

*Handbook
of*
临床药理学手册
*Clinical
Pharmacology*

秦耀谱 合译
张介生

齐齐哈尔铁路中心医院科教办公室

临床药理学手册

秦耀谱 合译
张介生

江苏工业学院图书馆
藏书章

齐齐哈尔铁路中心医院科教办公室

等具体工作中，均不辞辛劳地做出了巨大努力，予此谨志谢忱！

齐齐哈尔铁路局中心医院 药剂科：秦耀谱

内 科：张介生

一九八一、十二月

译 者 的 话

临床药理学是药理学的一个重要分支，是近年来发展起来的新兴学科。它以患病的人体为对象，研究药物与人体相互作用的规律。因此，把临床药理学贯彻运用到临床工作实践中：对于指导临床合理用药、提高疗效、减少副作用、确保病人安全用药，有着极其重要的意义。但是目前国内这方面的专著译著还很缺乏，为了共同学习和讨论，推动临床药理学工作的开展，在局卫生处和医院领导的关怀和支持下，我们翻译了这本书，以供同志们参考。

对于书中某些论点和提法，因系出自资本主义国家学者，仅能作借鉴参考之用，但为使读者了解国外之情况，译者未行删节，尽量按原文译出。此外，本书第十一章列举诸药，系按原著以英文字母顺序而非按药理作用分类排列，敬希注意。

本书系译者利用业余时间译出的，虽几经互校修改，但由于专业和外文水平有限，时间仓促，错误及不妥在所难免，对个别确因手头参考资料有限而无法查找译法之词，暂只得保留原文，请谅解。为提高质量，请同道不吝赐予批评指正。

在整个翻译至付印过程中，均得到了我局卫生处和本院领导的支持和鼓励，我院医教办公室高德许志广同志和内科丛淑萍医师等，在缮校绘图

目 录

第一章	是否做到了合理用药.....	(1)
第二章	药物情报：改进处方用药的一项 措施.....	(7)
第三章	血浆中药物的测定.....	(20)
第四章	药物与肾脏疾病.....	(24)
第五章	药物与肝脏疾病.....	(33)
第六章	妊娠期用药.....	(40)
第七章	哺乳期用药.....	(45)
第八章	儿童用药.....	(49)
第九章	老年用药.....	(54)
第十章	术语释义.....	(59)
第十一章	常用药物的临床药理学概要.....	(82)

第一章 是否做到了合理用药？

据估计，1974年美国在用药上的耗费占卫生保健费1042亿的9.3%。实际上比这一百分数还要高，因为在其余的90%中，还包含有不期望有的药物不良反应所造成的耗费。由于现代强效药物可造成疾病甚至死亡，进一步加大了耗费，估计经济上的损失可达数十亿美元。

Stedman医学辞典对合理治疗所下的定义是：建立在症状的正确解释和药物生理作用知识基础上的疾病治疗计划。换言之，医生在决定对病人是否应使用药物治疗之前，必须做出正确的诊断，并了解疾病的病理生理学。如果回答是肯定的话（但并非总是如此），那么医生就应该对各种药物具有足够的认识，以正确地选用药物、正确地选择适当的给药途径、剂量和给药时间间隔。此外，医生还应了解药物与外界因素、遗传及同疾病有关的各种因素之间相互作用的可能性。一般讲，医生是能够相当准确做出诊断的，但不能保证都熟悉疾病的病理生理学或药物的药理学。

医生不合理处方的现象比比皆是。根据药物生产的资料，估计美国处方用药的耗费量已超过过去十年的一倍。现在，基层医生平均每年约开写8,000张处方。在澳大利亚，1975年按人口计算，为每一口人所开写的处方超过五张，而1961年—1971年间大约只有三张，亦即增加了60%。对于这60%的增加，究竟是1975年患病人数增多造成的，或是这群人中增加了60%的用药，抑或为其中健康者用药平均增加了10%的结果，是不清楚的。我怀疑这些均非事实。如将美国

和苏格兰的病人,按年令、性别和疾病分类进行对比,就可发现美国医生对各种疾病进行特异和非特异治疗的用药几乎多四倍。正如所料,在美国病人中,不良反应的发生率明显较高。虽然尚无结论性之结果,但也没有关于苏格兰病人缺乏医疗保健或健康较差之证据。关于评论处方习惯的一篇文章曾指出,有三分之二的门诊医生遇到病人都至少开一张处方。医生应反躬自问:这些处方是合适的或是仅仅为了敷衍病人?处方用药的十种最常见适应症为:失眠、疼痛、便秘、焦虑、充血性心衰、凝血、术前用药、支气管痉挛、感染和恶心。用较生动的话来说,我们似乎是一个便秘、感染、咳喘、恶心、不安、血栓静脉病、失眠和心脏不良的民族。

在一篇对医生处方习惯的述评中,发现处方者对一些病情平平的病人只求得一“臆想”或“可能”作用的处方超过40%。在某单位,90%以上的医生为普通感冒的病人开写一张或数张处方,尽管他们明知抗菌素和磺胺类药物对感冒无效,但在其处方中,这类药物仍占60%。文中还提到有些医生不合理或不正确地使用有危险的药物,如氯霉素。在另一篇文章中,曾提及另一类不正确的处方,虽然这类处方不存在安全的问题;该文估计,英国维生素B₁₂的用量至少比实际需要大4倍。如果这类处方没有别的坏处的话,至少也增加了医药费用。

即使作出了正确诊断并正确选用了药物,如果对病人注意不够,仍然不能做到令人满意的合理用药。有相当多的病人,从不服用处方上的全部药物;即使全服,也不按照医嘱。医生与病人之间不充分交换情况,从而妨碍合理医疗,

至少是造成缺乏合作的部份原因。

医生以同现代知识相抵触的态度开药岂能做到合理用药？美国大学糖尿病计划研究组(简称美国大学组，UGDP)的研究业已证明，磺酰脲类药物对青年发病之糖尿病无效，且可增加心血管病的死亡率，为什么这类药物的销售量仍继续上升？尽管一些激素药并无预防流产或可用作妊娠试验的依据，而且可发生胎生障碍，为什么仍然使用这些激素来达到上述目的？在冠心病用药方案(coronary drug project)中，已证实安妥明预防心血管病之发病和死亡无效，为什么医生们对有过心肌梗死的高脂血症男性病人仍继续使用该药？实际上本文已充分阐明，在服用安妥明的病人中，血栓、静脉炎、肺栓塞和胆石症的发生率明显增高。

我认为我们须从这些发现中得出药物治疗并非最佳的结论。合理的药物治疗不再是以记住给药方案和禁忌症为基础了，许多药物已不再是以往年代的、药理作用似是而非的草药，而是既可能有害、也可能有利的强效化学物质。从事实际工作的医生肯定不是无知、粗心大意，也不是不关心；他们非常繁忙，一周要工作许多小时。然而重要的是他们在阅读有关药物的医学文献上所花费的时间，平均不足20分钟。不幸，他们所阅读的这些文献，有的不够准确，有的关系不大，有的不实用，有的甚至有错误。

由于考虑到药物治疗之所以不够理想有种种原因，因此，将滥用药物的处方加以分类，或可有助于弄清其原因。

1、用药偏多的处方(Overprescribing)

用药偏多的现象通常在下列情况下发生：不必要的用药，给药剂量太大，用药时间过长或大大超过病人当时需要

的用量。用药偏多的原因之一是使用某些药物如镇静剂作为减轻病人痛苦的一种手段；实际上此时需要为病人解决的是更为复杂的问题，医生经常应用这类处方作为结束诊察的一种手段。将医生同护士出身的基层医生(nurse Practitioner)的治疗工作进行比较即可发现，一年后医生所治疗的那组病人中，维生素和滋补药（有些是病人自行用药）的使用增加，而在由护士随诊的那组病人中，安定药和镇静药的使用却显著减少。这种差别可能是护士出身的基层医生能抽出时间来同病人谈心所致？

保证面面俱到的愿望是用药偏多的另一原因。Kunin氏将此称为使用“耽心的药物”（“drugs of fear”），也即是医生唯恐没有给病人开写他所认为的好药，用药是为了解除医生自己的耽心。另外有些病人如果得不到处方，就埋怨医生对其不够关心；还有一些病人，对医生施加压力，迫使医生开写违心的处方。在这些情况下，用药偏多是由病人造成的。上呼吸道感染时开写抗菌素处方，就是医生屈服于压力的最好例证。医生推测，如果自己不开抗菌素，病人会去向给开抗菌素的另一位医生求诊。所以也不得不如此违心地开写。

2、用药不足的处方(Underprescribing)

所谓用药不足，系指下列一些现象：处方中没有开给病人所需要的药物，如高血压病人需要的降压药；用药剂量不够或用药期太短。所以发生这种现象，主要是因为过份强调有效药物的危险性，怀疑药物对特定适应症的疗效，或拘泥于个人实践中少数病人的失败经验。

3。不正确处方(Incorrect Prescribing)

出现不正确处方的原因有：诊断不正确，适应症选择错误，处方未被正确调制，或医生潦草难认的书法。

医生如不了解或忘记了遗传和外界因素、或疾病本身均可改变病人对药物的反应，也会出现不正确的处方。例如，吸烟可明显增快许多药物的消除速率。正如在肾病综合症病人中所见，未结合的安妥明和苯妥英钠增多同血浆蛋白浓度低下有关，因为代偿性变化，故未结合的药物恒定浓度并不发生变化。对有门腔分流的病人使用有明显首过作用的药物需要调整至较低的剂量。

病人和医生对皮疹一类的不良反应是容易识别的，但是干扰通常可出现的满意效应的因素却不易被人洞察。这二种情况均可能是不正确处方所致的结果。例如，由于吸烟可促使茶碱代谢，因而对吸烟的病人使用“常用量”茶碱并不能控制支气管痉挛；由于异菸肼可抑制苯妥英钠代谢，故可使原先应用同样剂量并不发生中毒征象的病人发生共济失调。这种中毒现象在异菸肼乙酰化作用缓慢的病人中最易发生。在这种情况下，只有在由遗传基因决定的个体中，才在临床上表现出药物的相互作用。

4、重复用药的处方(multiple prescribing)

发生重复用药的情况如下：病人求诊于几名医生并得到多张处方；病人同时使用处方药物和非处方药物；医生在开始用别的药物之前没有撤停原来使用的药物；医生开写含有相同药物而商品名不同的产品。在这些情况下，医生常忘记或不知道他开写的处方中有好几种作用的药物。后一种情况以及其他许多实例，有力地说明只能采用通用名称开写处方，如果偏爱或必须开写某特定厂的产品，则应在处方上先

写通用名称而后再注明制造厂家。

力争做到合理的药物治疗

现今，有些健康人以及慢性病人可能长时期使用药物，所以减少和杜绝不正确用药的现象是我们应尽的义务。如何达此目的？作者认为需探讨以下几方面的问题：

1、改进并扩大关于合理使用药物的教育，应从医学院校开始，并贯彻到医生的全部医疗生涯中去。蒙特利尔一家医院对家庭雇员(house staff)进行合理应用洋地黄的教育，单单强调了一下负荷量和维持量地高辛时体重及肾功能的重要性，结果该院洋地黄中毒发生率在2年内即由21.4%降至12.3%。

2、病人的吵闹和商业的宣传是迫使基层医生增多用药的无形压力，故应予减少。

3、提供无偏见的药物情报资料。

4、谆谆教育医生，正确选择与合理使用药物同作出正确诊断同样重要，可能甚至更重要一些，二者均应受到鼓励和赞赏。

正确的诊断一旦确立，就应考虑药物治疗是否正确。但这点常做不到。我们应该记住，药政管理部门(regulatory agency)对药物安全性和效力所作的说明只是表示该药物在统计学上优于安慰剂。“统计学上的较佳”可能意味着只有百分之几较佳，如果有临床意义也是不大的。假设你了解到某一药物产生满意效果的机会只有1/20的话，你会用这一药物去治疗那些轻微的症状吗？可是确有些人会这样做。

其次，应该提出这样一个问题：应用这一药物试图达到

什么目的？而后再拟定欲达的理想目的，包括远期和近期的目的。例如，治疗糖尿病的近期目的是控制病人的血糖，而远期目的则是防止视网膜病和肾病。应该明确最终欲达的目的，据此来监控疗效和毒性。要做到这一点，应间隔适当时间监测有关的生理、生化、行为和身体特征。病人的情况不是一成不变的，所以必须不断地复查治疗方案并根据病人的疾病或反应进行必要的修改。但是司空见惯的是，我们开写一种药物，如开写洋地黄治疗充血性心衰，数年之后，仍让病人按原先处方中的药物用量服用，而对这段时间内的用法或初始剂量是否仍然合适则考虑很少。

我对药物治疗的现状简要地提出了四点看法并对改进办法提出了几条泛泛的建议，其中较比重要的一条是需要无偏见的药物情报资料。当我得知本书的作者们，已经收集并评价了最常用药物的药物动力学资料时，十分欣喜。训练有素的内科专家和临床药理学家Bochner, Carruthers, Kampman和Steiner等氏非常胜任此项工作。几个月来，我目睹他们已将这些搜集到的资料用于临床。显然，他们的同行们不久也将有效地使用这些资料和本书。

我们大家都应当力争“扩大合理用药”，而不使“大量用药合理化”。对此，本书将是大有帮助的。

第二章 药物情报：改进处方用药的一项措施。

适宜的治疗是正确诊断的逻辑延伸。在力图缓解症状或根治疾病上，药物治疗已陷入唯其是用状态。在现今临床实

践中，往往开写一大串药物的处方，消耗了大量药物。当然，许多病人的健康状况会因此有所改善，但也有许多病人疗效甚微或无效，甚至有一些病人可能因此发生意外的药源性付作用和药源性疾病。

像异常体征或临床症状群一样，千奇百怪的药物相互作用已引起了严重的注意。不幸的是，大多数用药问题并非发生在使用特殊或不常用的药物，而是发生于治疗常见病的常用药的情况下。

开写处方中有两大难处：（1）在质的方面：根据所用药物的疗效或利/弊比来考虑，此治疗用药并不值得一用。（2）在量的方面：所用的药物虽然适宜，但使用的剂量难以掌握，可能不足量，也可能是中毒量。

费用的因素亦应予以考虑。繁琐的给药方案，不充份的治疗方案或使病情进一步加重的方案，都会给病人带来苦恼和不必要的损失。当原有的疾病没有得到充份或适当的治疗，反而招致药源性疾病时，诊次增加，住院日数延长，工作时间损失，势必因此造成病人额外的耗费。

总之，用药不当、不充份或过份使用均可以使病人生活质量下降和寿命缩短。

临床药理学是一门通过增进对药物及其治疗价值的知识，以求改进药物治疗的学科。临床药理学知识的应用应建立在明确诊断及基本的生理紊乱的明确概念基础之上，而不能孤立地运用。

反复提出下列问题可提高治疗的技能：

（1）基本诊断是什么？

（2）正常生理方面有何缺陷？

(3)合理的药物(或非药物)治疗是什么?

(4)在考虑到疾病的本身经过、缓解及变化的同时,预期药物能起到什么作用?

(5)如何估价改善?是靠病人、医生的主观判断还是靠某些客观测定?

(6)治疗应持续多久(急性危象、慢性病,维持存活的治疗)?

这些就是构成处方时有意或无意的决定。不斟酌甚或不能完全回答这些问题,在做出治疗决策中就会发生最好也不过是糊涂碰巧和最糟的疏忽大意的情况。

此外,还有两个特殊的问题:

(1)在考虑到疾病的本质和严重程度、并存病、年令及体重的情况下,剂量多大最适宜?

(2)可能会发生那些问题(副作用、毒性、合并用药的相互作用、包括非处方药物和成药,特别是酒精的相互作用)?

由于这后两个问题代表了近年来临床药理学进展的主要成就,因此应专门提出来加以讨论。所有患相同疾病的病人并不需要同一剂量的药物,人们对这一概念早就有所认识。可以期望,对这一差异的原因会逐渐受到重视并导致治疗规范的改进。

本书的目的是通过合理评价药物对疾病的作用及患病机体对药物的作用,从而改进药物的使用。

为了帮助读者熟悉药物和疾病的有关知识,本书在内容上力求简明易懂,以浅显的文体概述所收录的各别药物。术语释义(第十章)有助于读者理解口服一片药或注射一针药这样简单事情所反映的复杂性。其他各章,有助于弄清和探

讨论开写各别药物的特殊情况如：儿童、老年、妊娠期、哺乳期、肾病、肝病等，还可增进读者对药效动力学和药物动力学的了解。

考虑到常用药有100种以上，故力图尽可能多收载一些药物，但仍做了必要的删略。有些药物因使用范围很窄而未予收载（这并不否定其临床重要性）。有些药物因是一些老药的“同类”药（“me-too” agent），并且不优于老药，故也略去。还有一些药物因为其治疗作用不确切，或是因为利/弊比比不上其他有效药物故也没有收载。对于没有收载其喜爱的药物而感到失望的读者而言，训练形成对该药的总体概念是有好处的。

本书略去了商品名称。迁到存在专利问题时，通常也只列其专利商品名称。对药物有好几个商品名称时临床医生应该对其费用—效果、剂量型（dosage form）及生物利用度进行权衡，对于有关的资料可有选择地在通用名称旁加注，以供参考。

本书所收载的每一药物的临床药理学资料（按讨论的顺序排列）如下：

- 1、导言
- 2、吸收（absorption）
- 3、分布（Distribution）
- 4、消除（Elimination）
- 5 给药方案（Dosage Schedule）
- 6、特殊用药的情况（Special dosage situations）
- 7、治疗浓度（Therapeutic Concentrations）
- 8、不良反应（Adverse reactions）

9、相互作用 (Interactions)

10、供复习之文章及参考文献 (译者注: 从略)

1、导言

本段概述药物的化学、药理及治疗上的特点、简明地介绍药理活性及主要临床适应症, 提供一些药物活性方面的知识, 包括作用的可能限度与可能发生的毒性性质。

2、吸收

吸收是期望起到全身作用的口服药物的基本特征。口服药物经胃肠道吸收进入血液循环, 发挥治疗作用。不言而喻, 如药物不被吸收则不能发生全身作用; 如吸收很差, 口服剂量就必须大大超过胃肠外给药剂量; 如吸收慢, 则作用延缓; 如吸收过快, 那么随着用药后迅速达到高峰而发生副作用; 如吸收不恒定, 则无法预测临床效应。口服吸收取决于制剂的分解、活性药物的溶解、经胃肠道壁的转运及由门静脉进入肝脏的通道, 最后, 药物必须经肝静脉到达体循环。

现已日益明确, 有些药物因极性、溶解度或化学结构而不易越过肠壁。这是影响药物吸收的一个因素。另一些药物在肠壁或肝脏首先接触各种酶类而发生广泛的代谢, 结果只剩下少量的活性药物发挥全身作用——此即所谓首过作用 (First-pass effect)。这些都是影响药物或特定制剂全身生物利用度的一些因素, 亦即口服剂量只有一部分最终进入体循环。现已查明不同药厂生产的产品由于配方不同可以发生吸收上的差异, 同一药厂的不同批号产品也偶有吸收上的差异。如某一药物有此类问题, 则将在该药物项下叙述。

8、分布

各种药物同血浆蛋白结合和进入细胞外液与机体组织数

量均不等。分布容积 (V_d) 为一假设容积, 但其数值则意味着除血浆外的各组织摄取药物的程度。当药物的表观分布容积很大时, 如地高辛 5—7 升/公斤则应想到某些组织对地高辛的亲合力大, 血浆浓度很低。诚然, 现已知道约占体重 30—50% 的骨骼肌中地高辛的浓度比血浆大 10—20 倍, 而心肌中的浓度比血浆中大 30—60 倍。地高辛血浆浓度的计量为毫微克 ($ng = 10^{-9}g$)/毫升。当分布容积小时, 如庆大霉素 (0.25 升/公斤), 虽然可充份通透至感染的组织而起到杀菌作用, 但大部份药物均保留于血浆中, 所以庆大霉素之血浆浓度相对地比地高辛高, 二者悬殊很大, 故前者以微克/毫升表示。

虽然已研究了一些尸检和活检资料, 但是由于一些明显的原因而未深入探讨人体内药物的特殊生理分布。关于药物在乳汁中的分布、精神病药物进入脑或脑脊液、心血管药物进入心脏或血管、抗菌素进入脑脊液、胆汁、尿或关节腔等方面的资料, 凡是已知的均将在有关的药物项下叙述。

蛋白结合是药物在血浆中与血浆蛋白 (特别是白蛋白) 亲和力的度量。在血浆中与蛋白相结合的药物即无药理活性, 虽然可能有些例外情况, 但一般认为只有未结合的或“游离”的那部份药物才有药理作用和毒性反应, 才能发生代谢和肾排泄。

对于同蛋白大量结合 (超过血浆药物总量 90%) 的药物需要特别加以注意, 因为血浆中未结合的药物很少, 故结合率的改变即可导致药物作用发生实质性变化。使用这类药物, 了解总血浆蛋白浓度是非常重要的, 因为白蛋白减少可导致未结合药物的浓度相对增高。在尿毒症时, 由于血浆蛋