆膜腔内注射抗肿瘤药物或抗感染药物。

1.2.2 胃肠道给药(gastro-intestine tract administration)

1.2.2.1 口服药物吸收的主要部位 弱酸性药物在胃液中呈非电离型,增加脂溶性,在胃内易被吸收。吸收率还取决于其他因素,如吸收表面积。小肠上部由于有绒毛及微绒毛存在,极大地增加了药物的吸收面积,即使肠内容物的pH有所上升,使弱酸性药物在较高pH环境中非电离型减少,但吸收面积却仍在增加,有效地地补偿了由于脂溶性下降所致穿透生物膜

的能力减弱。例如10分钟内吸收率:乙醇在胃内吸收6.3%,小肠内64%。苯巴比妥(弱酸药物)在胃内吸收2.8%,小肠52%。两者在小肠内的吸收率分别为胃内吸收率的10倍和18倍。由此可见,绝大多数药物均在小肠内被大量吸收。

1.2.2.2 胃排空及肠道运动对吸收的影响

胃内容排空的 $t_{1/2}$ 一般为20~60分钟,一片未崩解的药片从胃内排空的时间是15分钟~7小时不等。胃排空对药物吸收的影响较大,大多数药物只把胃当作暂时的贮所。弱碱性药物在胃内酸性环境中吸收迟缓。弱酸性药物如水杨酸在胃中迅速吸收。药片的溶出速率也是影响吸收的关键因素。小肠蠕动可加速药片的溶出速率,因此,药片进入小肠后其吸收速率就会大大加速。一般来说,缩短胃排空的时间,可加速药物的吸收。使胃排空迟缓的药物有:苯丙胺、吗啡、抗胆碱能药;反之,空腹、轻度活动、冷饮、稀酸溶液、甲氧氯普胺、多潘立酮和向右侧卧位,均可加速胃排空。胃溃疡患者的胃排空比无溃疡者快。溶出速率缓慢的药物有肠溶片及缓释药片,加速胃肠运动可使药片在肠道内加快通过,结果使吸收减少。胃部分切除后,会减少地高辛、左旋多巴、磺胺类、乙胺丁醇、乙琥胺、铁或叶酸的吸收,而对氨水杨酸仍然吸收良好。服用任何药物时,应避免同时使用改变胃肠运动的药物,以防前者的吸收受到影响。有些药遇酸而失活,有些不易经胃吸收,还有些药对胃有强烈刺激,这些药都不宜经口服用。但要肯定的是,绝大多数药物是可以通过口服而发挥良好疗效的。口服方式简便、价廉、副作用较轻,安全性相对最好。

1.2.3 舌下含服(sublingual administration)

口腔黏膜吸收药物的优点是使药物避免因接触胃液或肠液而失活,还可避免首过效应而降低生物利用度。甲基睾酮舌下给药的吸收率比口服高40%~50%,药物在口腔内吸收需要较大的油-水分布系数。刺激性大的药物不宜经此途径给药。硝酸甘油、缩宫素及异丙肾上腺素均可通过舌下给药。

1.2.4 直肠给药(rectum administration)

药物栓剂或小容量药液保留灌肠经直肠黏膜吸收的优点是,可以避免药物被胃酸或消化酶破坏。如给药部位恰当,药物吸收后,可由直肠中、下静脉和肛管静脉绕过肝脏直接进入血液循环,可减少首过效应。

适用于昏迷病人或不能口服的患者。具有异味的药物,也可制成栓剂使用,如吗啡美辛栓剂。不过,直肠内无绒毛,吸收面积小,使吸收不完全或不规则是栓剂的不足之处。此外,还应考虑此种投药法对直肠黏膜的刺激性。

1.2.5 吸入给药(inhale administration)

由于肺泡的巨大面积(60 m^2),肺泡毛细血管中血液循环迅速和肺泡上皮细胞的通透性强,药物可经由气管吸入而达肺泡。使肺成为极好的吸收药物的器官。吸入给药可作为全身给药的途径之一,如乙醚吸入麻醉所起到的全麻作用。亚硝酸异戊酯的吸入,能瞬间控制住心绞痛发作。吗啡及4-氢大麻醇亦较易经肺吸收。吸入给药更多用于呼吸道阻塞性疾患,常用的有气雾剂以及微粒固体粉末(色甘酸钠)。药物进入呼吸道的深度取决于药物粒径大小等诸多因素,通常雾化微粒以 $0.5\text{ }\mu\text{m}$ 为最佳。如能配合张口深吸气,可促使药物穿入较深部位。气雾吸入有90%在接触口腔及咽壁后被咽下,仅10%可达细支气管。色甘酸钠是微细粉末吸入,咽下的颗粒不被吸收。吸入的异丙肾上腺素于咽下后,在肠道中被破坏或经肝首过效应而失活。

随着支气管的不断分支,管腔的内径愈来愈小。故气雾小滴愈接近肺泡、流动的速度就愈慢。只有直径小于 $2\text{ }\mu\text{m}$ 的药物小滴始可进入最小的细支气管及肺泡。

1.2.6 透皮给药(transdermal administration)

药物制成软膏剂、乳膏涂布或透皮贴剂贴于皮肤,除在患处起到局部治疗作用外,还可吸收入血,发挥全身治疗作用。

透皮剂型的优点:①可避免口服药物被消化道中的酸、酶等破坏,免受食物吸附及消化道功能等影响。②无首过效应。③无注射给药的不便,1次用药代替几次给药。④药物贮库释药持久,使 $t_{1/2}$ 短的药物明显延长药效。⑤并可随时中止给药。

透皮剂型的缺点:①对皮肤有刺激性和局部过敏反应。②可能产生耐受性,如硝酸甘油。③制作工艺较繁琐,价格较贵。

硝酸甘油透皮膜贴于前胸,其释药率达 $5\sim 10\text{ mg}/24\text{ h}$ 。东莨菪碱的透皮膜为 2.5 cm^2 ,贴于耳后,3天释药 1.5 mg 。

1.2.6.1 透皮给药的吸收途径 皮肤表层是药物通过的一个屏障。油-水分配系数大的脂溶性药物,可透过皮肤表层。真皮层对药物并无屏障作用。药物由3种途径通过角质层:①由汗腺导管的开口,仅占皮肤表面面积的0.04%。②经由毛根、毛囊透过,占皮肤表面的0.2%。上述两个部位是覆盖皮肤表层角质的不连续处。③角质层,由连续无缝的角质层透入皮下,而达毛细血管。

1.2.6.2 影响透皮吸收的因素 药物透入身体各部位皮肤的速率各不相同。其顺序为:耳后,皮肤,阴囊,头皮,趾间,前臂和足底。

当皮肤的完整性遭破坏时,药物透皮吸收率就明显增加。正常皮肤的吸收率为 $1\%\sim 2\%$,刮去表层后,吸收率可增加到 $78\%\sim 90\%$ 。婴儿的透皮吸收率比老年人高得多。

当角质层湿润时,可提高透皮吸收率;用塑料薄膜覆盖皮肤,表层水分可由10%增加到50%,使皮质激素的吸收率增加100倍,全身效应明显增加。氮酮(a-zone)等透皮促进剂,可使原药的透皮吸收率明显增加。

传递体(transfersome)为一种新型透皮药物的载体,是在普通脂质体磷脂的双分子层中加入表面活性剂(如胆酸钠,这种载体除具有一般脂质体和皮肤之间的良好亲和力,安全无毒之外,还具有高度的柔韧性和渗透性。透皮药物有了这种传递体,就很容易透过皮肤角质层到达真皮层,继而进入血管和淋巴管)。

使用硝酸甘油透皮制剂(Nitrodur II),在12小时内测血药浓度,以求吸收部分(FA)对 t 作图。按0级动力学, k_0 是单位时间内透皮吸收药量。精确测定稳态血药 C_{ss} ,及 AUC_{∞} ,得:

$$k_0/FA = C_{ss}/AUC_{\infty}$$

透皮药物FA的斜率取决于 C_{ss} 及 AUC_{∞} 。

1.2.7 贮库制剂给药(depot preparation administration)

1.2.7.1 贮库注射剂 肌注后药液沉着于组织中,宛如贮药库,缓慢释放药物。此种剂型早有开发,如胰岛素锌悬液或鱼精蛋白锌胰岛素;维生素 B_{12} 与鞣酸锌结合等。

药物贮库亦可固定在体外,如美国Alza生产的AR/MED静脉给药装置。贮药筒装药液25 ml,注射速度为 $0.4\sim 2\text{ ml/h}$,按需要可增加到 3 ml/h 。此装置缚于患者体表,定时定量自行给药,也可中止给药。病人可从事室内轻工作,连续输注数日到数月。

1.2.7.2 植入给药方法 可植入皮下,多为内分泌制剂,长效避孕药等。快雌醇 23 mg 的胶囊,可供植入下腹部,皮下释药 45 $\mu\text{g}/\text{d}$,用于治疗前列腺癌。植入 2 个胶囊可使 6 个月内血浆睾酮下降到去势水平,相当于长期使用普通制剂。

生物可降解的控释植入制剂。由 β -磷酸三钙制成多孔陶瓷小片,吸附广谱抗生素硫酸庆大霉素(0.4~1.5 mg)及软脂酸-硬脂酸-甘油(5.4%~13.8%),植入慢性骨髓炎病灶附近,可使局部浓度升高利于控制感染。小片上的孔径控制释药速率,可连续释药 2~3 周,释药呈一级动力学过程。

1.2.8 靶向给药方法(targeted drug delivery system)

靶向给药方法是某种特异的靶向制剂通过局部或血液循环送到指定的靶区。所谓“靶区”就是特指的某一病变部位。该部位可以是某一器官,可以是某一组织,也可以是某类细胞。其特点是利用载体将药物选择性地集中于作用部位(即病区或靶区)而发挥治疗作用。其优点是,用药量小,因而全身毒副作用轻;用药量虽小,但由于药物可浓集于病区,从而发挥强力的治疗作用。尤其是抗癌的细胞毒药物更适于采用此种靶向给药方法。

使用靶向给药方法少不了靶向制剂。此种新型制剂好比装上了弹头的导弹。导弹是一种载体,靶向制剂也有载体部分(如乳剂、脂质体、微囊、微球和纳米囊)。弹头命中攻击点发挥毁灭作用,药物就好比弹头,在靶区根除病变,发挥治疗作用。

成功的靶向制剂应具备三大要素,即定位蓄积、控制释药和无毒可生物降解。按其作用特点可分为局部靶向、机械靶向、生物物理靶向、化学靶向和生物靶向。按靶向功能程度又可分为三级靶向,即:① 一级靶向:药物的转运限于作用部位的毛细血管;② 二级靶向:药物能选择性地被转运到靶细胞上;③ 三级靶向:药物连同载体一并通过胞饮进入靶细胞内,经酶解使药物从载体中释放出来,直接作用于靶细胞核。目前认为,带有单克隆抗体的含药脂质体或毫微球的靶向作用极高,可望对癌症治疗产生优异的效果。

1.2.9 其他给药途径(other route of administration)

眼内给药,有液体型、半固体型、膜剂等。眼用制剂应无菌,对眼无毒性及刺激性。大部分药物滴入眼

内后,停留在结膜囊内。由于毛细管现象扩散及瞬目反射而扩至角膜前的薄膜层中。药物透过角膜,至前房而达虹膜。

阴道与子宫内的贮库制剂有阴道栓、阴道片、乳膏、凝胶、溶液、海绵、冲洗剂等,均属阴道内给药范畴。

1.3 药物体内过程(procedure of drug in body)

药物的体内过程一般包括吸收、分布、代谢、排泄,而跨膜转运则贯穿于整个体内过程中。

1.3.1 跨膜转运(membrane-crossed-transport)

跨膜转运的方式主要有被动转运、主动转运和膜动转运。

1.3.1.1 被动转运 脂质双分子层的内部是疏水的,带电荷的物质(离子)极难通过。药物跨膜转运的扩散率主要取决于药物分子量的大小,在脂质中相对可溶性和膜的通透性。药物分子中只能由浓度高的一侧扩散到浓度低的一侧,其转运速度与膜两侧药物的浓度差(浓度梯度)成正比。浓度梯度愈大,扩散愈容易。此种转运不需消耗 ATP,只能顺应浓度差而转运,不存在饱和现象,可包括简单扩散、滤过和易化扩散。

1. 简单扩散(simple diffusion):又称脂溶扩散(lipid diffusion)脂溶性药物可溶于脂质而通过细胞膜。药物的脂/水分配系数(lipid/aqueous partition coefficient)愈大,在脂质层的浓度愈高,跨膜转运速度愈快。大多数药物的转运方式属简单扩散。其扩散速率 R 与药物的扩散常数 D' 、膜的面积 A 以及药物的浓度梯度($C_1 - C_2$)成正比;而与膜的厚度 X 成反比。最主要的是浓度梯度。

$$R = D'A(C_1 - C_2)/X$$

简单扩散受药物解离度的影响很大。多数药物是弱有机酸或弱生物碱,在体液中可部分解离。解离型极性大,脂溶性小,难以扩散;而非解离型药物的极性小,脂溶性大,容易跨膜扩散。非解离型药物的多少,取决于药物的解离常数(K_a)和体液的 pH。可用 Henderson-Hasselbach 公式说明。式中 pK_a 是解离常数的负对数值。

弱酸性药物

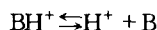
$$\text{HA} \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{A}^-$$

$$K_a = \frac{[\text{H}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$pK_a = pH + \lg \frac{[HA]}{[A^-]}$$

$$\frac{[\text{非解离型弱酸}]}{[\text{解离型弱酸}]} = \frac{[HA]}{[A^-]} = \lg^{-1}(pK_a - pH)$$

弱碱性药物



$$K_a = \frac{[H^+][B]}{[BH^+]}$$

$$pK_a = pH + \lg \frac{[HA^+]}{[B]}$$

$$\frac{[\text{解离型弱碱}]}{[\text{非解离型弱碱}]} = \frac{[BH^+]}{[B]} = \lg^{-1}(pK_a - pH)$$

当 $pH = pK_a$ 时, $[HA] = [A^-]$ 或 $[BH^+] = [B]$, pK_a 是弱酸性或弱碱性药物的溶液在 50% 解离时的 pH 值。根据药物的 pK_a 值和环境的 pH 值之差, 可算出简单扩散达到动态平衡时, 解离型和非解离型药物的比值。

如阿司匹林为弱酸, pK_a 3.5, 在 pH 1.4 的胃液中解离约 0.8%; 但在 pH 7.4 的血浆中几乎完全解离(约 99.99%)。说明阿司匹林在酸性环境中, 解离型少, 可通过胃黏膜吸收到血浆中。

如弱碱利舍平 pK_a 6.6, 胃液 pH 1.4, 肠液 pH 7.4, 分别求利舍平在胃液及肠液中非解离型药物含量?

$$[BH^+]/[B] = \lg^{-1}(pK_a - pH)$$

胃中 $[BH^+]/[B] = \lg^{-1}(6.6 - 1.4) = \lg^{-1}5.2 = 1.58 \times 10^5$ 。非解离型药物含量 $= 1/(1.58 \times 10^5 + 1) = 6.3 \times 10^{-6}$, 故含量极少。

肠中 $[BH^+]/[B] = \lg^{-1}(6.6 - 7.4) = \lg^{-1}(-0.8) = 0.16$ 。非解离型药物含量 $= 1/(1 + 0.16) = 0.86$ 。

可见, 弱酸性药在酸性环境中不易解离, 而在碱性中容易解离。弱碱性药则相反, 在酸性环境中大部分解离, 而在碱性中解离少。常用药物的 pK_a 值可从有关文献上查到。

在生理性 pH 变化的范围内, 强酸、强碱, 以及极性强的季铵盐可全部解离, 不易透过生物膜, 难以吸收。弱酸性或弱碱性药物则大多数是非解离型, 被动扩散较快。一般而言, pK_a 3~7.5 的弱酸药及 pK_a 7~10 的弱碱药受 pH 的影响较大。

2. 滤过(filtration)或水溶扩散(aqueous diffusion) 分子量小于 100、不带电荷的极性分子, 如水、尿素、乳酸等水溶性小分子药物, O_2 , CO_2 等气体分子可通过水溶扩散跨膜转运, 但甘油较难通过, 葡萄糖几乎不能通过。滤过是指有外力促进的扩散, 如肾小球滤过。其相对扩散率与该物质在膜两侧浓度差成正比。

3. 易化扩散(facilitated diffusion)或载体转运(car-

rier transport); 扩散要通过细胞膜中某些特异性蛋白质——通透酶(permease)的帮助, 如葡萄糖进入红细胞需要葡萄糖通透酶, 铁剂转运需要转铁球蛋白, 胆碱进入胆碱能神经末梢等, 分别通过特异性通透酶的帮助, 将分子或离子顺其浓度梯度或电化学梯度扩散。不需供应 ATP, 易化扩散速率比简单扩散快得多。每一种通透酶只能转运一种分子或离子, 或与这种分子或离子非常相似的基团。当药物浓度过高时, 载体可被饱和, 转运率可达最大值。载体可被类似物质占领, 表现出竞争性抑制作用。

另外一种易化扩散是膜上存在多种离子通道蛋白(ion channel protein), 可选择性地分别与 Na^+ , K^+ , Ca^{2+} 结合, 形成各自的通道, 允许相应的离子迅速依其浓度差移动。各种离子通道蛋白可被特异性阻断剂所抑制, 如四乙基铵在膜内侧阻断 K^+ 通道; 河豚毒在膜外侧选择性阻断 Na^+ 通道。如离子通道蛋白的开放和关闭主要受膜两侧电位差的影响, 就称为电压依赖性通道; 如主要受化学物质所决定, 则称为化学依赖性通道。

1.3.1.2 主动转运 主动转运的特点是需要消耗 ATP; 分子或离子可由低浓度或低电位的一侧向较高一侧转运, 故又称逆流转运(countercurrent transport)。这种转运需要膜上的特异性载体蛋白, 如 Na^+ , K^+ -ATP 酶(钠泵)、 Ca^{2+} , Mg^{2+} -ATP 酶(钙泵), 质子泵(氢泵)和儿茶酚胺再摄取的胺泵等。此种转运对药物在体内的不均匀分布及肾脏排泄影响较大, 而与吸收的关系较小。转运过程有饱和现象。由同一载体转运的两种以上药物间可出现竞争性抑制作用。

1.3.1.3 膜动转运 大分子物质的转运都伴有膜的运动, 其方式有二: ① 胞饮(pinocytosis)又名吞饮或入胞。某些液态蛋白质或大分子物质可通过生物膜的内陷形成的小胞吞噬而进入细胞内。如脑垂体后叶粉剂, 可从鼻黏膜给药吸收。② 胞吐(exocytosis)又名胞裂外排或出胞。某些液态大分子物质可从细胞内转运到细胞外, 如腺体分泌及递质的释放等。

1.3.2 药物的吸收(absorption of drug)

吸收(absorption)是指药物从用药部位进入血液循环的过程。除直接静脉注射外, 药物吸收的快慢和多少与药物的理化性质、给药途径、吸收环境等密切相关。

1.3.2.1 胃肠道吸收 药物口服后从胃肠道黏膜吸收, 主要是通过被动转运。分子量愈小、脂溶性愈大或非解离型比值越大, 越易吸收。胃液在 pH 0.9~1.5