



全国中等卫生职业教育规划教材

供中等卫生职业教育各专业使用

案例版™

药物应用基础

(第二版)

主编 赵彩珍 李 娟



科学出版社

R1
20133.2

阅 览

全国中等卫生职业教育规划教材

案例版™

供中等卫生职业教育各专业使用

药物应用基础

(第二版)

主 编 赵彩珍 李 娟

副主编 庞相云 晋银香

编 委 (按姓氏汉语拼音排序)

付 蕾 虎 婷 晋银香 李 娟

庞相云 秦晓婷 王晓晶 魏 睿

武新海 赵彩珍



科 学 出 版 社

北 京

· 版权所有 侵权必究 ·

举报电话:010-64030229;010-64034315;13501151303(打假办)

内 容 简 介

本书是根据教育部关于“深化教育改革,大力推动培养模式、管理体制、课程体系、教学方法改革与创新”的要求组织编写的,主要介绍药物应用基础的基本理论、基本知识和基本技能。全书突出了案例教学的教学内容以及教、学、做一体的教学理念,注重药物的临床应用和应用注意。在药物治疗方面为缩短学生的临床适应期奠定基础。本书内容条理清晰,巧妙的构思体现了教材的生动性;活泼的形式呈现了教材的新颖性;案例和A₂型题增加了教材的实用性;链接提升了教材的趣味性;考点提示突出了教材的知识点;朗朗上口的口诀帮助学生记忆。

本书是一本实用性较强的新型教材,可供中等卫生职业教育各专业使用。

图书在版编目(CIP)数据

药物应用基础 / 赵彩珍,李娟主编. —2版. —北京:科学出版社,2013.3
全国中等卫生职业教育规划教材

ISBN 978-7-03-037002-0

I. 药… II. ①赵… ②李… III. 药理学-中等专业学校-教材
IV. R9

中国版本图书馆CIP数据核字(2013)第045363号

策划编辑:袁琦 / 责任编辑:许贵强 丁海燕 / 责任校对:宣慧
责任印制:肖兴 / 封面设计:范璧合

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

北京佳艺恒彩印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2010年2月第 一 版 开本:850×1168 1/16

2013年3月第 二 版 印张:11

2013年3月第五次印刷 字数:345 000

定价:25.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

第二版前言

为体现中等卫生职业教育的特色、适应我国飞速发展的职业教育的要求,编者在第一版的基础上,选拔组织了新的编写委员会,进行了《药物应用基础》“案例版”第二版的编写工作。

本教材从医学基础着手,在编写中力求做到科学性、实用性、趣味性、启发性和前瞻性,注意突出了药物的基本理论、基础知识,以掌握基本技能为突破口,适合中职层次护理、助产、卫生保健、影像技术、口腔修复工艺、临床检验等专业的学生学习和使用。

鉴于本教材版面有限,本教材在第一版的基础上,正文部分去掉了“学习目标”;为适应卫生部新颁布的执业医师考试新大纲的要求,正文部分增加了“考点提示”,更加突出了重点内容;目标检测题加强了选择题 A₂ 题型的编写。个别章节的内容进行了变动,以确保本教材的实用性和更好地与临床结合。

本教材配套的 PPT 教学课件与上一版相比更加生动、简洁,内容更加丰富,重点更加突出,以提高教师使用和学生学习的兴趣。

本教材的编写得到了各编委所在院校以及科学出版社的大力支持,再次表示深深的感谢。同时感谢上一版董国平、李天民、栗艳婵、宁小红等编委的支持和帮助。

由于编者学识和能力有限,本教材错误和不足之处,恳请各位同仁和读者批评指正。

编 者

2012 年 12 月

第一版前言

职业教育是我国教育改革的一种重要模式,为了适应我国新世纪飞速发展的职业教育要求,从职业教育的现状出发结合临床工作实际,提高学生的学习兴趣,体现教学中学生的主体地位,把学生培养成基础扎实、具有科学思维方式和掌握熟练技能的高素质人才,编写了《药物应用基础》“案例版”。

本教材每章节开始列了学习目标,有利于学生掌握重点、理解难点、了解全面,在对每章节代表药重点阐述的同时,对其他药物的特点进行了比较,并列出了一些新观点、新疗法、新药物。在单元小结后附有相应的单元目标检测,便于学生即时复习、巩固所学知识。

本教材从医学基础着手,从案例及药物的发现趣闻导入,以相关医学知识为链接,增加了教材的科学性、启发性、适用性和趣味性,注意突出了药物的基础理论和基本知识,以掌握基本技能为突破口,适用于中职层次护理、助产、卫生保健、影像技术、针灸、口腔技术等专业的学生学习和应用。

本教材除理论和实践教学正文部分外,配有相应的 PPT 教学课件,以便各位教师在教学中使用。

本教材的编写得到各编委所在学校及科学出版社的大力支持,在此表示谢意。

由于编者水平有限,本教材不足之处恳请各位同仁和读者批评指正。

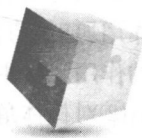
编 者

2009 年 11 月

目 录

第1章 总论	(1)
第1节 绪言	(1)
第2节 药效学	(1)
第3节 药动学	(4)
第4节 影响药物作用的因素	(7)
第2章 抗微生物药	(11)
第1节 抗微生物药概论	(11)
第2节 β -内酰胺类抗生素	(11)
第3节 氨基糖苷类抗生素	(14)
第4节 其他类	(15)
第5节 合成抗菌药	(17)
第6节 抗结核病药	(19)
第7节 抗真菌药和抗病毒药	(21)
第8节 消毒防腐药	(23)
第3章 抗寄生虫病药物	(25)
第1节 抗疟药	(25)
第2节 驱肠蠕虫药	(26)
第3节 抗阿米巴药及抗滴虫药	(28)
第4章 抗恶性肿瘤药	(30)
第5章 传出神经系统药物	(35)
第1节 概述	(35)
第2节 胆碱受体激动剂	(37)
第3节 胆碱酯酶抑制剂和胆碱酯酶复活剂	(39)
第4节 胆碱受体阻滞剂	(42)
第5节 肾上腺素受体激动药和阻滞药	(44)
第6章 局部麻醉药	(49)
第7章 中枢神经系统药物	(52)
第1节 中枢兴奋剂	(52)
第2节 镇静催眠药	(53)
第3节 抗癫痫药	(57)
第4节 抗精神失常药	(60)
第5节 镇痛药	(65)
第6节 解热镇痛抗炎药	(68)
第8章 抗变态反应药	(72)
第1节 组胺和抗组胺药	(72)
第2节 钙剂	(73)
第9章 消化系统药物	(75)
第1节 消化系统药物概论	(75)
第2节 消化功能调节药	(78)
第3节 泻药和止泻药	(79)

第10章 呼吸系统药物	(83)
第1节 平喘药	(83)
第2节 镇咳药	(84)
第3节 祛痰药	(85)
第11章 子宫兴奋剂和抑制剂	(87)
第1节 子宫平滑肌兴奋剂	(87)
第2节 子宫平滑肌抑制剂	(89)
第12章 利尿剂和脱水药	(91)
第1节 利尿剂	(91)
第2节 脱水药	(93)
第13章 心血管系统药物	(95)
第1节 抗高血压药	(95)
第2节 抗慢性心功能不全药	(100)
第3节 抗心律失常药	(103)
第4节 抗心绞痛药	(106)
第5节 调血脂药	(109)
第14章 血液和造血系统药物	(112)
第1节 促凝血剂、抗凝血剂和溶栓药	(112)
第2节 抗贫血药	(117)
第3节 血容量扩充药	(121)
第4节 促白细胞生成药	(122)
第15章 激素类药物	(123)
第1节 肾上腺皮质激素类药物	(123)
第2节 甲状腺激素类药及抗甲状腺药	(127)
第3节 降血糖药	(130)
第4节 性激素及拮抗剂	(134)
第5节 计划生育用药	(136)
参考文献	(139)
实验教程	(140)
附录 常用药物制剂和用法	(151)
药物应用基础教学大纲	(162)
目标检测选择题参考答案	(167)



第1章 总 论

第1节 绪 言

一、药物与药物应用基础的概念

药物是指能够影响机体器官生理功能和/或细胞代谢活动,用于预防、治疗、诊断疾病及调节人体生理功能(计划生育、减肥、健美等)的物质。其基本内容为:一是药物效应动力学(即药效学),研究药物的作用和作用原理;二是药物代谢动力学(即药动学),亦称体内过程,研究药物的吸收、分布、生物转化(生物代谢)及排泄。药物应用基础是阐述药物的作用、用途、不良反应及用药注意等内容的一门医学基础课程,也是一门医学桥梁学科。

考点提示:药物的属性

二、学习目的

学习该课程的目的,在于掌握药物的基本信息点如作用、用途、不良反应及用药注意等,为适应执业要求而奠定坚实的理论基础。

三、用药注意

(一) 给药前

要明确用药目的及合理性,了解用药史、过敏史、排除禁忌证,并向有关人员介绍药物的基本知识。

(二) 给药

给药时须核实药名、规格、批号、浓度、溶媒、剂量及给药途径是否规范;有无配伍禁忌;剧毒药品的应用更须谨慎。

(三) 重视药物的二重性

充分调动机体的积极因素以体现药物的防治效应,多方面合作以减轻或避免药物的不良反应。

四、学习方法

(一) 联系基础知识

药物通过影响机体原有机能而显效,足见基础学科知识对学习药物应用基础的必要性。

(二) 记住药物特点

药物种类繁多,掌握其共性是必需的,能够抓住其个性(即特点)则是重要的。应从类别中寻找共同规律,在同类中比较其不同特点,以掌握自学的技能。

(三) 理论联系实际

通过实验操作,既可验证理论知识,又有助于培养观察、分析事物及解决问题的能力。

第2节 药 效 学



护考链接

以下各项何为兴奋作用,何为抑制作用

- | | |
|-----------|-----------|
| A. 酶活力提高 | B. 肠蠕动减弱 |
| C. 肌肉收缩 | D. 支气管扩张 |
| E. 腺体分泌增多 | F. 唾液分泌减少 |
| G. 心跳加快 | H. 肠蠕动增强 |

一、药物作用

(一) 药物的基本作用

药物与机体细胞间的原始作用称为药物作用,而将机体对药物所产生的反应称为药物效应。两者旨在强调方式与结果的差异,但习惯上常把它们统称为药物作用。在药物影响下机体(包括病原体)所发生的生理、生化功能的改变——兴奋或抑制,称为药物的基本作用。

1. 兴奋作用 药物使机体原有功能的增强称为兴奋作用。过度兴奋则可致痉挛或惊厥。

2. 抑制作用 药物使机体原有功能的减弱称为抑制作用。过度抑制则可致麻痹。

有些药物对同一个体的不同系统、不同器官或组

织可兼有兴奋或抑制作用。如肾上腺素对心肌呈兴奋作用,而对支气管平滑肌则呈抑制作用。

(二) 药物作用的方式

1. 局部作用和吸收作用 药物的作用仅仅表现在进入血循环之前称为局部作用。如碘伏对皮肤的消毒作用。药物效应的出现必须是在进入血循环之后称为吸收作用,亦可称为全身作用。如青霉素的抗菌作用。因此,血循环被视为“分水岭”。

2. 选择作用 在一定剂量下,药物对不同组织器官的作用性质和作用强度的差异称药物的选择性作用(选择性)。选择性作用既是药物分类的基础,也是临床选择用药的依据。在临床用药时,应尽可能用选择性高的药物。选择性作用具有相对性,随着药物剂量的增加,其选择性逐渐降低,甚至出现毒副反应。

3. 其他 如直接作用和间接作用(继发作用)等。

(三) 药物作用的临床效果

药物对机体既可产生有利的防治作用,又可引起对机体不利的不良反应,该特性称为药物作用的二重性。

1. 防治作用 为用药目的所在,可分为预防作用和治疗作用。

(1) 预防作用:指预先给药,以避免疾病或症状加剧的作用。如补充小剂量碘制剂有助于预防呆小病。

(2) 治疗作用:药物所产生的符合治疗目的作用称为治疗作用。据其治疗目的不同可分为对症治疗和对因治疗。对症在于减轻痛苦,对因旨在根除疾病。此外,还有补充治疗或替代治疗,其目的在于补充营养物质或内源性活性物质(如激素)的不足。如补铁用于缺铁性贫血等。

链接

2007年春节联欢晚会上中国残疾人艺术团表演的舞蹈《千手观音》带给人们震撼,不仅是因为舞蹈本身的华美,更在于参加这个舞蹈表演的21位舞者全部都是聋哑演员。这21名演员中有18人系因药物致聋。在这18人中,绝大部分又都是在2岁前后,因为发烧时使用的抗生素导致的耳聋。

据中国聋儿康复研究中心透露,我国7岁以下儿童因为不合理使用抗生素造成耳聋的数量多达30万,占总体聋哑儿童比例的30%~40%。

2. 不良反应 是指质量合格药品在正常用法、用量下产生的与给药目的无关的或意外的有害反应。药物不良反应出现的潜伏期长短不一,如发现四环素对骨骼的影响用了10年;发现非那西丁造成肾损害花了75年等。因而在各个医疗环节必须严密监测药

物不良反应。常见类型有以下几种。

(1) 副作用:是指药物在治疗剂量下出现的与用药目的无关的作用。其主要特征是:①药物选择性较低,难以避免;②对机体危害不大;③具有预知性且在药物干预下可避免或减轻;④属于药物对机体功能的可逆性改变,随减量或停药可自然消失;⑤与防治作用可相互转化。如阿托品兼有抑制胃肠蠕动和抑制呼吸道腺体分泌等作用,当用于治疗肠绞痛时出现的口干为副作用;而用于麻醉前给药时引起的胃肠蠕动减弱现象也成了副作用。临床实践中应将可能出现的副作用预先告知患者,以提高其依从性。

(2) 毒性反应:由于用药剂量过大、用药时间过长及个体对药物的敏感性过高而产生的危害性反应。根据发生速度可分为急性、亚急性和慢性毒性。所谓三致反应,即致畸、致癌、致突变,属于慢性毒性反应范畴。特点:①发生率和药物的用量有关;②对人体的危害性大;③毒性反应常发生于肝、肾、骨髓造血系统、消化系统、神经系统等;④合理用药可以避免。

链接

“反应停”事件

20世纪60年代前后,在欧美一些国家,为治疗妊娠呕吐而广泛地应用沙利度胺(反应停),结果导致1.2万余名短肢畸形儿(海豹胎)降生。

此事件不仅引起了人们对药物致畸的高度重视,而且对“胎盘屏障”这一天然保护产生质疑。此后,药物的安全性研究在医学界受到极大重视。

(3) 超敏反应:又称过敏反应或变态反应。是少数个体对少数药物产生的病理性免疫反应。其特点是:①发生与药物效应、剂量无关,和病人的体质有关;②临床表现轻重不一,如发热、皮疹、哮喘及过敏性休克等;③不可预知。因此,对易过敏的药物或过敏体质患者,用药前应详细询问用药史、过敏史;应用可能引起过敏性休克的药物时,在做好抢救措施的前提下,须做皮肤过敏试验,曾有过敏史或过敏试验阳性者均属禁忌并做好记录。

(4) 后遗效应:指停药后血药浓度降至有效浓度以下时所残存的药物效应。如巴比妥类催眠,患者次晨出现头晕困倦等。

(5) 继发反应:由于药物的治疗作用引起的不良后果,称继发反应,又称治疗矛盾。如广谱抗生素长期使用可引起二重感染。

(6) 药物依赖性:①心理依赖性(习惯性):连续应用某药,一旦停药,患者产生继续用药的欲望或强迫性行为称为心理依赖性。②生理依赖性(成瘾性):反复应用某药,一旦停药可导致严重的生理功能紊乱甚至出现戒断症状,称为生理依赖性。易产生习惯性的药物被列为“精神药品”;具有强烈成瘾性的药物,

将其列为“麻醉药品”。两类药在临床应用中均受严格控制。特别是麻醉药品必须按照《国家麻醉药品管理条例》严格管理和使用。

考点提示:不良反应与副作用的异同点;副作用、毒性反应、超敏反应的特点

案例 1-1

小王每次乘坐长途车时,恶心呕吐,非常难受。因此,坐长途车前服用晕车药茶苯海明(乘晕宁),服药后晕车症状缓解了,但一路瞌睡。

问题:

1. 嗜睡属于药物的哪种不良反应?

- A. 副作用 B. 毒性反应 C. 过敏反应
D. 继发反应 E. 后遗效应

2. “副作用是药物的固有作用,是可以预知、可以避免的”这种说法是否正确?

二、药物作用原理

药物作用原理解释药物为什么能起作用、如何起作用等问题的有关理论。药物作用的机制包括:通过受体发挥作用;影响生物膜和离子通道;影响酶的活性;影响生物活性物质的作用;改变理化性质等。因药物种类众多,机体机能又极具复杂性,药物作用原理的阐述是一个有待于逐渐完善的课题。以下仅就药物与受体的相互作用做一简介。

(一) 受体的概念

受体是位于靶细胞膜上或膜内的高分子蛋白质,它具有识别能力并选择性地与药物、神经递质和激素等配体相结合,从而产生特异性生理效应。

(二) 相互作用的条件

药物通过受体起作用必须具备二个基本条件:一是药物与受体结合能力的大小即亲和力。二是药物引起受体兴奋能力的强弱即内在活性(又称效应力)。据此可将药物分类(表 1-1)。

表 1-1 作用于受体的药物分类

种类	亲和力	内在活性
受体激动剂	较强	较强
受体拮抗剂	较强	无
部分激动剂	较强	较弱

(三) 受体的调节与药物作用的关系

受体的数目和效应力受药物、神经递质及激素等的调节。受体激动剂的长期应用,可使相应受体数目减少、效应力下降,称为受体脱敏或向下调节,与该类

药物耐受性的发生有关。反之,久用受体拮抗剂则可致相应受体数目增加、效应力提高,称为受体增敏或向上调节,此为反跳现象的原因之一。

考点提示:受体激动剂与受体阻滞剂的临床特点

小 结

药效学是研究药物对机体的作用规律及作用机制的科学。本节介绍了药物的基本作用、药物作用的类型、受体知识,简述了药物作用的一般机制和药物作用原理。重点阐述了药物的不良反应,受体理论及受体激动剂和受体阻滞剂。

目标检测

一、名词解释

药物 药效学 药物的基本作用 治疗作用 副作用 受体激动剂 受体拮抗剂 不良反应

二、选择题

A₁ 型题

1. 药物作用的二重性是指
A. 局部作用和吸收作用
B. 治疗作用和不良反应
C. 副作用和毒性反应
D. 治疗作用和副作用
E. 超敏反应和继发反应
2. 久用链霉素引起的耳聋属于
A. 治疗作用
B. 副作用
C. 过敏反应
D. 毒性反应
E. 后遗效应
3. 药物对机体的影响中错误的是
A. 使原有功能增强
B. 使原有功能减弱
C. 产生新的功能
D. 产生不良反应
E. 产生副作用
4. 有关受体激动剂的叙述正确的是
A. 与受体具有较强的亲和力及较强的内在活性
B. 与受体具有较强的亲和力及较弱的内在活性
C. 与受体具有较强的亲和力而无内在活性
D. 与受体无亲和力而具有较强的内在活性
E. 与受体既无亲和力,也无内在活性
5. 关于药物的选择作用错误的是
A. 是药物分类的基础
B. 是临床选药的基础
C. 药物剂量越大,选择性就越强
D. 选择性高的药物针对性强
E. 选择性低的药物作用面广
6. 治疗量时给病人带来与治疗作用无关的不适反应称
A. 变态反应
B. 毒性反应
C. 副作用
D. 特异反应
E. 继发反应

7. 作用强的受体阻滞剂应该是
A. 高亲和力, 低内在活性 B. 低亲和力, 高内在活性
C. 低亲和力, 低内在活性 D. 高亲和力, 高内在活性
E. 效价强度高, 效能低
8. 药物的作用有
A. 改变机体的生理功能
B. 改变机体的生化过程
C. 产生不同程度的不良反应
D. 掩盖某些疾病真相
E. 以上都对
- A₂ 型题
9. 患者因失眠而服用苯巴比妥, 常感觉次日早晨嗜睡、头晕、乏力等。该现象的发生可能与以下那点有关
A. 副作用 B. 继发反应
C. 后遗效应 D. 蓄积性中毒
E. 高敏性
10. 患者, 男, 40 岁。因服用异烟肼引起过敏反应。该现象少见, 可能与以下哪一因素有关
A. 剂量大小 B. 年龄
C. 性别 D. 给药途径
E. 个体差异

三、简答题

药物不良反应的常见类型及其用药注意事项。

第3节 药 动 学

药物在体内的动态变化规律称为药动学, 又称药物的体内过程。常分为吸收、分布、生物转化(生物代谢)及排泄等四个环节。了解这些过程和血药浓度随着时间而变化的规律, 有助于合理地制定给药方案, 以保证用药的安全性和有效性(图 1-1)。

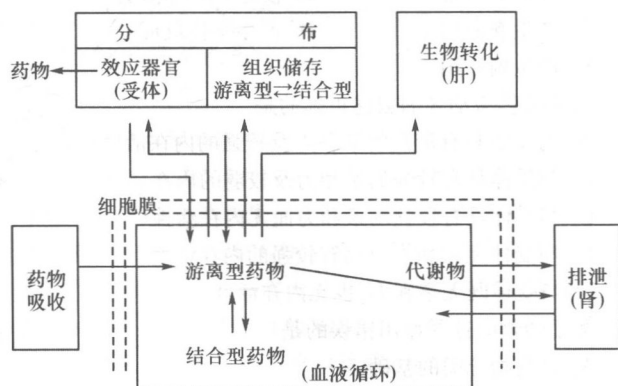


图 1-1 药物体内过程示意图

一、药物的跨膜转运

药物从体外进入血循环或自体内排出体外均须通过多种生物膜, 该过程称为药物的跨膜转运。此与营养物质的转运方式基本相同。

(一) 被动转运

指药物受生物膜两侧浓度差或电位差的驱使, 自高浓度侧向低浓度侧转运。系大多药物转运的重要方式。因为细胞膜主要是由脂质双层构成的, 所以脂溶性高、分子量小及非解离型药物易于转运。其中“解离度”对跨膜转运的影响较大, 因大多药物属于弱酸或弱碱性化合物。解离度的大小随药物所在溶液的 pH 的改变而改变。

(二) 主动转运

指药物逆浓度差或电位差, 在消耗能量的前提下自低浓度侧向高浓度侧转运。转运需要特殊载体“泵”的参与, 少数药物属此转运方式。

二、药物的体内过程

(一) 吸收

药物自给药部位进入血液循环的过程称吸收。其速率、数量与起效快慢和药效强弱直接相关。影响药物吸收的因素如下:

1. 药物的理化性质 药物分子量越小、脂溶性越高、解离度越小者易被机体吸收, 反之则难于吸收。

2. 药物的制剂 不同的药物制剂和剂型, 其吸收速度也不同。药物制剂被机体吸收利用的程度称生物利用度。口服给药时, 液体制剂较固体制剂吸收快。肌肉注射时, 吸收差异因溶媒不同而异。如混悬剂吸收较慢、显效较慢而作用时间较长, 油剂较快, 水溶液最快。

3. 给药途径 不同给药途径, 不仅作用强度不同甚至作用性质都有所差异。吸收速度由快至慢依次为: 吸入给药>舌下给药>肌肉注射>皮下注射>口服>直肠给药>皮肤给药。

4. 吸收环境 口服给药吸收的量和速度受胃肠功能及食物的影响, 注射给药受注射部位血液循环的影响。如休克患者肌肉注射药物吸收差而只能采用静脉途径给药。

5. 首关消除 某些口服药物在未进入体循环之前, 先被肠道、肝脏部分代谢致使进入体循环的药量减少、疗效减弱的现象称为首关消除(又称首次过肝效应)。为避免首关消除可采用非口服给药法如舌下、直肠、静脉、吸入等途径(图 1-2)。

考点提示: 吸收的概念, 影响吸收的因素

(二) 分布

体内药物随血流转运到组织器官的过程称为药物的分布。其基本特征是机体各组织器官内的药量

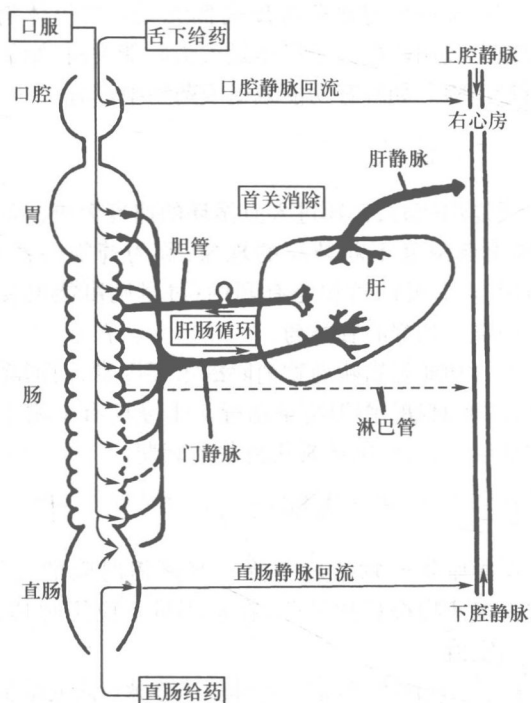


图 1-2 消化道给药的吸收和首关消除及肝肠循环示意图

具不均一性。影响分布的因素主要有：

1. 组织的亲和力 有些药物与某些组织有较高的亲和力,使药物在该组织中浓度显著高于其他组织。如碘主要分布在甲状腺,钙主要沉积在骨骼中。

2. 血浆蛋白结合率 大多数药物入血后与血浆蛋白具有不同程度的可逆性结合。而且血浆中结合型与游离型药物可以相互转换并处于动态平衡。游离型即活性型,结合型药物因分子增大而具以下特点:①不可跨膜转运而暂时储存在血液中;②暂时失去药物活性;③该种结合具有饱和性及竞争性置换结合现象。可见,血浆蛋白结合率越高,作用强度相对较弱但作用时间较长,反之亦然。

考点提示:结合型药物的特点

3. 其他 膜屏障,如血-脑屏障将妨碍药物分布,但当其功能下降时少数药物可以通过,如脑膜炎时,青霉素对血-脑屏障的透过率增加。胎盘屏障可阻止某些药物进入胎儿体内。因其组织学基础单指一层胎盘绒毛膜上皮细胞且与一般生物膜几无差别,故屏障能力相当有限,因此在妊娠早期应避免使用药物,防止药物影响胎儿的发育。另外,器官血流量也可影响药物的分布。

(三) 生物转化

药物在体内发生化学结构改变的过程,称为药物的生物转化或生物代谢,是体内药物消除的重要方式之一。肝是参与药物代谢的重要器官。大多药物经生物转化后药理活性和毒性均减弱或消失,故药物代

谢又可称为灭活或解毒。仅少数药物经生物转化才具有药物活性,该现象称活化,如可的松。

链接

酶与生物转化

酶在生化反应中,具备重要的酶促作用,参与体内许多物质和药物的代谢。若无酶的存在,则令许多物质和药物代谢延迟或无法进行。在各种反应中,酶仅仅发挥“加速器”似的作用,其本身并未发生任何变化。

1. 生物转化的方式 有氧化、还原、水解和结合等。

2. 生物转化的条件 药物在体内、外进行代谢的重要区别在于条件的有无。在体内代谢时必须依赖于各种酶的催化,据其特性可分为两大类。

(1) 特异性酶(专一性酶):仅可催化特定的底物或药物,如胆碱酯酶只能对乙酰胆碱进行代谢。

(2) 非特异性酶(非专一性酶):泛指分布于肝微粒体的混合酶系统,因其主要参与药物转化,故名肝药酶或药酶。它参与众多药物的生物转化。反之,其含量及活性又明显地受反复给药的影响。如:

药酶诱导剂:反复给药后能增加药酶活性或含量的药物称药酶诱导剂。如苯巴比妥、苯妥英钠等。当药酶诱导剂与主经肝药酶代谢的药物合用时,可致后者代谢加快,疗效减弱,用药剂量宜适度上调。

药酶抑制剂:反复给药后能降低药酶活性或含量的药物称药酶抑制剂。如异烟肼、氯霉素等。当药酶抑制剂与主经肝药酶代谢的药物合用时,可致后者血药浓度升高甚至导致蓄积性中毒,故其用药剂量宜适度下调(表 1-2)。

考点提示:药酶诱导剂、药酶抑制剂的概念及意义;药物生物转化的方式、主要场所及药物生物转化的意义

表 1-2 药酶诱导剂与抑制剂对药物的影响

	药酶活性	药物滞留时间	代谢速度	血药浓度	药效	药物毒性
药酶诱导剂	↑	↓	↑	↓	↓	↓
药酶抑制剂	↓	↑	↓	↑	↑	↑

案例 1-2

某癫痫病患者,坚持长期口服苯妥英钠治疗,病情转轻,发作减少。后听说,苯巴比妥疗效不错,故而合用。一定时间之后,反使病情不稳,且发作次数越来越多。

问题:

患者加用苯巴比妥为何使得病情加重?

(四) 排泄

体内药物(代谢产物或原形药)被排出体外的过程称药物的排泄,是大多药物消除的重要方式。排泄的主要途径是肾脏,其次是消化道、呼吸道、汗腺及乳腺等。

1. 肾脏排泄 药物随尿液生成过程而排泄。有些原形药经肾小球滤过后又部分地被肾小管再吸收,其再吸收率主要取决于尿量、药物的脂溶性和尿液 pH 等。其中影响药物排泄最重要的因素是肾功能与尿液 pH(表 1-3)。当药物中毒时常通过酸化或碱化尿液,以加速排泄。如巴比妥类过量时,选用碳酸氢钠,有助于促进其排泄、辅助解毒。

表 1-3 尿液 pH 对药物排泄的影响

	弱酸性药物			弱碱性药物		
	解离度	重吸收	排泄	解离度	重吸收	排泄
碱化尿液	↑	↓	↑	↓	↑	↓
酸化尿液	↓	↑	↓	↑	↓	↑

2. 消化道排泄 各种给药途径用药后,药物由体循环进入肠腔而随粪便排出的过程均称为消化道排泄。

肝肠循环:有少数原形药物随胆汁排入小肠后,可被其部分再吸收,该现象称“肝肠循环”(图 1-2)。致使药物排泄减慢、药效延长,反复用药时易造成药物的蓄积。

3. 其他 少数药物可分别通过呼吸道(具挥发性的药物)、乳腺(某些生物碱类)、汗腺(铁剂)等排泄。因此,乳母应慎用弱碱性药物。

考点提示:尿液 pH 对药物排泄的影响

案例 1-3

阿司匹林引发代谢性酸中毒

患者因误服大量弱酸药——阿司匹林后,引起轻度代谢性酸中毒。

问题:

纠正代谢性酸中毒常用的措施有哪些?

案例 1-3 分析

纠正代谢性酸中毒时,碱化尿液是十分重要和必要的,给予静脉输液,并加入碳酸氢钠等。同时嘱患者注意多饮水(苏打水更佳)、多食香蕉等水果。

三、药物的消除与蓄积

(一) 消除

血中药物经生物转化、排泄及暂时储存(如血浆蛋白结合等)后血药浓度逐渐下降的过程称为药物消除。按药物消除速率与血药浓度间的特征,可将其动力学过程分为两类:

1. 恒比消除 指单位时间内消除恒定比例的药物。其消除速率与血药浓度呈正相关。当机体功能正常,用药量处于最大消除能力之内时,绝大多数药物按恒比消除方式消除。

2. 恒量消除 指单位时间内消除恒定数量的药

物。其消除速率与血药浓度高低无关。当机体消除功能减退或用药量大于机体最大消除能力时,则只能按恒量消除。如肝肾功能减退或药物中毒时。

(二) 蓄积

反复用药时,药物进入血循环的速度大于消除速度,使血药浓度不断升高的现象,称为药物的蓄积。相对而言,必要的蓄积是有利的;过量则可能引发蓄积性中毒。如强心苷类药。

肝肾功能是影响药物消除的重要因素,而消除速率常以“半衰期”作为衡量指标。半衰期有生物半衰期和血浆半衰期,临床常用血浆半衰期。

(三) 血浆半衰期($t_{1/2}$)

系指血浆药物浓度下降一半所需时间的长短。通常大多药物按恒比消除,在常用量下应用时其 $t_{1/2}$ 是一固定值。

稳态血药浓度(坪值):连续恒速静脉点滴或恒量重复、定时给药,约经 5 个半衰期可达稳态血药浓度(C_{ss}),届时药物的吸收量与消除量近乎平衡致使血药浓度波动很小,故称稳态血药浓度或坪值(表 1-4,图 1-3)。

表 1-4 $t_{1/2}$ 与不同静脉给药时血药浓度变化

次数	单剂量静脉注射 (初始血药浓度,%)	静脉滴注 (稳态血药浓度,%)
0	100	0
1	50	50
2	25	75
3	12.5	87.5
4	6.2	93.8
5	3.1	96.9
6	1.6	98.4
7	0.8	99.2

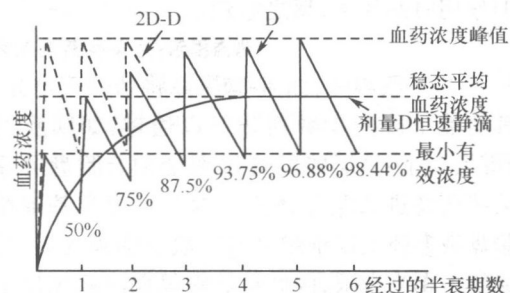


图 1-3 多次静脉注射和剂量 D 恒速静脉滴注后时-量曲线示意图

D: 每个 $t_{1/2}$ 的给药量; 2D-D: 首剂加倍, 以后改为 D

半衰期的临床意义:

1. 确定给药间隔时间 大多药物的半衰期是用给药间隔时间的重要参数之一。半衰期长则给药间隔时间长, 半衰期短则给药间隔时间短。

2. 预测达到稳态血药浓度的时间 以半衰期为给药间隔时间,分次恒量给药,约经5个半衰期达稳态血浓度。若病情紧急、药物半衰期长且安全范围较大的药物,可采用首次剂量加倍给药法。

3. 预计停药后药物基本消除的时间 约经5个半衰期体内药物消除达97%,理论上认为药物基本消除。

4. 药物分类的依据 根据半衰期长短可将药物分为短效类、中效类、长效类。

5. 调整药量和给药间隔时间 半衰期与肝肾功能密切相关,当其功能下降时,消除减慢而半衰期延长,为防止药物蓄积中毒,应适当减量或延长给药间隔时间。

考点提示:药物消除、蓄积、半衰期的概念;半衰期的意义

小结

药动学是机体对药物的处置过程,即药物在体内的吸收、分布、生物转化及排泄过程的动态变化。介绍了其体内过程、影响因素及其药动力学的一些基本概念及意义。

目标检测

一、名词解释

药物的吸收 药酶诱导剂 药酶抑制剂 半衰期 肝-肠循环

二、选择题

A₁型题

1. 药物与血浆蛋白结合后,致药物
 - A. 作用增强
 - B. 分布加快
 - C. 代谢加快
 - D. 排泄加快
 - E. 暂时失去药物活性
2. 药物在体内生物转化的主要器官是
 - A. 肾脏
 - B. 肝脏
 - C. 肠道
 - D. 汗腺
 - E. 肺脏
3. 药物在体内经生物转化和排泄使血药浓度逐渐下降的过程称
 - A. 消除
 - B. 解毒
 - C. 代谢
 - D. 排泄
 - E. 暂时储存
4. 弱碱性药物在酸性尿液中
 - A. 解离多,再吸收多,排泄慢
 - B. 解离多,再吸收少,排泄快
 - C. 解离少,再吸收多,排泄慢
 - D. 解离少,再吸收少,排泄快
 - E. 解离多,再吸收多,排泄快
5. 某药在常用量下按 $t_{1/2}$ 间隔给药,约经过几次可达稳态血液浓度
 - A. 1~2次
 - B. 2~3次

C. 4~5次

D. 6~7次

E. 7~8次

6. 药物吸收的速率主要影响

- A. 产生效应的强弱
- B. 产生效应的快慢
- C. 药物消除的快慢
- D. 药物消除的程度
- E. 药物半衰期的长短

7. 首过消除可能发生在

- A. 口服给药后
- B. 舌下给药后
- C. 皮下给药后
- D. 吸入给药后
- E. 动脉给药后

8. 药物的消除速度决定其

- A. 起效的快慢
- B. 作用持续时间长短
- C. 最大效应
- D. 后遗效应大小
- E. 不良反应大小

A₂型题

9. 某患者,因意外而出现昏迷、吞咽困难等症状。对此,最不宜采用的给药方法是

- A. 静脉注射
- B. 肌内注射
- C. 皮下注射
- D. 直肠给药
- E. 口服给药

10. 患者,女,16岁,主因急性上呼吸道感染而入院治疗。初步诊断为支原体肺炎,医生拟给予阿奇霉素等处理。请问该药的给药次数应当是

- A. 每日1次
- B. 每日3次
- C. 每日2次
- D. 每4小时1次
- E. 依据 $t_{1/2}$ 而定

11. 非甾体类药物消炎痛与抗凝血药华法林合用,数日后患者发生了出血现象,可能是因为

- A. 吸收干扰
- B. 血浆蛋白竞争性结合
- C. 酶抑作用
- D. 首关消除
- E. 体液 pH 影响

三、问答题

什么叫血浆半衰期,有何临床意义?

第4节 影响药物作用的因素

药物作用的性质与强弱受众多因素的影响,除药动学已如前述之外,主要还有以下几个方面(图1-4)。

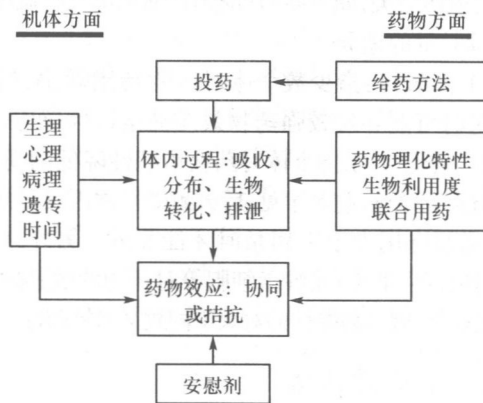


图1-4 影响药物效应因素关系图

一、机体方面的因素

(一) 生理因素

1. 年龄与体重 按国家药典规定,由于不同年龄期生理功能的较大差异性,小于14岁、14~65岁、65岁以上须分别给予儿童剂量、成人剂量、老人剂量。

(1) 老人剂量的折算法:老年患者的生理变化可影响药动学、药效学尤其是不良反应。病情变化多端且不安全因素较多,因而用药务须谨慎。常根据其体质、重要器官功能状态等参照成人剂量酌情增减。一般在成人剂量的1/2~4/5间酌情选择。

(2) 小儿剂量的计算法:处于生长发育期的小儿,其解剖、生理、病理等方面存在明显特点,神经系统发育尚不完善且对许多药物异常敏感。故在不同发育阶段存在不同的用药特点。一般情况下,用药剂量的确定参照以下方法计算。

1) 根据体重计算:是最普遍的方法。小儿体重可称量或推算,其公式:

1~6个月体重(kg)=月龄(足月) $\times$ 0.7+3

7~12个月体重(kg)=月龄(足月) $\times$ 0.5+1.2+3

1~14岁体重(kg)=年龄(周岁) $\times$ 2+8

小儿剂量=药量/kg $\times$ 小儿体重(kg)

2) 已知成人剂量,可按下列公式计算。

小儿剂量=成人剂量 $\times$ 小儿体重(kg)/50

3) 根据体表面积计算药物剂量,适用范围广且较精确,但计算繁杂、尚待普及。

2. 性别 除性激素之外,性别对药物敏感性通常无明显差异,但在女性的特殊生理期则有明显不同,如月经期、妊娠期、哺乳期等用药不当将会导致严重的不良反应甚至引起药源性疾病。如为避免药物致畸的可能性,在妊娠初期的前3个月之内最好不用任何药物。

3. 个体差异 药物效应因人而异的现象称为个体差异。通常会表现为性质与强度两大方面的不同。

(1) 质的差异:主要有过敏反应和特异质反应,后者多与遗传有关,如G-6-PD缺陷者易被诱发溶血反应。

(2) 量的差异

1) 高敏性:指少数个体对药物特别敏感,当小剂量给药时可能导致较强药物效应甚至毒性反应。

2) 耐受性:系指个体对药物敏感性降低的现象,有先天与后天之分,前者罕见;后天耐受性常因反复用药所诱发,必须选用大于常用量时才能显效。另外,病原体(微生物、寄生虫等)及肿瘤细胞等对药物的敏感性降低,称为耐药性,因与耐受性的对象不同故又名抗药性。

(二) 心理因素

心理因素亦是影响药物效应因素之一,其中以患

者的情绪、对药物的依赖程度及医护人员的技术水平、服务态度、暗示作用等较显著。如安慰剂对某些慢性疼痛的缓解率可达50%左右。

(三) 病理因素

在疾病状态下机体对药物的敏感性、药物的体内过程等均有所变异。如阿托品的剂量在解痉与有机磷农药中毒时相差甚远;肝肾功能严重不良时,药动学改变、消除减慢、半衰期延长且易发蓄积性中毒。

二、药物方面的因素

1. 剂量 所给药物的分量称为剂量。

2. 量-效关系 在一定范围内,大多药物的效应随剂量的增加而增强,此称量-效关系。而超过这一范围,随剂量的增加则可能引起毒性反应甚至危及生命。可见,严格掌握剂量具有重要的临床意义。动物实验中,常依剂量与药效之关系,将剂量分为以下几种(图1-5)。

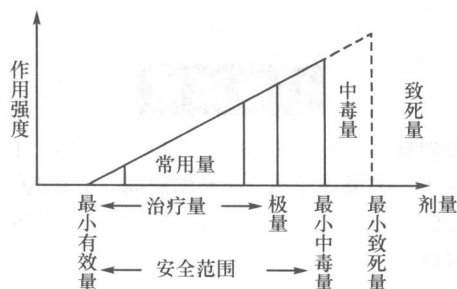


图1-5 剂量与药物效应关系示意图

(1) 最小有效量:产生药效的最小剂量。

(2) 最大治疗量(也称为极量):系引起最大效应而不致中毒的剂量。是由《中国药典》明确规定允许使用的极限剂量,除特殊情况一般不得超过。

(3) 治疗量:从最小有效量到最大治疗量的剂量范围。具有理论意义,而临床价值较小。

(4) 常用量:指介于最小有效量和最大治疗量之间的剂量范围,是对大多数人安全而有效的剂量。临床最常用。

3. 药物的安全性评价 治疗指数与安全范围常作为其衡量指标。动物实验中,凡能引起半数实验动物出现疗效的剂量称为半数有效量(ED_{50})。 ED_{50} 是药物的疗效指标,用于表示药效强弱。凡能引起半数实验动物死亡的剂量称为半数致死量(LD_{50})。 LD_{50} 是药物的毒性指标,用于表示药物毒性大小。

治疗指数(TI) 是 LD_{50} 与 ED_{50} 的比值,即 $TI = LD_{50}/ED_{50}$ 。

安全范围(MS) $MS = LD_1/ED_{99}$ 的比值。

相对而言,其比值越大越安全。

4. 药物有效性的衡量 效价与效能常作为其衡量指标。

(1) 效价(效价强度):指数种同类药物达到同一效应时所需要的剂量。效价反映药物与受体亲和力的大小。

(2) 效能:指药物引起的最大效应。效能反映药物内在活性的大小。

考点提示:药物有效性与安全性的评价;用量、治疗量、极量的区别与联系

三、给药方法方面的因素

(一) 给药途径

给药途径不同,药物作用的快慢、强弱甚至性质等都可能不同。如硫酸镁口服后呈导泄、利胆作用;注射后呈降压、抗惊作用。因此,常用给药途径的特点不容忽视。

1. 口服法 该法方便、安全且较为经济,生物利用度稍差。适合于多数药物和患者。其中速释片、缓释片、控释片等速效、长效制剂代表了口服制剂的优越性。

2. 注射法 该法见效快、剂量准确,生物利用度近100%,无首关效应,适用于不宜口服的药物和患者。能产生定位(如局部麻醉)及靶向给药(如肿瘤的靶向给药系统)的作用。药效间的差异主要取决于注射部位的血流灌注、溶剂性质等。常用注射法有:皮下注射、肌肉注射、静脉注射及静脉滴注。此外,还有皮内注射、椎管内注射、动脉注射、心腔内注射、关节腔内注射等。

3. 吸入法 气体类或挥发性的药物,吸入后经呼吸道吸收,起效速度仅次于静脉给药,无首关消除且副作用小。对不具挥发性的药物改制成溶液、粉末等,借助于器械也可采用吸入法给药。

4. 舌下给药 脂溶性高且剂量小的药物可舌下含化,起效较快且无首关消除。

5. 直肠给药 药物经灌肠、栓剂注入直肠或结肠,起效较快且无首关消除。

6. 皮肤黏膜给药 将药物直接涂、搽、喷于皮肤、黏膜表面,大多呈现局部作用;当制剂改造如加入透皮剂之后,则体现吸收作用。如硝酸甘油贴剂。

(二) 给药时机与次数

给药的时机与药物效应密切相关。如助消化药、降血糖药等宜在餐前应用;而催眠药须在睡前给药。

给药时间隶属于时辰药理学的研究范畴。在24h内的不同时间给药,药物效应之强弱和不良反应之发

生率均会出现明显差异。例如肾上腺糖皮质激素的分泌周期以08:00为高峰(尔后递减)和24:00为低谷(尔后递增)以体现其生物节律性变化。可见18:00之后用药其不良反应的发生率远较其他时段要高。这便是隔日一次给药法的理论基础。急性心肌梗死大多好发于8:00~12:00,预示着上午药物干预的重要性。总之,凡受生物节律影响的药物均可依据时间治疗学给药。

给药次数取决于药物的消除和病情,一般情况下常以药物的半衰期作为给药间隔的重要参数。

(三) 联合用药与药物相互作用

两种或两种以上的药物同时或先后(短小时内)应用,称为联合用药或称配伍用药。

1. 联合用药的目的 ①增强疗效;②降低不良反应发生率;③防止或延缓耐药性。

2. 联合用药的结果 若随机将两药联合,其结果可能有以下几种类型:

(1) 协同作用:即合用后导致药效、不良反应均增强。相当于 $1+1>2$ 。

(2) 拮抗作用:即合用后导致药效、不良反应均减弱。相当于 $1+1<1$ 。

(3) 累加作用:即合用后导致药效、不良反应相当于代数之和。相当于 $1+1=2$ 。

(4) 无关作用:即合用后其药效、不良反应相互间不发生影响,相当于 $1+1=1+1$ 。

可见,协同作用体现在药效学方面,拮抗作用体现在毒理学方面均可认为是合理的。

考点提示:联合用药与合理用药的关系

3. 药物相互作用 指同时或短期内先后使用两种或两种以上药物时,某一药物受其他药物的干扰,导致原有药效或毒性改变的现象。可能至少有两种方式:①药物在体外发生的相互作用称为配伍禁忌(即物理性、化学性配伍禁忌);②药物在体内发生的不良后果称为相互作用(因药效学、药动学产生的药理性配伍禁忌)。因两者既有区别又有联系,故而认为系同义词。例如红霉素粉针剂用0.9%氯化钠溶液作溶媒时易发沉淀,此为配伍禁忌;而乳酶生与抗生素类合用后使药效减弱则为药物的相互作用。

临床实践中以注射剂之间特别是静脉滴注时的配伍禁忌较为多见。因为输液成分越复杂、输血量越多、滴注时间越长,发生不良配伍变化的可能性就越大,故当避免。反之则须严密观察,观察期波动在15min至3h不等。且在静脉滴注时务须随时参照“静脉药物配伍变化表”(表1-5)或“药物相互作用计算机咨询系统”。

表 1-5 静脉药物配伍变化表

输 液	1	1 氯化钠(0.9%)pH 4.5~7														
	2	-	2 林格液pH 4.5~7													
	3	-	-	3 葡萄糖(5%、10%)pH 3.5~5.5												
	4	-	-	-	4 葡萄糖氯化钠pH 3.5~5.5											
抗 生 素	5	-	-	-	-	5 青霉素钠(10万U/1ml)pH 5.0~7.0										
	6	±	±	○	±	●	6 乳糖酸红霉素(50mg/1ml)pH 6.0~7.5※									
	7	-	○	-	-	●	●	7 盐酸四环素(50mg/1ml)pH 2.0~2.8								
	8	-	-	-	-	○	○	●	8 氯霉素(0.2%)pH 5.4~7.5※							
盐类	9	-		○	-	●	●	+	±	9 碳酸氢钠(5%)pH 8.2~8.3						
心 血 管 药	10	-	-	-	-	-	±	±	±	-	10 多巴胺(10mg/1ml)pH 4.4~5.4					
	11	○	○	○	○	○	±	±	±	○	○	11 硝普钠(2.5mg/1ml)pH 5.0~7.0				
呼 吸 系 统 药	12	-	-	-	-	○	●	+	±	-	-	○	12 氨茶碱(2.5%)pH 8.6~9.3			
中 枢 兴 奋 药	13	-	-	-	-	-	-	±	±	-	-	○	-	13 尼可刹米(25%)pH 5.5~7.0		
中 枢 抑 制 药	14	-	-	-	-	±	±	±	±	±	±	±	±	14 地西洋(0.2mg/1ml)pH 5.5~7.2※		
利 尿 药	15	-	-	-	-	-	+	▲	±	-	-	○	-	-	±	15 呋塞米(10mg/1ml)pH 8.7~9
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15

说明：“-”示配伍后溶液澄明，无外观变化，可配伍。“+”示有混浊、沉淀或变色，不能配伍。“±”示浓溶液配伍后混浊或沉淀，若将其中一种药先在输液中稀释，再加另一种药物可澄明。“○”示配伍后药液效价降低，但外观无变化，不能配伍。“●”示配伍时药液效价降低，并有混浊、沉淀或变色，不能配伍。“▲”示毒性增加，并有混浊、沉淀或变色，不能配伍。“※”示：①红霉素先稀释（如注射用水）后再与其他药配伍；②氯霉素、地西洋注射液应先稀释，否则析出沉淀。

目标检测

一、名词解释

常用量 极量 治疗指数 安全范围 半数有效量 半数致死量 协同作用 拮抗作用

二、填空题

- 常规情况下，我们将_____和_____作为衡量药物效应强弱的重要指标。
- 评价一个药物是否安全，常以_____和_____作为衡量指标。

三、选择题

A₁ 型题

- 所谓常用量的剂量范围是指
 - 介于最小有效量与最小致死量之间
 - 介于最小有效量与最小中毒量之间
 - 小于极量
 - 略大于最小有效量而略小于极量
 - 略大于最小有效量而略小于最小中毒量
- 某药的效能大，表明该药
 - 副作用较大
 - 毒性较小
 - 作用较强
 - 安全性较大
 - 首关消除明显
- 某药连续给药后疗效逐渐减弱，属于
 - 过敏性
 - 高敏性
 - 依赖性
 - 耐受性
 - 耐药性
- 哪项不是联合用药的目的
 - 不良反应有所减轻
 - 治疗效果有所加强
 - 耐药性有可能延缓
 - 同时达到多种治疗目的

E. 加速毒物的排泄

5. 肝功能不良患者主要影响

- 药物的转运能力
- 药物的吸收能力
- 药物的排泄能力
- 药物的转化能力
- 肝肠循环

6. 决定用药间隔时间的主要因素是

- 吸收快慢与生物利用度
- 排泄器官是否有再吸收现象
- 体内药物分布速度
- 体内药物转化速度
- 体内药物消除速度

A₂ 型题

- 患者，男，86岁，多种疾病集于一身。因肺心病复发而入院治疗。医生主要针对肺心病给予相应药物（6种）处理。请问多种药物同时应用的目的在于
 - 利用其协同作用
 - 互相拮抗其不良反应
 - 同时治疗多种疾病
 - 对因与对症并举
 - 保护肝、肾功能
- 在临床上常用量比治疗量更常用，其理由是
 - 治疗量包括了常用量
 - 半数致死量较小
 - 半数有效量较大
 - 有效性和安全性较好
 - 同属剂量范围而非固定值

小 结

影响药物作用的因素众多。其中，药动学的影响不可忽略，即药物作用的起始取决于吸收、分布之速率；而其作用的终止则取决于消除过程。如此看来，合理用药并非易事。

（庞相云）