



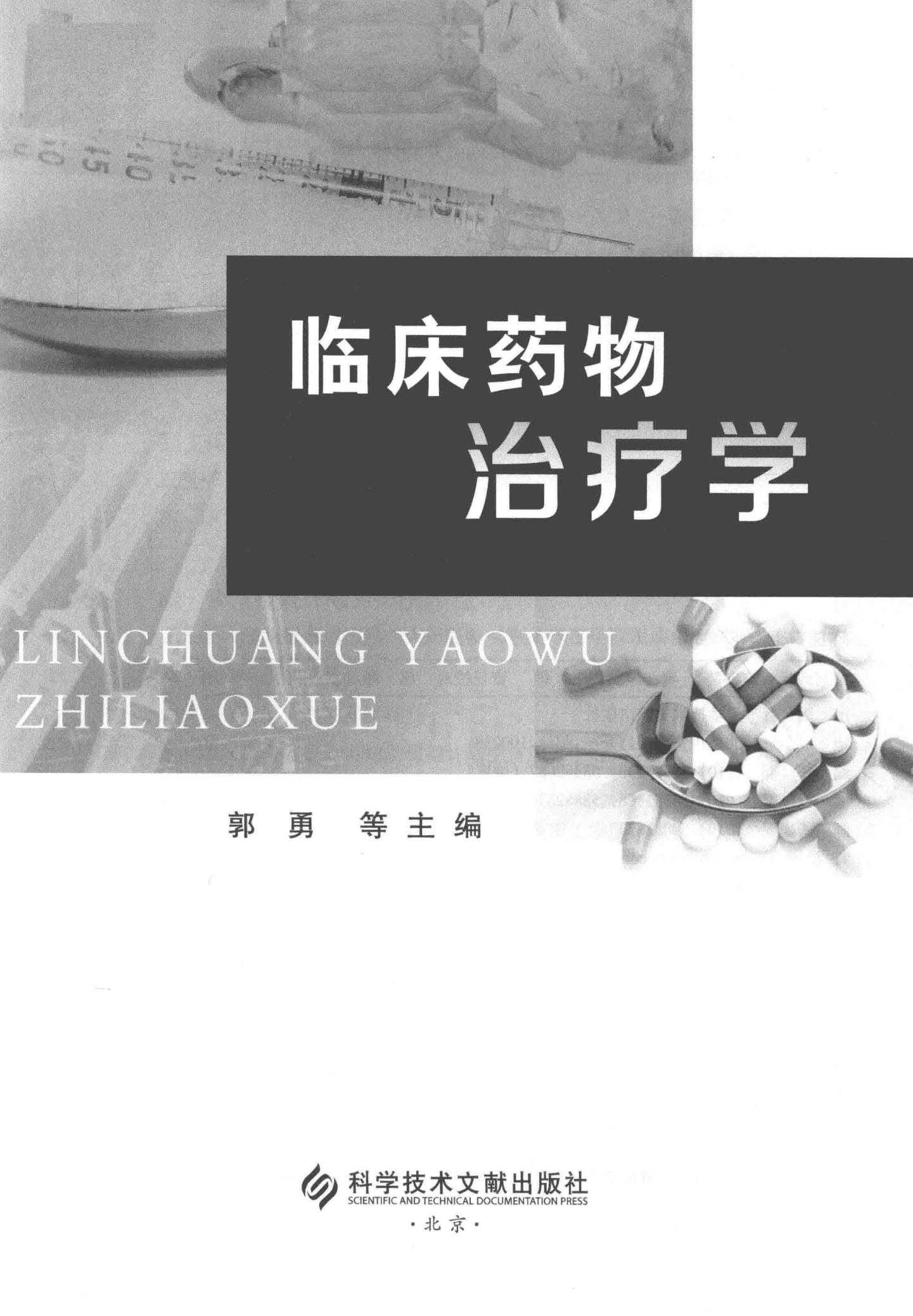
临床药物 治疗学

LINCHUANG YAOWU
ZHILIAOXUE

郭 勇 等 主 编



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS



临床药物 治疗学

LINCHUANG YAO WU
ZHILIAOXUE

郭 勇 等 主 编



科学技术文献出版社
SCIENTIFIC AND TECHNICAL DOCUMENTATION PRESS

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

临床药物治疗学 / 郭勇等主编. —北京: 科学技术文献出版社, 2017.9
ISBN 978-7-5189-3289-4

I . ①临… II . ①郭… III . ①药物治疗 IV . ① R453

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 218268 号

临床药物治疗学

策划编辑: 宫宇婷 责任编辑: 王 锂 责任校对: 赵 媛 责任出版: 张志平

出 版 者 科学技术文献出版社

地 址 北京市复兴路15号 邮编 100038

编 务 部 (010) 58882938, 58882087 (传真)

发 行 部 (010) 58882868, 58882874 (传真)

邮 购 部 (010) 58882873

官方网址 www.stdp.com.cn

发 行 者 科学技术文献出版社发行 全国各地新华书店经销

印 刷 者 北京虎彩文化传播有限公司

版 次 2018 年 6 月第 1 版 2018 年 6 月第 1 次印刷

开 本 889 × 1194 1/16

字 数 776 千

印 张 24.25

书 号 ISBN 978-7-5189-3289-4

定 价 128.00 元



版权所有 违法必究

购买本社图书, 凡字迹不清、缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责调换

主 编

郭 勇 李 政 陈霞玲 李连霞

刘 敏

副主编（按姓氏笔画排序）

王爱平 刘虎军 邹红英 陈东冬

胡 珊 贺细梅 秦 琴 谢 芳

编 委（按姓氏笔画排序）

王爱平（湖北省荆门市第二人民医院＜荆楚理工学院附属中心医院＞）

刘 敏（山东大学校医院）

刘虎军（延安大学附属医院）

李 政（山东省日照市妇幼保健计划生育服务中心）

李连霞（胜利石油管理局妇幼保健院）

李秀英（湖北省荆门市第二人民医院＜荆楚理工学院附属中心医院＞）

邹红英（济南军区司令部第四干休所）

陈东冬（山东省军区门诊部）

陈霞玲（甘肃省定西市渭源县人民医院）

胡 珊（湖北医药学院附属随州医院）

贺细梅（湖北省大冶市中医医院）

秦 琴（湖北省荆门市第二人民医院＜荆楚理工学院附属中心医院＞）

郭 勇（济宁医学院附属医院）

谢 芳（山东省煤炭泰山疗养院）



郭 勇

男，1980年出生，大学本科，主管药师，执业药师，2005年毕业于济宁医学院药学系药学专业，2005年在济宁医学院附属医院工作至今，一直从事药品管理以及药学服务工作。熟练掌握处方审核工作，药品发放工作，并善于应用人文、心理知识实现与患者有效沟通，受到同事及患者的一致好评。并参与出版著作《中药黄芩研究》一部。



李 政

男，1983年6月出生，主管药师，医学硕士研究生。自2011年3月起就职于日照市妇幼保健计划生育服务中心（原日照市妇幼保健院）药剂科，主要从事临床抗感染药学工作。系统掌握了感染性疾病的相关基础和临床理论，熟悉感染性疾病的诊断及相关知识和技能。同本院医师一起深入临床，开展感染性疾病治疗方案的分析与评价，制定常见抗感染药物治疗的监护计划，并进行患者的临床用药监护，积极为患者提供适宜的临床用药指导。自参加工作以来，在参与临床抗感染治疗活动中积累了丰富的经验。



陈霞玲

女，汉族，1978年9月出生，出生于甘肃省渭源县。中级主管药师，本科学历。2001年7月毕业于兰州医学院药学系。2001年11月参加工作，在渭源县人民医院药房司药。发表论文有：《浅谈基层医院临床药学现状的发展》《浅谈我院药房管理现状及药师药学服务职能》《皮下软组织细菌感染动物模型的建立与评论》。



李连霞

女，1989年7月毕业于胜利油田卫生学校药剂专业；1998年6月通过自学考试取得了山东医科大学药学专业毕业证；2005年7月取得了中国医科大学临床药学专业毕业证。现为胜利石油管理局妇幼保健院药械科主管药师、执业药师。从事临床工作二十八年来先后在《山东药学会医院处方集》《中国现代实用医学杂志》《临床医药文献》《中国继续医学教育》等学术期刊及杂志上发表论文数篇。



刘 敏

女，1966年3月出生，中共党员，毕业后一直在山东大学校医院工作至今，先后在省级、国家级刊物上发表专业论文多篇，参编专业论著两部。

前言

药理学是一门实用性很强的综合性学科,它涉及临床各个科室和每位患者。药物是人们用来治疗疾病的一种武器。药物与人体之间可相互影响,药物对人体的作用和人体对其反应均有着明显的个体差异。因此,对症用药治疗是每位临床医师随时面临和需要不断研究的课题。

临床用药时除应掌握各种疾病的适应证和每种药物的作用、用途外,还必须注意了解影响药物作用的一些因素,以便科学、合理、安全地使用。本书介绍了药理学的基础部分,包括药物效应动力学、药物代谢动力学、临床常用剂型、影响药物作用的因素、药品管理等,还详细介绍了各系统用药,包括中枢神经系统用药、呼吸系统用药、心血管系统用药、血液系统用药、免疫系统用药及抗肿瘤药、抗病毒药、抗真菌药等各类临床用药。本书涵盖范围广泛、内容充实、条理清晰,适合医院各级医务人员、各级各类药学专业人员使用。

但由于知识、水平和能力的欠缺,本书在很多方面还不尽如人意,恳请各位同仁及使用本书的老师、学生多提宝贵意见和建议,使之不断完善。

《临床药物治疗学》编委会

2017年6月

目录

第一章 药理学总论	(1)
第二章 药物效应动力学	(5)
第一节 药物的基本作用	(5)
第二节 药物作用的靶点	(9)
第三节 受体	(11)
第三章 药物代谢动力学	(13)
第一节 体内过程	(13)
第二节 速率过程	(20)
第四章 影响药物作用的因素	(28)
第一节 机体方面因素	(28)
第二节 药物方面因素	(32)
第三节 其他因素	(35)
第五章 药物制剂的稳定性	(37)
第一节 概述	(37)
第二节 药物制剂的化学稳定性	(41)
第三节 药物制剂的物理稳定性	(50)
第四节 药物制剂稳定性的试验方法	(54)
第六章 临床常用剂型	(58)
第一节 概述	(58)
第二节 液体制剂	(61)
第三节 丸剂、滴丸剂和微丸	(80)
第四节 软膏剂、乳膏剂与凝胶剂	(85)
第五节 临床新剂型	(90)
第六节 临床常用中成药注射剂	(100)
第七章 药品的管理	(109)
第一节 药品和药品管理	(109)
第二节 药品管理法律、法规	(113)
第三节 新药管理	(122)

第四节	特殊药品的管理	(125)
第五节	有效期药品的管理	(128)
第六节	药品经营监督	(130)
第七节	医院药剂监督	(136)
第八章	抗真菌药	(143)
第九章	抗病毒药	(150)
第十章	抗肿瘤药	(158)
第一节	抗恶性肿瘤药分类	(158)
第二节	常用的抗恶性肿瘤药	(160)
第十一章	抗感染药	(174)
第一节	β -内酰胺类抗生素	(174)
第二节	氨基糖苷类抗生素	(197)
第三节	大环内酯类抗生素	(201)
第四节	酰胺醇类抗生素	(205)
第五节	林可霉素类抗生素	(207)
第六节	糖肽类抗生素	(209)
第七节	磺胺类与甲胺苄啶类抗生素	(210)
第八节	喹诺酮类抗生素	(212)
第十二章	中枢神经系统药	(220)
第一节	抗癫痫药	(220)
第二节	镇静、催眠、抗惊厥	(225)
第三节	精神病用药	(229)
第十三章	心血管系统药	(254)
第一节	降血压药	(254)
第二节	抗心律失常药	(261)
第三节	强心药	(266)
第十四章	呼吸系统药	(270)
第一节	镇咳药	(270)
第二节	祛痰药	(274)
第三节	平喘药	(276)
第十五章	内分泌系统药	(280)
第一节	肾上腺皮质激素药	(280)
第二节	抗糖尿病药	(283)
第三节	垂体激素及相关药	(292)
第十六章	血液系统药	(298)
第一节	止血药	(298)

第二节 促凝血药·····	(302)
第三节 促白细胞增生药·····	(306)
第四节 抗贫血药·····	(309)
第五节 抗血小板药·····	(312)
第六节 血浆和血容量扩充药·····	(313)
第十七章 免疫系统药·····	(315)
第一节 抗变态反应药·····	(315)
第二节 免疫抑制药·····	(321)
第三节 免疫增强药·····	(324)
第四节 抗毒血清和免疫球蛋白·····	(326)
第十八章 维生素类药·····	(330)
第十九章 妇产科用药·····	(339)
第一节 抗早产药·····	(339)
第二节 子宫兴奋药·····	(341)
第三节 促进子宫颈成熟药(普拉睾酮)·····	(355)
第二十章 麻醉药·····	(357)
第二十一章 消毒防腐药·····	(370)
第二十二章 解毒药·····	(374)
第一节 金属与类金属中毒的解毒药·····	(374)
第二节 氰化物中毒解毒药·····	(376)
第三节 有机磷酸酯类中毒的解毒药·····	(377)
第四节 阿片类镇痛药中毒的解毒药·····	(378)
第五节 其他解毒药·····	(380)
参考文献·····	(381)

药理学总论

药理学是一门综合性学科。它包含药学许多方面的内容,并且与一些专门学科如药物治疗学、药理学、药剂学、药物化学等在内容上有一定程度的交叉,因此它涉足的领域具有相当的广度,但深度往往不如各有关专门学科。尽管如此,药理学仍是一门实用性很强的学科,也在与时俱进和不断提高。虽然现在各级医药院校一般都没有开设药理学课程,但药理学类的书籍却大量出版,而且历久不衰,特别是本书长期出版,经历了60年之久,这表明作为信息,药理学仍具有强大的生命力,它拥有广大的医药专业读者,在获取基本医药知识、提高医疗和用药水平上发挥着不容忽视的作用。其所以能如此,是由于它的内容实用性强,能指导医疗、药学等方面的实际工作,适合广大医药人员学习、参考的需要。

一、我国药理学史

药理学是一门古老的学科,在西方是如此,在我国也是如此。

我华夏之邦素称文明古国,向来以历史悠久、文化发达著称于世。我国医药起源很早,古代典籍有“伏羲氏尝味百草”“神农尝百草”之说,虽然伏羲、神农是否实有其人尚待确定,但肯定有人将前人的发现、经验进行归纳、总结和提高。这也表明我国早在原始社会,人们通过长期的生产、生活实践,已逐渐认识了某些植物、动物、矿物药的治疗作用。

根据现有史料,远在公元前11世纪以前的夏代和商代,我国就已有酒和汤液的发明。周代的《诗经》《山海经》等著作中已收载许多种药物。长沙马王堆三号汉墓出土帛书《五十二病方》(据考证是公元前3世纪的写本)记载的药物达242种。秦汉之际,新的药物品种更不断增加。西汉初年已有药物著作在民间流传。汉平帝元始五年(公元5年)曾征集天下通晓方术本草者来京师,“本草”已成为药理学的通称。《神农本草经》约成书于公元1~2世纪。它总结了东汉以前的药物知识,是我国现存最早的药物学专书,收载药物365种。以后许多朝代都曾编修过本草。南北朝时陶弘景将《神农本草经》加以整理补充,汇编成《本草经集注》,药物由365种增加到730种,这是《神农本草经》以后药理学的又一次整理提高。显庆两年(公元657年)唐政府组织长孙无忌、苏敬等20余人编撰本草,并向各地征集药物标本,绘制成图,于显庆四年编成,收载药物850种,取名《新修本草》。这是我国第一部由国家颁行的药理学权威著作,有人认为是世界上最早的一部国家药典。宋代官方与私人均从事本草的编修。宋初,政府曾组织编修《开宝本草》《嘉祐本草》和《图经本草》,并颁行全国。四川名医唐慎微独力编成《经史证类备急本草》(简称《证类本草》),收载药物达1558种,附单方验方3000余首,为保存我国古代本草史料做出了贡献。明代李时珍所编《本草纲目》,集历代本草之大成,收载药物1892种,附方11000余首,共有插图1160幅,内容非常丰富。1596年出版以后,不仅在国内广为流传,而且还陆续译成德、日、英、法文等文字,传播海外,成为国际上研究药理学和生物学的宝贵参考资料。清代赵学敏编著《本草纲目拾遗》,收《本草纲目》未收载之药700余种,同时还博采国外及民间医药资料,内容很有参考价值。

鸦片战争(1840年)以后,我国海禁大开,西方医药大量传入,从而于传统医药之外逐渐形成另一西方

医药体系。反映在药物学著作方面,既有传统本草著述(如吴其浚的《植物名实图考》、屠道和的《本草汇纂》)和中西结合的生物学如赵黄等的《现代本草——生药学》的编撰,又有单纯介绍西方药物的著译作品,如傅约翰(亦译为傅兰雅)的《西药大成》及洪士提反的译作《万国药方》等。

以后,药物学著作的编撰出版逐渐增多,至新中国建立以前,陆续出版的有戴虹溥的《新体实用药物学》、梁心的《新纂药物学》、吴建瀛的《实用药物学》、顾学裘的《现代药物学》等,对普及西方药物知识起了有益作用。新中国成立以后,特别是改革开放之后,药物学书籍更如雨后春笋和百花争艳般地大量呈现。有的内容丰富,各具特色,对我国医药事业的发展起到重要的作用。

二、药物的来源及植物药的成分

(一)药物的来源

来源有二:一是自然界,二是人工制备(包括仿生药物)。来自自然界的药物为天然药物,包括中药及部分西药;来自人工制备的药物为化学药物,包括大部分西药。

天然药物,特别是中药,大都已经过长时期的临床使用,其疗效多已肯定,使用安全性较高,因此近年来受到各国医药界的重视。相比之下,化学药物则由于某些品种不良反应较大,有的不良反应还需要较长期使用后始能发现,其潜在的不安全性使人们转而注意天然药物。但习惯上认为中药较为安全的看法也被近来发生的某些“木通”类的肾毒性所改变。

植物性天然药物(植物药)在天然药物(包括中药)中占较大比例,它的化学成分一直受到人们的注意。经过近百年来研究,其成分现已大体为人们所了解。

(二)较重要的植物药化学成分

1.生物碱(甾碱)

其是一类含氮的碱性有机物质,大多数是无色或白色的结晶性粉末或细小结晶,味苦,少数是液体(如槟榔碱)或有颜色(如小檗碱)。在水内多数难溶,比较易溶于有机溶剂如醚、氯仿、醇等(但与酸化合成盐后,就易溶于水,能溶或稍溶于醇,而难溶于醚、氯仿等)。这类成分一般都具有相当强烈的生理作用。重要的生物碱如:吗啡、可待因(含于阿片)、奎宁(含于金鸡纳皮)、咖啡因(含于茶叶、咖啡豆)、阿托品(含于颠茄等)、东莨菪碱(含于洋金花)、土的宁(含于番木鳖)、吐根碱(含于吐根)、麻黄碱(含于麻黄)、可卡因(含于古柯叶)、毒扁豆碱(含于毒扁豆)、毛果芸香碱(含于毛果芸香叶)、麦角新碱、麦角胺(含于麦角)、小檗碱(含于黄连、黄柏、三颗针等)、延胡索乙素(含于延胡索)、汉防己甲素(含于粉防己)等。

2.多聚糖

多聚糖简称多糖,是由十个以上的单糖基通过苷键连接而成的,一般多聚糖常由几百甚至几千个单糖组成。许多中草药中含有的多糖具有免疫促进作用,如黄芪多糖。从香菇分离出的香菇多糖具有明显的抑制实验动物肿瘤生长的作用。鹿茸多糖则可抗溃疡。

3.苷(配糖体;糖杂体)

其是糖或糖的衍生物与另一称为苷元(甙元或配基)的非糖物质,通过糖端的碳原子连接而成的化合物。苷的共性在糖的部分,而苷元部分几乎包罗各种类型的天然成分,故其性质各异。苷大多数是无色无臭的结晶或粉末,味苦或无味;多能溶于水与稀醇,亦能溶于其他溶剂;遇湿气及酶或酸、碱时即能被分解,生成苷元和糖。苷类可根据苷键原子不同而分为氧苷、硫苷、氮苷和碳苷,其中氧苷为最常见。

氧苷以苷元不同,又可分为醇苷、酚苷、氰苷、酯苷、吲哚苷等,现简述如下。

(1)醇苷:如具有适应原样作用的红景天苷和具有解痉止痛作用的獐牙菜苦苷均属醇苷。醇苷苷元中不少属于萜类和甾醇类化合物,其中强心苷和皂苷是重要的类型。含有强心苷的药物有洋地黄、羊角拗、夹竹桃、铃兰等。皂苷是一类比较复杂的苷类化合物,广泛存在于植物界,它大多可以溶于水,振摇后可生成胶体溶液,并具有持久性、似肥皂溶液的泡沫。皂苷是由皂苷元和糖、糖醛酸或其他有机酸所组成。按照皂苷被水解后所生成的苷元的结构,皂苷可分为两大类:甾体皂苷和三萜皂苷。薯蓣科薯蓣属许多植物

所含的薯蓣皂苷元属于甾体皂苷；三萜皂苷在自然界的分布也很广泛，种类很多，如桔梗、人参、三七、甘草、远志、柴胡等均含有三萜皂苷。

(2) 酚苷：黄酮、蒽醌类化合物通过酚羟基而形成黄酮苷、蒽醌苷。如芦丁、橙皮苷均属黄酮苷，分解后可产生具有药理活性的黄酮；大黄、芦荟、白番泻叶等含有蒽醌苷，分解后产生的蒽醌具有导泻作用。

(3) 氰苷：氰苷易水解而产生羟腈，后者很不稳定，可迅速分解为醛和氢氰酸。如苦杏仁苷属于芳香族氰苷，分解所释出的少量氢氰酸具有镇咳作用。

(4) 酯苷：如土槿皮中的抗真菌成分属酯苷。

(5) 吡啶苷：如中药所含的靛苷是一种吡啶苷，其苷元吡啶醇氧化成靛蓝，具有抗病毒作用。

4. 黄酮

其为广泛存在于植物界中的一类黄色素，大都与糖类结合为苷状结构存在。多具有降血脂、扩张冠脉、止血、镇咳、祛痰、减低血管脆性等作用。银杏、毛冬青、黄芩、陈皮、枳实、紫菀、满山红、紫花杜鹃、小叶枇杷、芫花、槐米、蒲黄等都含有此成分。

5. 内酯和香豆素(精)

内酯属含氧的杂环化合物。香豆素系邻羟基桂皮酸的内酯，为内酯中的一大类，单独存在或与糖结合成苷，可有镇咳、祛痰、平喘、抑菌、扩张冠脉、抗辐射等作用，含存于秦皮、矮地茶、补骨脂、蛇床子、白芷、前胡等。其他内酯含存于穿心莲、白头翁、当归、银杏叶等，具有各自的特殊作用。

6. 甾醇

其常与油脂类共存于种子和花粉粒中，也可能与糖结合成苷。 β -谷甾醇(黄柏、黄芩、人参、附子、天门冬、铁包金等含有)、豆甾醇(柴胡、汉防己、人参、款冬、黄柏等含有)、麦角甾醇(麦角、灵芝、猪苓等含有)及胆甾醇(即胆固醇，含于牛黄、蟾酥等)都属本类成分。

7. 木脂素

其多存在于植物的木部和树脂中，因此而得名。多数为游离状态，也有一些结合成苷。五味子、细辛、红花、连翘、牛蒡子含此成分。

8. 萜类

其为具有 $(C_5H_8)_n$ 通式的化合物以及其含氧与饱和程度不等的衍生物。中草药的一些挥发油、树脂、苦味素、色素等成分，大多属于萜类或含有萜类成分。

9. 挥发油(精油)

挥发油是一类混合物，其中常含数种乃至十数种化合物，主要成分是萜类及其含氧衍生物，具有挥发性，大多是无色或微黄色透明液体，具有特殊的香味，多比水轻，在水内稍溶或不溶，能溶于醇、醚等。其主要用途是调味、祛风、防腐、镇痛、通经、祛痰、镇咳、平喘等。含挥发油的中药很多，如：陈皮、丁香、薄荷、茴香、八角茴香、桂皮、豆蔻、姜、桉叶、细辛、白芷、当归、川芎、芸香草等。

10. 树脂

其均为混合物，主要的组成成分是二萜和三萜类衍生物，有的还包括木脂素类。多由挥发油经化学变化后生成，不溶于水，能溶于醇及醚。如松香就是一种树脂。树脂溶解于挥发油，即为“油树脂”。油树脂内如含有芳香酸(如苯甲酸、桂皮酸等)，则称为“香胶”或“树香”，也称作“香树脂”。

11. 树胶

其是由树干渗出的一种固胶体，为糖类的衍生物。能溶于水，但不溶于醇，例如阿拉伯胶、西黄芪胶等。

12. 鞣质

从音译又名“单宁”。中药中含此成分较多的是五倍子、茶、大黄、石榴皮，其他树皮、叶、果实也常含有。鞣质多具收敛涩味，遇三氯化铁液变黑色，遇蛋白质、胶质、生物碱等能起沉淀，氧化后变为赤色或褐色。常见的五倍子鞣质亦称鞣酸，用酸水解时，分解出糖与五倍子酸，因此也可看作是苷。临床上用于止血和解毒。

13. 有机酸

本成分广泛存在于植物中,未熟的果实内尤多,往往和钙、钾等结合成盐,常见的有枸橼酸、苹果酸、蚁酸、乳酸、琥珀酸、酒石酸、草酸、罂粟酸等。

(郭 勇)

药物效应动力学

药物效应动力学,简称药效学,是研究药物对机体的作用及作用机制,以阐明药物防治疾病规律的学说。

第一节 药物的基本作用

一、药物作用与药理效应

药物作用是药物对机体的初始作用,是动因。药理效应是药物作用的结果,是机体反应的表现。由于二者意义接近,通常并不严加区别。但当二者并用时,应体现先后顺序。

药理作用改变机体器官原有功能水平,功能提高称为兴奋(excitation),功能降低称为抑制(inhibition)。例如,肾上腺素升高血压,呋塞米增加尿量均属兴奋;阿司匹林退热以及吗啡镇痛均属抑制。

多数药物通过化学反应产生药理效应。这种化学反应的专一性使药物的作用具有特异性(specificity)。例如,阿托品特异性地阻断M-胆碱受体,而对其他受体影响不大。药物作用特异性取决于药物的化学结构,这就是构效关系。

药物的作用还有其选择性(selectivity),即在一定的剂量下,药物对不同的组织器官作用的差异性。有些药物可影响机体的多种功能,有些药物只影响机体的一种功能,前者选择性低,后者选择性高。药物作用特异性强并不一定引起选择性高的药理效应,即二者不一定平行。例如,阿托品特异性地阻断M-胆碱受体,但其药理效应选择性并不高,对心脏、血管、平滑肌、腺体及中枢神经系统都有影响,而且有的兴奋、有的抑制。作用特异性强及(或)效应选择性高的药物应用时针对性较好。反之,效应广泛的药物不良反应较多。但选择性低的药物在多种病因或诊断未明时也有其方便之处,如广谱抗生素、广谱抗心律失常药等。选择性的基础有以下几方面:药物在体内的分布不均匀、机体组织细胞的结构不同、生化功能存在差异等。

二、治疗作用与不良反应

(一)治疗作用

治疗作用,也称疗效,是指药物作用的结果有利于改变患者的生理、生化功能或病理过程,使患病的机体恢复正常。治疗作用如下。

1.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,如用抗生素杀灭体内致病菌。

2. 对症治疗

用药目的在于改善疾病症状,称为对症治疗。对症治疗不能根除病因,但对病因未明暂时无法根治的疾病却必不可少。对某些重危急症如休克、惊厥、心力衰竭、心跳或呼吸暂停等,对症治疗可能比对因治疗更为迫切。有时严重的症状可以作为二级病因,使疾病进一步恶化,如高热引起惊厥、剧痛引起休克等。此时的对症治疗(如退热或止痛)对惊厥或休克而言,又可看成是对因治疗。

祖国医学提倡“急则治其标,缓则治其本”“标本兼治”,这些是临床实践应遵循的原则。

(二) 不良反应

不良反应(adverse drug reaction, ADR)指与用药目的无关并给患者带来不适或痛苦的反应。多数不良反应是药物固有的效应,在一般情况下可以预知,但不一定能够避免。少数较严重的不良反应较难恢复,称为药源性疾病,例如链霉素引起的神经性耳聋,胼屈嗪引起的红斑性狼疮等。

药物的不良反应主要有以下几类。

1. 不良反应

指治疗剂量出现的不良反应,是由于药物作用选择性低,药理效应涉及多个器官,当某一效应用作治疗目的时,其他效应就成为不良反应。例如,阿托品用于治疗胃肠痉挛时,往往引起口干、心悸、便秘等不良反应。不良反应是药物本身固有的作用,多数较轻微并可以预料。

2. 毒性反应

指在剂量过大或药物在体内蓄积过多时发生的危害性反应,一般比较严重。毒性反应一般可以预知,应该避免发生。短期内过量用药引起的毒性称急性毒性反应,多损害循环、呼吸及神经系统功能。长期用药时由于药物在体内蓄积而逐渐发生的毒性称为慢性毒性,多损害肝、肾、骨髓、内分泌等功能。致癌(carcinogenesis)、致畸胎(teratogenesis)和致突变(mutagenesis)反应也属于慢性毒性范畴。

3. 后遗效应

指在停药后,血药浓度已降至阈浓度以下时残存的药理效应。例如服用巴比妥类催眠药后,次晨出现的乏力、困倦等现象。

4. 停药反应

指患者长期应用某种药物,突然停药后出现原有疾病加剧的现象,又称回跃反应。例如长期服用可乐定降血压,突然停药,次日血压明显升高。

5. 继发反应

指继发于药物治疗作用之后的不良反应,是治疗剂量下治疗作用本身带来的间接结果。例如,长期应用广谱抗生素,使敏感细菌被杀灭,而耐药葡萄球菌或真菌大量繁殖,造成二重感染。

6. 变态反应

指药物引起的免疫反应。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 天左右的敏感化过程而发生的反应,也称变态反应。常见于过敏体质患者。反应性质与药物原有效应无关,用药理性拮抗药解救无效。反应的严重程度差异很大,多与剂量无明显关系,从轻微的皮疹、发热至造血系统抑制、肝肾功能损害、休克等。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,也可能是其代谢物,亦可能是制剂中的杂质。临床用药前虽常做皮肤过敏试验,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。

7. 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,但与药物固有的药理作用基本一致,反应严重程度与剂量成比例,药理性拮抗药救治可能有效。这种反应不是免疫反应,故不需预先敏化过程。现已知道特异质反应是一类先天遗传异常所致的反应。例如,先天性葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G-6-PD)缺乏的患者服用伯氨喹后,容易发生急性溶血性贫血和高铁血红蛋白血症。

8. 依赖性

是在长期应用某种药物后所造成的一种强迫要求连续或定期使用该药的行为或其他反应,其目的是感受药物的精神效应或避免由于停药造成身体不适。依赖性可分为生理依赖性和精神依赖性。生理依赖性又称躯体依赖性,是指中枢神经系统对长期使用的药物所产生的一种身体适应状态。一旦停药,将发生一系列生理功能紊乱,称为戒断综合征。精神依赖性是指多次用药后使人产生欣快感,导致用药者在精神上对所用药物有一种渴求连续不断使用的强烈欲望,继而引发强迫用药行为,以获得满足和避免不适感。

三、量效关系

在一定范围内药物的剂量(或浓度)增加或减少时,药物的效应随之增强或减弱,药物的这种剂量(或浓度)与效应之间的关系称为量效关系。以药理效应的强度为纵坐标,药物剂量(或浓度)为横坐标即得量效曲线或浓度—效应曲线,并以此反映量效关系。

药理效应按性质可分为量反应和质反应两种。效应的强弱呈连续增减的变化,可用具体数量或最大反应的百分率表示者称为量反应,例如血压的升降、平滑肌的舒缩等,其研究对象为单一的生物单位。以药物的剂量(整体动物实验)或浓度(体外实验)为横坐标,以效应强度为纵坐标作图,可获得直方双曲线;如将药物浓度改用对数值作图则呈典型的对称 S 形曲线,这就是通常所称量反应的量—效曲线(图 2-1)。

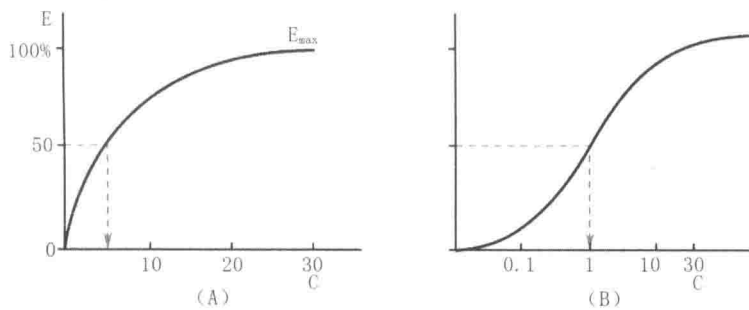


图 2-1 药物作用的量—效关系曲线

(A) 药量用真数剂量表示; (B) 药量用对数剂量表示; E: 效应强度; C: 药物浓度

从量反应的量—效曲线可以看出下列几个特定位点。

最小有效量或最低有效浓度即引起效应的最小药物剂量或最小药物浓度,亦称阈剂量或阈浓度。

最大效应(maximal effect, E_{max})即随着剂量或浓度的增加,效应也增加,当效应增加到一定程度后,若继续增加药物浓度或剂量而其效应不再继续增强,这一药理效应的极限称为最大效应,也称效能(efficacy)。

半最大效应浓度(concentration for 50% of maximal effect, EC_{50})是指能引起 50% 最大效应的浓度。

效价强度指能引起等效反应(一般采用 50% 效应)的相对浓度或剂量,其值越小则强度越大。药物的最大效应与效价强度含意不同,二者并不平行。例如,利尿药以每日排钠量为效应指标进行比较,氢氯噻嗪的效价强度大于呋塞米,而后的最大效应大于前者(图 2-2)。药物的最大效应值有较大实际意义,不区分最大效应与效价强度只论某药较另药强若干倍易产生歧义。曲线中段斜率(slope)较大则提示药效较剧烈,反之则提示药效较温和。

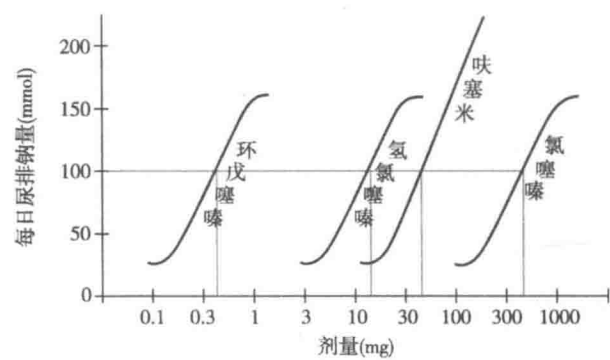


图 2-2 各种利尿药的效价强度及最大效应比较

如果药理效应不随着药物剂量或浓度的增减呈连续性量的变化,而表现为性质的变化,则称为质反应。质反应以阳性或阴性、全或无的方式表现,如死亡与生存、惊厥与不惊厥等,其研究对象为一个群体。在实际工作中,常将实验动物按用药剂量分组,以阳性反应百分率为纵坐标,以剂量或浓度为横坐标作图,也可得到与量反应相似的曲线。如果按照药物浓度或剂量的区段出现阳性反应频率作图得到呈常态分布曲线。如果按照剂量增加的累计阳性反应百分率作图,则可得到典型的 S 型量效曲线(图 2-3)。

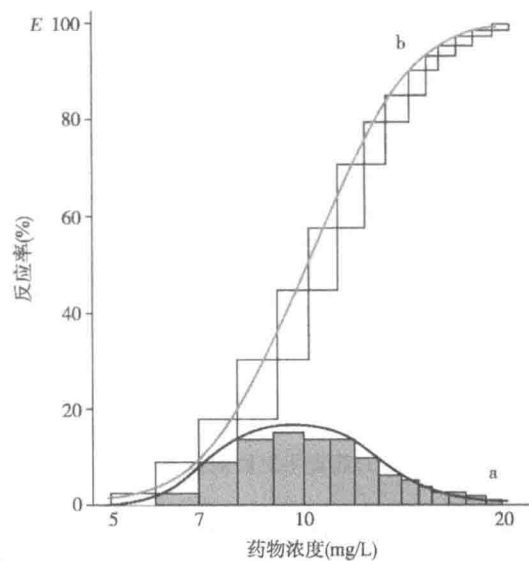


图 2-3 质反应的量效曲线

曲线 a 为区段反应率曲线 b 为累计反应率 E: 阳性反应率

在这一曲线可以看出的特定位点为半数有效量(median effective dose, ED_{50}),即能引起 50% 的实验动物出现阳性反应时的药物剂量;如效应为死亡,则称为半数致死量(median lethal dose, LD_{50})。通常将药物的 LD_{50}/ED_{50} 的比值称为治疗指数(therapeutic index, TI),用以表示药物的安全性。治疗指数大的药物相对较治疗指数小的药物安全。但以治疗指数来评价药物的安全性,并不完全可靠。如某药的 ED 和 LD 两条曲线的首尾有重叠(图 2-4),即有效剂量与其致死剂量之间有重叠。为此,有人用 1% 致死量(LD_1)与 99% 有效量(ED_{99})的比值或 5% 致死量(LD_5)与 95% 有效量(ED_{95})之间的距离来衡量药物的安全性。