

农村卫生人员培训教材

村卫生室人员合理用药指南

农村卫生人员培训教材编委会 编

中医古籍出版社

R969.3-62

3862

农村卫生人员培训教材

村卫生室人员合理用药指南

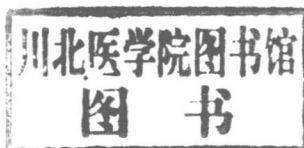
农村卫生人员培训教材编委会 编

主 编 许景峰

编 者 (按姓氏笔画为序)

边佳明 许雪廷 许景峰

刘 静 邱晓辉



中医古籍出版社

0577636

图书在版编目 (CIP) 数据

农村卫生人员培训教材 / 《农村卫生人员培训教材》

编委会主编. —北京: 中医古籍出版社, 2007. 7

ISBN 978 - 7 - 80174 - 528 - 6

I. 农... II. 农... III. 农村卫生 - 医药卫生人员 - 培训 - 教材 IV. R192.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 082323 号

农村卫生人员培训教材
村卫生室人员合理用药指南

主 编: 许景峰

责任编辑: 孙志波

封面设计: 赵 敏

出版发行: 中医古籍出版社

社 址: 北京东直门内南小街 16 号 (100700)

印 刷: 北京市京华印刷制版厂印刷

开 本: 787 × 1092 1/16

印 张: 19

字 数: 406 千字

版 次: 2007 年 7 月第一版 2007 年 7 月第一次印刷

印 数: 0001 ~ 3000

ISBN 978 - 7 - 80174 - 528 - 6

定 价: 35.00 元

前 言

为了进一步贯彻落实《中共中央、国务院关于进一步加强农村卫生工作的决定》，为了配合中央财政专项补助资金用于农村卫生人员培训的具体实施，从而提高乡镇卫生院的专业服务水平和提高村卫生人员合理用药水平，根据卫生部对农村卫生人员培训的具体要求，由农村卫生人员培训教材编委会编写了农村卫生人员培训系列教材。

本系列教材是专门针对农村卫生人员编写的，充分体现了培训的目的和要求，全书在通俗易懂地讲述基本理论、基本知识的同时，更加强调切实可行的基本方法，注重科学性、先进性和实用性的统一。全书在形式上极富条理性，在内容上丰富翔实，除可作为培训教材外，还可以作为日常工作随用随查的指导手册。

本系列教材包括《乡镇卫生院卫生技术人员——呼吸内科医师》、《乡镇卫生院卫生技术人员——放射医师》、《乡镇卫生院卫生技术人员——检验医师》、《乡镇卫生院院长培训教材》、《村卫生室人员合理用药指南》。

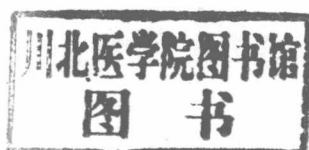
本册是《村卫生室人员合理用药指南》，通过对该书的学习，旨在提高村卫生室人员合理用药的能力。全书首先按照《村卫生室人员合理用药有关知识和相关政策的培训大纲》的要求讲解了抗菌药物、糖皮质激素、呼吸系统疾病治疗药物、消化系统疾病治疗药物、外伤治疗药物的相关知识及合理应用，以及特殊人群的用药特点、临床用药相关政策和规定等内容，此外，还适当地介绍了临床药理学基本知识以及心血管疾病、其他常见病、常见传染病和常见紧急事件治疗药物合理应用的知识。

需要说明的是，由于药学理论和药学知识在不断发展和更新，在本书编写和出版过程中，编者和出版社尽可能把新资料编入书中，但因种种原因恐难以穷尽而做到完全无误，因此，还望读者在应用本书资料（药物的适应证、禁忌证、用法和用量等）时，结合实际情况，严格遵循相关法规、标准以及参考药品使用说明书。

本系列教材在编写过程中得到了卫生部门有关领导和专家的指导和大力支持，在此致谢！

由于时间仓促，编写水平有限，不足之处在所难免，恳请广大读者指正。

农村卫生人员培训教材编委会
2007年7月



目 录

第一章 临床药理学基本知识	1
第一节 临床药理学概况	1
一、临床药理学的发展及研究内容	1
二、临床药理学的职能	2
第二节 药物的体内过程	3
一、药物的吸收及其影响因素	3
二、药物的分布及其影响因素	6
三、药物的代谢及其影响因素	8
四、药物的排泄及其影响因素	14
第三节 药代动力学基本原理	17
一、速度类型	17
二、药动学参数	19
三、房室模型理论	22
四、一室模型	23
五、二室模型	26
六、非线性药物动力学	28
七、群体药代动力学及临床应用	29
第四节 药物相互作用	31
一、药物相互作用的概念	31
二、药物相互作用的分类及影响因素	32
三、处理原则	36
第五节 药物不良反应与药源性疾病	37
一、药物不良反应	37
二、药源性疾病	42
第二章 抗菌药物的合理应用	51
第一节 抗菌药物概述	51
一、常用术语及抗菌药物分类	51
二、细菌对抗菌药物的耐药性	54
三、抗菌药物的常见不良反应	55
第二节 抗菌药物临床应用的基本原则	60
一、抗菌药物治疗性应用的基本原则	60
二、抗菌药物预防性应用的基本原则	62
三、抗菌药物在特殊病理、生理状况患者中应用的基本原则	63



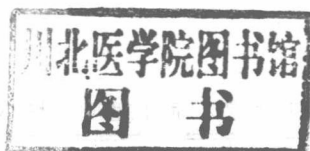
第三节 联合应用抗菌药物的指征及药物选择	67
一、抗菌药物联合应用的目的和应用指征	67
二、抗菌药物联合应用的结果	68
三、常见抗菌药物联合应用的药物选择	68
第四节 抗菌药物临床应用的管理	70
一、抗菌药物实行分级管理	70
二、病原微生物检测	71
三、管理与督查	71
第五节 各类抗菌药物的适应证和注意事项	72
一、青霉素类抗生素	72
二、头孢菌素类抗生素	73
三、碳青霉烯类抗生素	74
四、 β 内酰胺类/ β 内酰胺酶抑制剂	75
五、氨基糖苷类抗生素	76
六、四环素类抗生素	77
七、氯霉素	77
八、大环内酯类抗生素	78
九、林可霉素和克林霉素	79
十、利福霉素类抗生素	79
十一、万古霉素和去甲万古霉素	80
十二、磷霉素	80
十三、甲硝唑和替硝唑	81
十四、喹诺酮类抗菌药	81
十五、磺胺类药	82
十六、呋喃类抗菌药	83
十七、抗结核分枝杆菌和非结核分枝杆菌药	84
十八、抗麻风分枝杆菌药	86
十九、抗真菌药	86
第三章 糖皮质激素的合理应用	90
第一节 糖皮质激素总论	90
一、糖皮质激素的适应证及不良反应	90
二、应用糖皮质激素的注意事项	91
三、药物相互作用及用药原则	92
第二节 常用糖皮质激素的合理应用	94
一、氢化可的松	94
二、醋酸可的松	94
三、泼尼松龙	95
四、泼尼松	95

五、甲基强的松龙	95
六、地塞米松	96
七、倍他米松	96
八、曲安西龙	96
九、布地奈德	97
十、倍氯米松	97
十一、去氧皮质酮	97
十二、醋酸氟轻松	97
十三、卤米松	98
十四、糠酸莫米松	98
第四章 呼吸系统疾病治疗药物的合理应用	99
第一节 急性细菌性上呼吸道感染	99
一、急性细菌性咽炎及扁桃体炎	99
二、急性细菌性中耳炎	100
三、急性细菌性鼻窦炎	100
第二节 急性细菌性下呼吸道感染	100
一、急性气管-支气管炎	100
二、慢性支气管炎急性发作	101
三、支气管扩张合并感染	102
四、社区获得性肺炎	102
五、医院获得性肺炎	103
六、肺脓肿	104
第三节 支气管哮喘	105
一、概述	105
二、治疗原则及常用治疗药物	105
三、常用治疗方案	108
第四节 喘息性支气管炎	110
一、概述	110
二、治疗原则	110
第五章 心血管疾病治疗药物的合理应用	111
第一节 心血管疾病及常用药物概述	111
一、心血管疾病概述	111
二、心血管疾病常用药物	112
第二节 降压药的合理应用	130
一、疾病概述	130
二、治疗原则	130
三、高血压急症的治疗及生活注意事项的指导	131

第三节 心功能不全的药物治	132
一、疾病概述	132
二、治疗原则	132
第四节 降血脂药物的合理应用	134
一、血脂异常分型	134
二、降血脂的治疗原则及治疗药物的选择	135
第六章 消化系统疾病治疗药物的合理应用	137
第一节 常见腹泻的合理用药	137
一、感染性腹泻	137
二、抗生素与腹泻	138
三、婴儿腹泻	139
第二节 胃炎、消化性溃疡的合理用药	142
一、胃炎	142
二、消化性溃疡	147
三、胃肠动力不足	149
第七章 其他常见病治疗药物的合理应用	150
第一节 其他常见感染性疾病治疗药物的合理应用	150
一、尿路感染(膀胱炎、肾盂肾炎)	150
二、细菌性前列腺炎	151
三、急性感染性腹泻	152
四、细菌性脑膜炎及脑脓肿	153
五、败血症	154
六、感染性心内膜炎	155
七、腹腔感染	157
八、骨、关节感染	158
九、皮肤及软组织感染	159
十、口腔感染	160
十一、颌面部感染	161
十二、细菌性结膜炎	161
十三、细菌性角膜炎	162
十四、细菌性眼内炎	163
十五、阴道感染	164
十六、宫颈炎	164
十七、盆腔炎性疾病	165
第二节 常见外伤治疗药物的合理应用	166
一、常见外伤治疗药物	166
二、解热镇痛抗炎药	178
三、常见外伤的药物处置	186

第八章 常见传染病治疗药物的合理应用	192
第一节 传染病学基本知识	192
一、我国法定传染病的种类及名称	192
二、法规与责任	192
三、传染病流行的基本过程	193
四、传染病的诊疗原则	193
第二节 常见传染病及治疗药物的合理应用	194
一、经呼吸道传播传染病	194
二、经胃肠道传播的传染病	201
三、性传播疾病	202
四、经虫媒传播的传染病	205
五、其他途径传播的传染病	208
第三节 疫苗接种	210
一、计划内疫苗接种	210
二、计划外疫苗接种	211
第九章 常见紧急事件治疗药物的合理应用	216
一、溺水	216
二、中暑	216
三、异物卡喉窒息	217
四、心跳呼吸停止	217
五、急性过敏反应	219
六、新生儿低血氧/窒息	219
七、有机磷中毒	220
八、食物中毒	220
九、酒精中毒	221
十、甲醇中毒	221
十一、一氧化碳中毒	222
第十章 特殊人群的用药特点	223
第一节 儿童用药	223
一、儿童用药的潜在风险性	223
二、儿童对药物反应的特点	223
三、小儿药物剂量的计算	224
四、小儿的给药方法	225
五、小儿药物体内过程和治疗特点	227
六、儿科药物选择	228
七、新生儿用药特点	229
八、其他方面	231

第二节 老年人用药.....	232
一、老年人用药的药代动力学特点.....	232
二、老年人常用药物注意事项.....	234
三、老年人的姑息治疗.....	236
第三节 妊娠和哺乳期间用药.....	239
一、妊娠和哺乳期妇女生理特点.....	239
二、对妊娠期妇女药物治疗获益和胎儿潜在危险进行评估.....	240
三、不同妊娠时期药物对胎儿影响.....	240
四、哺乳期妇女用药注意事项.....	241
第十一章 医药医疗相关法规.....	243
中华人民共和国药品管理法.....	243
突发公共卫生事件应急条例.....	254
医疗事故处理条例.....	261
处方管理办法.....	270
药品不良反应报告和监测管理办法.....	277
附录 村卫生室人员合理用药有关知识和相关政策培训大纲.....	287



第一章 临床药理学基本知识

第一节 临床药理学概况

一、临床药理学的发展及研究内容

(一) 临床药理学的发展

临床药理学 (clinical pharmacology) 是研究药物在人体内作用规律和人体与药物相互作用过程的一门新兴科学。临床药理学这一概念的提出是在 20 世纪 30 年代, 20 世纪 60 年代起欧美一些国家先后成立了全国性的临床药理学组织。与此同时, 临床药理学期刊和专著迅速发展。到 20 世纪 80 年代临床药理学已成为一门独立的学科。国际上发展较快的国家有美国、瑞典、英国、德国和日本等。我国临床药理学研究始于 20 世纪 60 年代初, 从 1979 年第一届临床药理专题讨论会开始正式作为一门学科, 并有组织地开展活动。1980 年卫生部在北京医学院建立了临床药理研究所, 而后相继在北京、上海、广州等医学院校建立临床药理培训中心。1989 年人民出版社出版了高等医药院校选修教材《临床药理学》。卫生部从 1983 年以来先后三批组建了多个临床药理基地, 承担各类新药的临床药理研究任务, 临床药理学得到了迅速发展。

(二) 临床药理学研究内容

临床药理学研究内容概括起来可包括: 药理学的药效学和药动学, 以及临床方面的临床试验、临床疗效评价和不良反应监察、药物相互作用等。

1. 药效学 (pharmacodynamics) 研究 这是指研究药物对人体 (包括正常人与病人) 生理与生化机能的影响和临床效应以及药物的作用原理, 即研究药物对人体的影响。

2. 药动学 (pharmacokinetics) 与生物利用度 (bioavailability) 研究 药动学是研究药物在正常人与病人体内的吸收、分布、代谢和排泄的规律性, 即研究机体对药物的处理。生物利用度, 是用药代动力学原理来研究和评价药物被机体吸收的速度和程度, 是评价一种制剂的有效性的常用指标。药物生物利用度常受药物的剂型与患者对药物的吸收和肝脏首关效应的影响。

3. 毒理学 (toxicology) 研究 即在研究药物疗效同时观察药物可能发生的副作用、中毒反应、过敏反应和继发性反应等, 并及时分析其发生原因、提出防治措施。

4. 临床试验 (clinical trial) 研究 即通过临床试验研究评价药物的疗效和毒性, 是判断一个新药是否能推广应用和投产的重要依据。

5. 药物相互作用 (drug interaction) 研究 药物相互作用指两种或两种以上药物同时

或先后序贯使用时, 药物作用和效应的变化, 可表现为药物作用的增强或减弱、作用时间的延长或缩短, 从而导致有益的治疗作用或产生有害的不良反应。

二、临床药理学的职能

(一) 新药的研究与评价

新药的临床研究与评价是临床药理学研究的重点。新药上市都必须呈报临床前药理、毒理和临床药理研究资料。根据药品监督管理局新近公布的《新药审批办法》规定, 各类新药的呈报资料中必须有临床药理研究结果, 来确定新药是否有实际应用价值、安全有效以及批准生产投入市场。新药的临床药理研究的主要内容是新药临床试验, 我国 1999 年 5 月 1 日实施《药品审批办法》将新药的临床试验分为四期。

1. I 期临床试验 以健康志愿者为受试对象, 研究新药人体耐受性与药代动力学, 为 II 期临床试验提供安全有效的合理试验方案。

2. II 期临床试验 以病人为试验对象, 进行新药与对照药的随机对照临床试验, 详细考察新药的疗效、适应证、药物不良反应, 对该药的安全性、有效性作出初步评价。本期结束后, 即可将临床试验结果及临床前药理研究结果汇总, 向药政主管部门办理审批手续。

3. III 期临床试验 为扩大临床试验, 除增加临床试验的病例数之外, 还应扩大临床试验单位, 在多家医院或全国范围内进行, 有的在国际范围内进行。多中心临床试验单位应在临床药理基地中选择, 一般不少于 3 个。目的是在较大范围内对新药的疗效、适应证、不良反应、药物相互作用等进行评价。

4. IV 期临床试验 为上市后临床试验或称上市后药物监察, 目的是对已在临床上广泛应用的新药进行考察, 进一步了解疗效、适应证、可能出现的毒副反应, 进一步扩大临床试验。重点是新药的不良反应监察。此外, 还包括未能在上市前进行的新药在某些特殊病人(如老年人、幼儿、孕妇、肝肾功能异常等病人)的安全有效性考察。临床试验应在肯定新药安全有效并已批准上市后进行(专用于老人、小儿或终止妊娠等新药除外)。

(二) 上市药物再评价

上市药物再评价包括两类: 一类是针对上市药品所存在的问题(如疗效差或毒性较大等)进行临床对比研究; 另一类是进行流行病学调研, 对再评价品种的安全有效性进行评价。药品再评价是临床药理研究单位的日常工作之一, 其结果是遴选国家基本药物、非处方药物等的重要依据, 也为药品研制、管理及使用部门决定继续使用或减量生产或淘汰某些品种提供科学依据。比如, 四环素再评价研究证实, 部分分离的耐四环素菌株达 90% 以上, 引起有关领导部门重视, 即减少了四环素的产量, 调整了抗生素研究与生产的品种结构。经常对市场上常用药物与同类新药之间进行对比研究, 可发现它们之间的优缺点和作用差别, 提出合理治疗方案。

(三) 药物不良反应监察

药物不良反应(ADR)监察是临床药理研究单位的一项日常任务, 国际上有多种监测 ADR 的办法, 其最根本的目的是及时、准确地发现不良反应。WHO 在 1967 年开始建立了 ADR 国际监察系统, 近年来 WHO 国际监测合作中心每年收到各国的 ADR 病例报告

到1996年累计200万份。目前我国有国家ADR监察中心和全军ADR监察系统,确定的各重点监察医院每年向中心呈报ADR监察报告,根据系统所获得的资料,经电脑分析处理,把分散的不良反应病例资料汇集起来,并进行因果关系的分析和评价。可及时发现ADR发生率高和程度严重的药物,并控制或淘汰,保证用药者的安全。

(四) 开展临床药理学服务

1. 积极承担新药的临床研究任务 新药的临床研究任务包括对新药审批提供技术咨询、开展药物不良反应监察、市场药物再评价等工作。在药品研制、生产、使用管理中向政府药品监督管理部门及生产、研制和使用单位提供咨询意见。对药品选购,优胜劣汰,提高我国医药工作水平有良好的促进作用。

2. 临床药师配合临床做好合理用药 临床药师的一项重要任务是积极参与和配合医务人员,正确地选择和使用药物。临床药师运用其药物知识、最新药物信息资料和治疗药物监测手段和方法,在用药和品种选择上提出意见,使医生在用药时能够很大程度地减少用药(包括加量、减量、换药、加药、停药等)的盲目性,做好个体化方案的制定或调整。

3. 开展血药浓度监测、减少不良反应发生 对一些治疗窗较窄而毒性较大的药物以及合用药物可能增加或降低某种药物的血浓度进行治疗监测,从而避免或减少不良反应的发生,获得最佳治疗剂量,是开展临床药理学服务,实现个体化给药的重要工作。

4. 协助临床研究人员制定药物治疗研究计划 指导参加临床试验的医生和研究人员严格遵循临床研究计划,包括I、II、III期临床试验和上市后IV期临床试验。

(五) 承担临床药理教学与培训工作

临床药理学的发展对新药开发、药品管理、提高医疗质量和医药研究水平有极其重要的作用。建立临床药理学人才的培养体系是各临床管理机构的重要任务之一。同时也应加强现有医生的临床药理学培训。目前,我国多数医学院校开设了临床药理学课程,各临床药理学基地举办临床药理培训班,培养了具有一定研究水平的临床药理专业人才,促进了我国临床药学水平的提高。

第二节 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(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)和消除(elimination)而最后排出体外,这是药物的体内过程,简称ADME过程。

一、药物的吸收及其影响因素

(一) 药物的吸收

药物的吸收(absorption)是指药物自体外或给药部位经过细胞组成的屏蔽膜进入血液循环的过程。多数药物按简单扩散(simple diffusion)物理机制进入体内。扩散速度除取决于膜的性质、面积及膜两侧的浓度梯度外,还与药物的性质有关。分子量小、脂溶性

大、极性小的（不易离子化的）药物较易通过而被吸收。药物可经多种给药途径进入机体，给药途径不同，药物吸收的速度及程度必然不同。同一种药物，如头孢菌素，静脉注射就比肌肉注射吸收速度要快，而肌肉注射则比口服吸收速度要快，而且完全。因此，掌握药物吸收的因素，根据药物吸收速度和程度合理应用，是做到安全有效用药的关键之一。

（二）影响药物在胃肠道吸收的生理因素

1. 消化道 pH 变化 药物吸收部位的 pH 值对很多药物，特别是有机弱酸或弱碱类药物的吸收至关重要。弱酸类药物在胃部（胃液 pH 值为 1~2）吸收较多，进入肠道后，随 pH 值的上升而吸收逐渐减少；弱碱类药物则相反，其主要的吸收部位是在肠道，随着肠道 pH 值上升吸收也逐渐增多。主动转运吸收的药物是在特定部位由载体或酶促系统进行的，一般不受消化道 pH 变化的影响。

2. 胃排空对吸收的影响 胃排空的快慢，对药物消化道中的吸收有一定影响。由于大多数药物在小肠中吸收好，因此当胃排空加快时，药物到达小肠部位时间缩短，而且吸收快、生物利用度提高，出现药效时间也快。少数主动吸收药物如核黄素等在十二指肠由载体转运吸收，胃排空速率快时，大量的核黄素同时到达吸收部位，吸收达到饱和，因而只有一小部分药物被吸收；服用某些抗胆碱药物、抗组织胺药物、麻醉药物时，胃排空速率都可下降。同一种药物，饭前、饭中、饭后服用各有讲究。有的人把本应饭前吃的药改为饭后服用，怕药物引起胃肠刺激，但就吸收而言，空腹吸收速度快且吸收完全。延缓胃排空有利于一些碱性药物在胃中溶解，因而促进其进入肠道被吸收。

3. 胃肠道蠕动对吸收的影响 胃蠕动可使食物与药物充分混合，有利于胃中药物的吸收。小肠的固有运动可促进固体制剂的进一步崩解和溶解，使之与肠液充分混合溶解，增加药物与吸收黏膜表面的接触，尤其是微绒毛蠕动使肠腔内不流动水层的厚度减少，有利于药物的吸收。但是肠蠕动加快又使另一些溶解度小的药物，如新霉素、季铵类化合物等，或有主动转运的药物，在肠内存留时间缩短，以致吸收不完全。

4. 循环系统对吸收的影响 循环途径和流量的大小都对药物吸收及血药浓度产生影响。在胃、小肠和大肠吸收的药物都经门静脉进入肝脏。肝脏中丰富的酶系统对经过的药物具有强烈的代谢作用，药物的首关作用愈大，药物被代谢的愈多，其有效血药浓度下降也愈大，药效受到明显的影响。另外腹泻也可造成药物吸收不完全。休克病人微循环出现障碍，药物吸收速度就必然减慢或停滞。在胃的吸收中，血流量可影响胃的吸收速度，饮酒的同时服用苯巴比妥，其吸收量增加。药物从消化道向淋巴系统中的转运，也是药物吸收转运的重要途径之一。经淋巴系统吸收的药物不经肝脏，不受肝脏首关作用的影响，因而对在肝脏中首关作用强的药物及一些抗癌药，定向淋巴系统吸收和转运具有很大的临床意义。

5. 食物对吸收的影响 食物对不同药物在胃肠道的吸收影响不一。食物通常能够减慢药物的胃排空速率，故主要在小肠吸收的药物多半会推迟吸收；当食物中含有较多脂肪时，由于能够促进胆汁分泌，增加血液循环，特别是能增加淋巴液的流速，有时对溶解度特别小的药物如灰黄霉素能增加其吸收量；食物可延缓利福平、异烟肼等药物的吸收；食物纤维与地高辛等药物形成复合物使吸收减慢，但另一方面，食物却促进硝基咪唑妥因的吸收。

(三) 影响药物在胃肠道吸收的药物因素

1. 药物的解离度、脂溶性等理化性质对吸收的影响 药物多是弱酸性或弱碱性有机化合物, 其离子化程度受其 pK_a (酸性药物解离常数的负对数值) 及其所在溶液的 pH 而定, 这是影响药物跨膜被动转运、吸收、分布、排泄的一个可变因素。另外如把易溶于水的药物制成水溶液, 不仅吸收较迅速, 而且可降低对胃的刺激性; 水中溶解甚微但在油中有一定溶解度的药物, 如灰黄霉素、螺内酯等, 在油脂餐后服用可增加吸收, 便是利用它们可溶于油的性质。

2. 药物的溶出速度对吸收的影响 固体药物不能吸收, 片剂、胶囊剂在胃肠道必须先崩解 (disintegration)、溶解 (dissolution) 后才可能被吸收。尤其对难溶性药物或溶出速度很慢的药物及其制剂, 药物从固体制剂中的释放溶出很慢, 其溶出过程往往成为吸收过程的限速阶段, 药物的溶出速度与 S (即药物的表面积)、 C_s (即药物的溶解度) 和 K (即溶出速率常数) 成正比。

药物粒子越小, 与体液的接触面积越大, 药物的溶解速度就会越大。为达到增加某些难溶性药物的溶解速度和吸收的目的, 可采用药物微粉化技术, 还可采用固体分散技术和控制结晶法制备微晶。

3. 固体药物的晶型和成盐也影响药物的吸收 各种晶型往往具有不同的物理性质如密度、熔点、溶解度、溶出速率等, 它们的生物活性和稳定性也有所不同。例如: ①无味氯霉素 B 型结晶较 A 型结晶易于被吸收。②成盐对药物溶出速度的影响: 难溶性的弱酸制成钾盐或钠盐、难溶性弱碱制成盐酸盐或其他强酸盐后, 由于溶解度增加, 能够在胃肠液中迅速溶解, 可使制剂的溶出速度增大, 生物利用度提高。

(四) 不同给药方式对吸收的影响

1. 胃肠道给药

(1) 口服给药是最常用的给药途径。首先大多数有机药物都是弱酸性或弱碱性物质, 消化道中的不同 pH 或其变化, 都会影响药物的解离状态, 从而影响药物制剂的吸收和生物利用度。小肠内 pH 接近中性, 黏膜吸收面广, 缓慢蠕动可增加药物与黏膜接触机会, 因此小肠是主要吸收部位。药物吸收后通过门静脉进入肝脏。固体药物经胃肠道吸收进入体循环前, 如果药物在胃肠道内或经过肠壁时发生各种代谢反应 (氧化、还原、酸或酶水解、形成复合物或结合物等), 则部分药物在反应中失活, 因此原型药物的吸收量相应减少, 当经过肝脏时, 另一部分药物又被药酶转化或与组织成分结合, 使进入体循环的药量更加减少。上述过程称为首关效应。多数药物口服虽然方便有效, 但其缺点是吸收较慢, 欠完全, 不适用于在胃肠内被破坏的、对胃刺激大的以及首关消除多的药物, 也不适用于昏迷及婴儿等不能口服的病人。

(2) 舌下 (sublingual) 及直肠 (per rectum) 给药。虽可避免首关消除, 吸收也较迅速, 但吸收不规则, 较少应用。

2. 注射给药

(1) 静脉注射 (intravenous, iv) 可使药物迅速而准确地进入体循环, 没有吸收过程。

(2) 肌肉注射 (intramuscular, im) 及皮下注射 (subcutaneous, sc) 药物也可全部吸

收,一般较口服快。吸收速度取决于局部循环,适当的局部热敷或按摩可加速吸收,注射液中加入少量缩血管药则可延长药物的局部作用。

(3) 动脉注射 (intra-arterial, ia) 可将药物输送至该动脉分布部位发挥局部疗效以减少全身反应。例如将溶纤药直接用导管注入冠状动脉以治疗心肌梗死。

(4) 注射给药还可将药物注射至身体任何部位发挥作用,如局部麻醉。注射给药需要医护进行,不方便,如果计算剂量有误,过量注入将无法回收。

3. 呼吸道给药 呼吸道给药时,药物溶液需要经喷雾器分散为微粒,气雾剂 (aerosol) 可将药液雾化为直径达 $5\mu\text{m}$ 左右微粒,可以达到肺泡而迅速吸收。肺泡表面积大,与血液只相隔肺泡上皮及毛细管内皮各一层,而且血流量大,药物到达肺泡后,吸收极其迅速,气体及挥发性药物 (如全身麻醉药) 可直接进入肺泡。

4. 经皮给药 由于脂溶性药物可以缓慢通透皮肤,故采用经皮给药以达到局部或全身药效。如容易经皮吸收的硝酸甘油也可制成缓释贴皮剂预防心绞痛发作。

二、药物的分布及其影响因素

影响药物分布的因素有很多,有药物本身的因素,也有机体的因素。

(一) 药物的分布

所给的药物吸收后,溶解或以微粒子形式分散在体液中,并随着体液的流动,特别是血液的循环而分布到各组织中去。药物进入体循环后分布于全身各组织。一定量的药物在血中的浓度和组织中的浓度保持着一定的比例关系。由于不同器官的血液灌注差异,药物与组织结合力不同,各部位 pH 值和细胞膜通透性差异等影响,药物分布一般是有差异的。有的分布比较均匀,如磺胺类药;有的则不均匀,如碘化物在甲状腺中分布量特别高。药物分布量与疗效有关。一些药物集中在含血液和肌肉较多的含水组织,而另一些集中在甲状腺、肝和肾。如氯喹在肝内分布很多,这有利于治疗阿米巴肝脓肿。有些药物尚可通过胎盘从母体进入胎儿体内,影响胎儿健康,应用时宜小心。一些药物与血浆蛋白结合,以至于离开血液非常缓慢,而另一些药物则很快离开血循环进入其他组织,一些组织药物浓度很高,可作为该药贮存库,因而延长了药物的分布时间。药物吸收入血循环后,当血液平均循环时间为 1 分钟时,即可迅速分布于全身。但药物从血液转移到机体组织的过程较慢。药物渗入不同组织的速度不同,速度大小由它们穿透细胞膜的能力决定。如麻醉剂硫喷妥钠可迅速进入脑组织,但青霉素则不行。一般而言,脂溶性药物比水溶性药物透过细胞膜的能力强,分布速度亦更快。

(二) 影响药物分布的因素

1. 药物在组织中分布及积蓄 药物向组织分布通过血液进行,首先通过毛细血管壁,然后进入组织细胞。由于毛细血管壁很薄,肝脏及肾脏毛细血管壁有较大的孔,药物透过的阻力远小于其他生物膜。但随分子量增大,通透屏障也加大。某些药物与分布组织中存在的蛋白质、脂肪、酶及黏多糖发生可逆的非特异结合,使组织中药物浓度高于血浆中游离药物浓度。例如,脂溶性极强的物质,进入体内后较多地分布在脂肪组织中,如六氯对二甲苯 (抗血吸虫病药),口服一剂,可在脂肪中长期贮存,在半年中不断释放药物而起作用。肥胖者可贮存大量易积聚在脂肪组织中的药物,而很瘦的人仅能贮存相对少量的该类药物。

2. 药物的血浆蛋白结合率 药物进入体循环后首先与血浆蛋白结合 (plasma protein binding)。多种血浆蛋白能与药物相结合, 酸性药物多与白蛋白结合, 碱性药物多与 α_1 酸性糖蛋白和脂蛋白结合, 还有少数药物与球蛋白结合。药物的血浆蛋白结合量受药物浓度、血浆蛋白的质和量及解离常数的影响, 药物的血浆蛋白结合率 (血中与蛋白结合的药物与总药量的比值) 随剂量增大而减少。通常所指的药物血浆蛋白结合率是在常用剂量范围内对正常人测定的数值。药物在血流中转运时, 一部分是以游离药物溶解于血液中 (非结合型), 另一部分则与血液的多种成分 (如血浆蛋白, 血细胞) 相结合 (结合型)。

①在吸收过程中游离药物穿透毛细管壁进入血液后与血浆蛋白结合。②结合后药理活性暂时消失, 结合物分子变大不能通过毛细管壁暂时“储存”于血液中。③药物与血浆蛋白的结合是可逆性的。④而且特异性低, 而血浆蛋白结合点有限, 两个药物可能竞争与同一蛋白结合而发生置换现象。⑤只有游离型的药物才能发挥药理作用。⑥如某药结合率达 99%, 当被另外的药物置换而下降 1% 时, 则游离型 (具有药理活性) 药物浓度在理论上将增加 100%, 可能导致中毒。但一般药物在被置换过程中, 游离型药物会加速被消除, 血浆中游离型药物浓度难以持续增高。药物也可能与内源性代谢物竞争与血浆蛋白结合, 例如磺胺药置换胆红素与血浆蛋白结合, 在新生儿可能导致核黄疸症。血浆蛋白过少 (如肝硬化) 或变质 (如尿毒症) 时药物血浆蛋白结合率下降, 也容易发生药物毒性反应。

各种药物具有各自的蛋白结合性能, 即具有不同的结合率。结合性能强的药物血浆蛋白结合率可高达 95% ~ 98%, 而结合性能弱的药物, 其血浆蛋白结合率只有百分之十几。有的药物几乎与蛋白不结合, 血浆蛋白结合率接近零。

各种药物血浆蛋白结合的强度也有差异, 当一种药物与另一药物合并使用时, 药物与蛋白结合会形成竞争, 与蛋白结合能力强的药物就可置换结合能力弱的药物, 当强者与弱者合并使用时, 结合能力强的药物优先与蛋白结合, 而结合能力弱的药物, 则后结合, 或以游离型药物存在。如果游离型药物浓度升高, 有可能引起药物中毒。

3. 药物在中枢神经中分布 药物进入中枢神经系统是经过脑毛细血管和脑脊液而实现的。供给脑部的血液占心输出量的 1/6, 但分布到脑组织的药物却受到一定的限制, 这是由于血液 - 脑脊液屏障所致。在组织学上血液 - 脑脊液屏障是血 - 脑、血 - 脑脊液及脑脊液 - 脑三种屏障的总称, 实际上能阻碍药物穿透的主要是前两者。脑毛细血管内皮细胞间紧密连接, 基底膜外还有一层星状细胞包围, 药物较难穿透。脑脊液不含蛋白质, 即使少量未与血浆蛋白结合的脂溶性药物可以穿透进入脑脊液, 其后药物进入静脉的速度较快, 故脑脊液中药物浓度总是低于血浆浓度, 这是大脑自我保护机制。某些脂溶性药物 (如硫贲妥钠) 能很快进入脑组织而迅速发挥其药理作用, 但很多其他药物, 特别是水溶性较高的药物进入脑部却非常缓慢。治疗脑病可以选用极性低的脂溶性药物, 例如磺胺药中的磺胺嘧啶。为了减少中枢神经不良反应, 对于生物碱可将之季铵化以增加其极性, 例如将阿托品季铵化变为甲基阿托品后不能通过血液 - 脑脊液屏障, 即不会发生中枢兴奋反应。

药物可以经由脉络丛直接进入侧脑室脑脊液, 再由脑脊液通过被动扩散进入脑组织。脉络丛也是有机酸类 (如青霉素) 从脑脊液经主动转运到血液中去的一个部位。

决定药物通透到脑脊液或进入其他组织速率的主要因素有: 药物与蛋白质结合程度、