



农村卫生人员培训教程

——合理用药分册

NongcunWeishengRenyuanPeixunJiaocheng
HeliYongyaoFence

主编 / 王国才

黑龙江人民出版社

农村卫生人员培训教程

——合理用药分册

主 编 王国才（黑龙江省卫生厅）
副主编 马鑫亮（哈尔滨医科大学附属第四医院）
孙希昌（黑龙江省卫生厅）
编写人员（以姓氏笔画为序）
马鑫亮（哈尔滨医科大学附属第四医院）
马 光（黑龙江省卫生学校）
王国才（黑龙江省卫生厅）
冯晨阳（哈尔滨市第一医院）
叶旭晨（黑龙江省卫生厅）
孙希昌（黑龙江省卫生厅）
刘高峰（哈尔滨医科大学附属第二医院）
刘 娟（哈尔滨医科大学附属第二医院）
刘秀清（黑龙江省卫生厅）
赵 欣（哈尔滨市第一医院）
高天晨（黑龙江省医院）
梁民琳（黑龙江省卫生厅）

黑龙江人民出版社
2007年·哈尔滨

图书在版编目 (CIP) 数据

农村卫生人员培训教程. 合理用药分册/王国才著.

哈尔滨: 黑龙江人民出版社, 2007. 9

ISBN 978—7—207—07520—8

I. 农… II. 王… III. ①农村卫生—医药卫生人员—培训—教材②药物—使用—培训—教材 IV. R192. 5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 158806 号

责任编辑: 李 想

封面设计: 张 娟

农村卫生人员培训教程—合理用药分册

王国才 主编

出版者 黑龙江人民出版社
通讯地址 哈尔滨市南岗区宣庆小区 1 号楼
邮 编 150008
网 址 www.longpress.com E-mail hljrmcbs@yeah.net
印 刷 黑龙江天宇印务有限公司
开 本 787×1092 毫米 1/16·印张 14
字 数 280 千字
版 次 2007 年 9 月第 1 版 2007 年 9 月第 1 次印刷
书 号 ISBN 978—7—207—07520—8/R·220

定价: 30.00 元

(如发现本书有印刷质量问题, 印刷厂负责调换)

目 录

第一章 总论	(1)
第一节 合理用药概述	(1)
第二节 药代动力学概述	(5)
第三节 药效动力学概述	(11)
第四节 药品不良反应概述	(13)
第五节 药物相互作用	(17)
第六节 特殊人群的合理用药	(19)
第二章 抗感染药物	(28)
第一节 抗菌药物的概述	(28)
第二节 临床应用抗感染药物的现状与对策	(29)
第三节 各类抗菌药物的适应证和注意事项	(32)
第四节 抗菌药物在特殊病理、生理状况患者中应用的基本原则	(46)
第五节 临床应用抗感染药物应注意问题	(49)
第三章 解热镇痛抗炎药	(58)
第四章 肾上腺皮质激素	(63)
第五章 呼吸系统药物	(69)
第一节 概述	(69)
第二节 镇咳药	(69)
第三节 祛痰药	(70)
第四节 平喘药	(72)

第六章 消化系统药物	(76)
第一节 概述.....	(76)
第二节 抗酸药.....	(76)
第三节 抑酸药.....	(77)
第四节 胃黏膜保护药.....	(79)
第五节 抗幽门螺杆菌药.....	(79)
第六节 胃肠解痉及胃肠动力药.....	(80)
第七节 泻药与止泻药.....	(81)
第八节 肝病治疗药物.....	(83)
第七章 循环系统药物	(86)
第一节 高血压的合理用药.....	(86)
第二节 血脂异常的合理用药.....	(90)
第三节 冠心病的合理用药.....	(93)
第八章 抗糖尿病药	(101)
第一节 糖尿病概述.....	(101)
第二节 各类抗糖尿病药.....	(103)
第三节 抗糖尿病药的应用原则.....	(110)
第九章 外用药物	(114)
第一节 消毒防腐药.....	(114)
第二节 皮肤科用药.....	(117)
第三节 耳鼻喉科用药.....	(120)
第四节 眼科用药.....	(121)
第十章 解毒药	(123)

第一节 总论·····	(123)
第二节 一般中毒的解毒药·····	(125)
第三节 常见中枢神经系统药物中毒的解毒药·····	(127)
第四节 杀虫剂、除草剂中毒的解毒药·····	(130)
第五节 灭鼠剂、刺激性气体中毒的解毒药·····	(134)
第六节 食物中毒的解毒药·····	(136)
第七节 昆虫与动物叮咬的解毒药·····	(139)
第八节 常见农药及毒物中毒急救一览表·····	(141)
第十一章 中药的合理应用·····	(146)
第一节 中药的性能·····	(146)
第二节 中药的用法和用量·····	(148)
第三节 方剂学基本知识·····	(149)
第四节 剂型·····	(151)
第五节 方剂的煎法和用法·····	(153)
第六节 中药的药理研究·····	(155)
第七节 中成药引申应用·····	(158)
第八节 中药不良反应·····	(161)
第九节 中药的储存保管·····	(165)
第十节 常用的中药及中成药·····	(167)
第十二章 相关法规中与临床用药有关的内容·····	(189)
附：部分法规全文·····	(199)

第一章 总论

第一节 合理用药概述

一、合理用药的概念及重要性

1. 合理用药的概念 以当代药物和疾病的系统知识和理论为基础,安全、有效、经济、适当地使用药物。

2. 合理用药的重要性 随着医药科学的发展,药品的种类与数量迅速增加,现今国内常用的药物品种仅处方药物就达7000多种,21世纪药物治疗仍然是医疗中的重要手段。但不合理用药现象在许多方面仍然较为严重,如浪费药品、延误治疗、药疗事故、药源性疾病等。

国家药品不良反应监察中心最新报告显示,我国不合理用药比例达11%~26%,每年因药物不良反应而住院治疗的患者多达250万人,其中20万人因此而死亡。据统计,全世界每年死亡的患者中约有1/3是药物不良反应所致,我国现有的180万聋哑儿童中,有60%以上是由不合理用药造成的。因此在使用药物时,一定要有的放矢,对症下药,绝不能滥用。如抗生素在对抗病菌方面的疗效很好,但如果应用不当甚至无原则地滥用,就会产生各种不良反应,重者也可危及生命,并造成大量耐药菌产生。

合理用药的问题正逐步成为一个全社会问题,提高广大基层医务人员的用药水平以及加强合理用药的科普宣传,将有其重要的现实意义和社会影响。

二、合理用药的基本要素

由于药物既有防治疾病、保障健康有益的一面,也有对人体造成不良反应、对社会造成危害不利的一面,因此合理用药包括安全性、有效性、经济性和适当性四大基本要素。

1. 安全性:是合理用药的首要条件。强调让用药者承受最小的治疗风险获得最大的治疗效果,而不是无不良反应或无毒副作用这类绝对的概念。

2. 有效性:医学用途的药物治疗,要求其有效性有多种,分别为:①根除致病原,治愈疾病;②延缓疾病进程;③缓解临床症状;④预防疾病发生;⑤避免某种不良反应的发生;⑥调节人的生理功能。

3. 经济性:经济性是指获得单位用药效果所需投入的成本(成本/效果)应尽可能低,并不是指尽量少用药或使用廉价药品。

4. 适当性:合理用药最基本的要求是根据用药对象选择适当的药品,在适当的时间,以适当的剂量、途径和疗程,达到最佳的治疗目标。具体要求如下:①适当的用药对象:必须考虑用药对象的生理状况和疾病情况。首先应遵循对症用药的原则,其次强调老年人、儿童、妊娠期和哺乳期妇女、肝肾功能不良者、过敏体质者和遗传缺陷者等特殊病人的用药禁忌。②适当的药物:指在众多同类供选药物中,根据疾病与患者机体条件权衡多因素利弊,选择出最为适当的药物;在需要多种药物联合使用的情况下,还必须注意适当的合并用药;还需要注意药物与机体的关系、药物之间的相互作用。③适当的时间:要求遵循具体药物的药物动力学和时辰药理学的原理,依据药物在体内作用的规律,设计给药时间和间隔。要按照治疗学原则,规定药物治疗的周期。④适当的剂量:必须强调因人而异的个体化给药原则。⑤适当的途径:一般而言,口服给药既便利,又经济,而且病人少受痛苦。静脉滴注给药应当掌握好适应症,不宜轻易采用。⑥适当的治疗目标:选择医患双方达成共识的、双方都可以接受的、现实条件下可以达到的用药目标。

三、合理用药原则

1. 严格掌握适应症、禁忌症，正确选择药物。指征不符而多用乱用的药物有抗生素、肾上腺皮质激素类药物、解热镇痛药和维生素类药物。

2. 明确联合用药的目的。能一种药物治愈的疾病绝不加用另外的药物。联合用药的目的在于：

(1) 增强疗效：①青霉素类+氨基糖苷类抗生素：增强杀菌作用；②胍乙啶、米诺地尔、二氮嗪等降压药+利尿药：可增强降压的效果。

(2) 降低毒性和减少副作用：①异烟肼+维生素 B₆：可减少异烟肼引起的神经系统毒性；②氨茶碱+镇静催眠药：可减少氨茶碱的中枢兴奋作用等；③降压药+利尿药治疗高血压：既增强降压作用，又减少了降压药引起水钠潴留的不良反应。

(3) 延缓耐药性的发生：如“异烟肼+链霉素+对氨基水杨酸盐”或“利福平+乙胺丁醇”等联合应用，可延缓结核菌耐药性的产生。

3. 充分考虑影响药物作用的各种因素，制定合理的用药方案。影响药物作用的主要因素是药物因素及机体的因素。

(1) 量效关系：一般药物的说明书上都标明常用剂量与极量，常用量对于普通病例是适宜的，但对于特殊病人还需采取个体化给药方案。

(2) 剂型：以口服剂型而言，溶液剂吸收的速度最快，散剂其次，片剂较慢。控释制剂的作用原理是控制药物的扩散、溶解、渗透、分配和解离等理化过程，使药物近似恒速（零级动力学）释放，由此控制药物进入体循环的速度。靶向给药制剂（TDS）能把药物指向机体的特定部位，由此可增加靶组织中药物浓度，而在其他组织细胞中药物浓度较低，故疗效增高，不良反应减少。

(3) 给药时间：对一般口服抗生素来说，为避免对胃肠道的刺激，大多采用饭后服药的方法，但也有个别却标明要饭前服药的，如罗红霉素则要求饭前空腹服用，更有利于药物吸收。临床一般根据药物的半衰期确定给药时间间隔。

(4) 给药途径：①口服给药：药物的吸收速度和生物利用度较注射给药慢而低，但本方法使用方便，价格便宜，适用于慢性或轻症病人，不适用于危急、胃肠反应大的病人和吞咽有困难的老人与婴儿。②舌下给药及直肠灌注：适用于少数口腔黏膜或直肠较易吸收的药物，药物可直接吸收而被利用，起效快，血药浓度高。如硝酸甘油口服给药时吸收缓慢，且在肝内灭活，血药浓度仅为舌下含服的 1/10。③肌内及皮下注射：其血药浓度受注射部位血流速度，PH 值及制剂的影响较大，但维持有效血药浓度时间较静脉注射为长。④静脉注射：能迅速将药物直接输入血循环，绝对生物利用度 100%，起效快，起始血药浓度高。⑤静脉滴注：为临床上较常用的给药方式，生物利用度高（100%）。

四、口服药和注射剂的合理使用

（一）口服药的合理使用

1. 服药时间概念

(1) 清晨空腹服药：指清晨空腹。因空腹时，胃和小肠已基本没有食物，胃排空快。此时服用药物迅速到达小肠，吸收充分，作用迅速有效。如抗结核药利福平胶囊，空腹服药，没有食物影响药物吸收，血药浓度可达高峰，并很快吸收分布到全身。其他如容积性泻药硫酸镁也宜空腹服用，以保持药物高浓度入肠，充分发挥药物的疗效，以达到导泻的作用。

(2) 饭前服药：指饭前 30~60 分钟前服药。饭前胃的食物少，有利于药物与胃壁充分接触，发挥最大的治疗作用。凡对胃无刺激性或需要作用于胃壁的药物应饭前服用。如胃黏膜保护药硫糖铝、枸橼酸铋钾（丽珠得乐等）、胶态次枸橼酸铋等，胃动力药西沙必利、多潘立

酮(吗丁啉)等。肠溶制剂如肠溶阿司匹林等,应在饭前服,胃排空快,迅速进入小肠,能发挥最大的作用。食物能够明显减少其吸收的药物如对乙酰氨基酚、卡托普利、硝酸异山梨酯(消心痛)、洛美沙星、阿奇霉素、罗红霉素、利福平胶囊、氨苄西林等,均宜在饭前服用。

(3) 饭后服药:指饭后 15~30 分钟后服药。饭后服药食物会影响药物与胃壁接触,所以对胃壁刺激性大的药物宜饭后服用。如解热镇痛药阿司匹林、抗心率失常药普萘洛尔(心得安)等。

(4) 睡前服药:指睡前 15~30 分钟服药。神经衰弱的失眠患者服用镇静催眠药,如安定、阿普唑仑等。睡前服可加快和保证睡眠。夜里 12 点到凌晨 2 点,是哮喘病人对引起支气管痉挛的乙酰胆碱及组织胺反应最敏感的时间,大多数病人往往在凌晨时容易发病,临睡前服止喘药效果最佳。

(5) 必要时服药:指病情需要时服药。如退热镇痛药复方阿司匹林在发烧或疼痛时服用。抗晕动药在乘车、乘船、乘飞机前服用。

(6) 顿服法:指病情需要一次性服药。某些病如肾病综合症、顽固的支气管哮喘,需长期服用糖皮质激素来控制病情时,采用顿服法,即将每日的总量,在每晨一次顿服,正好与正常的人体激素分泌高峰一致,对促皮质激素及肾上腺皮质功能的抑制较小,从而减轻长期用药引起的不良反应。

(7) 药物与药物、药物与食物间隔时间服用:口服微生态制剂(如乳酸菌素片、整肠生、丽珠肠乐、金双歧等)应与口服抗菌药物分开服用,间隔时间至少 2 小时以上,防止两类药物相互作用。氟喹诺酮类和四环素类药物因可与金属离子产生螯合影响药物吸收,应与含金属离子的食物隔开服用,如牛奶(含钙)、油条(含铝)、高钙的饮料和水、海产品(海蛰、海带、螺)等。

2. 不可嚼碎服用的药品

(1) 肠溶片:肠溶片是指在胃液中不崩解,而在肠液中能够崩解和吸收的一种片剂。将药物制成肠溶片是为了满足药物性质及临床治疗的需要,这是因为:许多药物在胃液的酸性条件下不稳定,易分解失效或对胃黏膜有刺激性;还有的药物只在小肠中能吸收。因此在片剂的外层包裹一层肠溶衣,使得在胃液中 2 小时内不会发生崩解或溶解。如果吃药时,把肠溶片嚼碎,也就失去了上述的保护意义。

(2) 缓释片:缓释片的外观与普通片剂相似,但在药片外包有一层半透膜。口服后,胃液可通过半透膜进入片内溶解部分药物,形成一定的渗透压,使饱和药物溶液通过膜上的微孔,在一定的时间内非恒速地缓慢排出,待药物释放完毕,外壳即被排出体外。由于缓释片作用持续时间长,每日用药次数比普通片剂少。若嚼碎服用,则破坏了半透膜,不能起到缓慢释放药物的作用。

(3) 控释片:控释片是指将药物置入一种人工合成的优质惰性聚合物中,口服后,药物按要求缓慢恒速或接近恒速地释放,即定时定量释放,药物释放完毕,聚合物随之溶化或排出体外。且每日用药次数比普通片剂少。如控释片嚼碎服用,将不能起到控制药物释放的作用。

3. 需要嚼碎服用的药品

通常药片都是整片吞服,但有一部分药片依其对疾病的作用非嚼碎不可。像复方胃舒平、氢氧化铝片、胶体次枸橼酸铋片,嚼碎后进入胃中很快地在胃壁上形成一层保护膜,从而减轻胃内容物对胃壁溃疡的刺激;如酵母片,因其含有黏性物质较多,不嚼碎在胃内形成黏性团块,会影响药品的作用;再如冠心病患者随身携带保健盒,心绞痛发作时,要取出其中的硝酸甘油片嚼碎含于舌下,才能迅速缓解心绞痛症状;高血压患者在血压突然增高,当舒张

压(低压)达 13.33kPa(100mmHg)以上时,立即取一片硝苯地平(心痛定)嚼碎舌下含化,则能起到速效降压作用,从而免除血压过高可能带来的危险。另外,有些药品的剂型为咀嚼片(如西咪替丁咀嚼片、铝镁加咀嚼片、孟鲁司特咀嚼片等),更需要咀嚼细碎后而发挥作用。

4. 不宜用热水送服的药品

(1) 助消化药:如胃蛋白酶合剂、胰蛋白酶、淀粉酶、多酶片、乳酶生、酵母片等,此类药中多是酶、活性蛋白质或益生菌,受热后即凝固变性而失去作用,达不到助消化的目的。

(2) 维生素类:维生素类中的维生素 C、维生素 B₁、维生素 B₂ 性质不稳定,受热后易还原破坏而失去药效。

(3) 止咳糖浆类:此类糖浆为复方制剂,若用热水冲服,会稀释糖浆,降低黏稠度,不能在呼吸道形成一种保护性的“薄膜”,影响疗效。

(二) 注射剂的合理使用

世界卫生组织(WHO)已将注射剂人均用药次数作为评定合理用药的重要标准之一。在我国注射剂均视为处方药管理,患者使用注射剂,必须持有医师处方。根据《处方管理办法》,注射剂使用百分率是医疗机构处方评价的一项重要指标。

1. 注射剂合理使用的基本原则:(1)凡是口服可以收到效果的就不要注射;(2)能够肌肉注射的不选择静脉注射;(3)必须注射时应尽可能减少注射次数,积极采用序贯疗法;(4)应严格掌握注射的剂量及疗程;(5)应尽量减少注射剂联合使用的种类,以避免不良相互作用和发生配伍禁忌;(6)选择输液时必须考虑以下事项:不滥用输液,灵活掌握消除半衰期确定给药方案和选择适宜的给药方法;对特殊人群(老人、孕妇、儿童等)的用药特别注意;注意药物在输液管道内的配伍变化;考虑输液中配伍品种增加,副作用和不良反应发生率也相应增加。

2. 注射剂合理使用时应注意的一些问题

(1) 注意影响注射液稳定性的因素:pH值可影响药物的溶解度,并可使药物发生水解、降解等。注射用粉针剂配制成溶液时应注意选择合适的溶媒,如青霉素 G 最适 pH 值为 6.0~6.5,若 pH 为 3.6,1 小时内效价会降低 10%,因此 5%葡萄糖注射液(pH3.2~5.5)不宜做青霉素 G 溶媒,而应选用 0.9%氯化钠注射液(pH4.5~7.0)做该药溶媒。另外,还应注意环境温度、光线、配制后放置时间等对于注射液稳定性的影响。

(2) 注意药物的配伍禁忌:配伍禁忌是指药物混合后,发生外观可见或可测定的理化现象。外观可见的配伍禁忌如沉淀、混浊、变色、产生气体等,外观不可见的配伍禁忌如化学降解(水解、氧化还原、光解等)。药物能否配伍使用,可参照药品说明书、《306 种注射剂临床配伍应用检索表》等。 β 内酰胺类抗生素(如青霉素类、头孢菌素类)和氨基糖苷类(如庆大霉素、阿米卡星等)混合时可导致相互失活而降低疗效,不可同瓶混合滴注。不同输液连续滴注时有时会在输液管中出现药物相容性问题,如药液接触时在点滴管中出现混浊、沉淀、变色等,因此有相容性问题的药物连续输注时,中间可用生理盐水冲管,避免两药直接接触。

(3) 注意给药方法的合理性:青霉素类、头孢菌素类为时间依赖型抗菌药物,其半衰期 $t_{1/2}$ 一般较短(头孢曲松除外),临床疗效由血清游离的药物浓度大于最低抑菌浓度所持续的时间来决定,增加单次给药剂量一般不改善疗效,这类药物静脉给药时,宜将一次剂量的药物溶解在 100ml 生理盐水中,于 0.5~1 小时滴完,并且应间歇给药,至少每日 2 次,青霉素类一般建议 3~4 次。

(4) 药物皮肤过敏试验:按我国卫生部规定,使用青霉素类抗生素前均需做皮肤过敏试

验, 阳性反应者禁用。青霉素类药物不同品种间存在着交叉过敏关系, 各种青霉素使用前均可用青霉素 G 钠皮试液进行皮试。需要注意的是, 有时虽局部呈阴性反应, 但患者有胸闷、头晕、哮喘、皮肤发痒等症状出现, 也不应给与药物。另外, 更换同类药物或不同批号或停药 3 天以上, 须重新做皮试。

《2005 年版中国药典—临床用药须知》中, 并无明确规定头孢菌素类抗菌药物必须做过敏试验, 但规定对青霉素过敏患者应用头孢菌素时需谨慎, 其中有青霉素过敏性休克或即刻反应者, 不宜再选用头孢菌素类, 并且头孢菌素类抗生素禁用于对任何一种头孢菌素类抗生素过敏的患者。头孢菌素类药物如做皮试, 一定要用原药做, 皮试液浓度为 $300\sim 500\mu\text{g/ml}$ 。

还应注意药品说明书规定的在使用前需做皮肤过敏试验的其他药物, 如破伤风抗毒素注射剂、右旋糖酐 40 葡萄糖注射液、盐酸普鲁卡因注射液等。

五、不合理用药的表现

我国临床上普遍存在的不合理用药现象主要表现如下:

1. 有病症未得到治疗: 包括得不到药物以及因误诊而未给予需要的药物。
2. 选用药物不当: 指选用的药物不对症、对特殊病人有用药禁忌、合并用药配伍失当等。临床上, 选用药物不当以抗生素类药物的滥用最为严重。往往是有了症状, 不论是否由细菌感染引起, 也不管病原菌的种类动辄首选强效、广谱抗生素, 即使明知是病毒性感染, 也给予抗生素, 忽视抗生素选用的基本原则, 即首选药物一定要考虑细菌对药物的敏感性。临床用药指征掌握不严的情况也常见于肾上腺皮质激素类药物。如把糖皮质激素当作一般解热镇痛药或消炎药来用, 结果使感染加重或诱致结核病灶活动而发生大咯血。
3. 用药剂量不足、用药过量或疗程过长: 包括剂量太小和疗程不足, 如过早停药; 剂量过大或者疗程过长; 给轻症患者用重药; 联合用药过多等。
4. 不适当的合并用药: 给一个病人无必要或不适当地合并使用多种药物。也包括重复给药, 即医生给同一病人开作用相同的药物, 并用含有相同活性成分的复方制剂或单方药物, 或者提前续开处方。
5. 无适应症用药: 无原则地迁就病人或受不正当利益的引诱而开对病人无治疗效果也无害的药物。
6. 无必要地使用价格昂贵的药品: 单纯为了经济收入而开大处方、高价药。

第二节 药代动力学概述

一、概念

药代动力学, 又称药物动力学、药物代谢动力学、药动学、药理动力学。主要是以数学方法, 定量地研究药物在体内的吸收、分布、转化、排泄等过程的运动规律, 进而找出反映药物在体内的有关参数的一门学科。药代动力学研究的目的是开发最佳剂型, 确定给药方案, 了解药物相互作用的基础。

二、药物在体内的过程

(一) 药物的吸收

1. 定义: 药物由给药部位进入血液循环的过程称为吸收。除静脉给药外, 其他给药途径如口服、肌肉等都存在一个吸收问题。吸收过程就是通过生物膜的过程。

2. 生物膜的结构特点: 它主要由脂类(磷脂和胆固醇)和蛋白质组成。一般认为, 细胞膜的结构是在液态的脂质双分子层中, 镶嵌着具有各种生理功能的可移动的球形蛋白质。在脂

质双分子层中，每一个脂质分子一端(磷酸甘油基团)为亲水端，朝向膜的表面；另一端为疏水端(脂肪酸链)朝向膜的內面。其蛋白质具有极重要的生物学意义，它们可能是酶、受体或载体。在细胞膜上还存在着贯穿膜内外的孔道，它可能在分子间，也可能从大分子蛋白质内穿过。由于生物膜主要是液态脂质所构成，故脂溶性药物容易通过；因为生物膜上具有孔道，所以水和水溶性小分子药物也可以通过。

3. 吸收方式

(1)被动转运：又称顺流转运，“下山”转运。即药物由高浓度一侧通过物理的简单扩散或滤过经生物膜向低浓度一侧转运，并不消耗能量，无饱和现象。

①简单扩散：药物从浓度高的一侧向浓度低的另一侧扩散，其速度与膜两侧浓度差成正比；脂溶性大、极性小的药物或非离子型多的药物易通过生物膜；不消耗能量；无饱和现象；与生理环境的pH值有关。

②膜孔滤过：直径小于膜孔的水溶性的极性或非极性药物，借助膜两侧存在的流体静压和渗透压之差，被水携带到低压侧的过程。分子量大于100~200的物质不能通过膜孔。

(2)特殊转运：主要包括主动转运和易化转运。

①主动转运：又称逆流转运，“上山”转运。药物由浓度低的一侧转运到浓度高的另一侧；需要载体；消耗细胞能量；有饱和现象；如果两种类似的药物均由一种载体转运，则此二药之间存在竞争性抑制。具有主动转运的药物，超过一定剂量水平，不管剂量大小，吸收的药量保持恒定。

②易化转运：与主动转运有相似处，也需要载体，但不同的是易化转运不能逆浓度差转运，只能从浓度高的一侧转运到浓度低的另一侧，不耗能。

4. 影响吸收的因素

(1)首过效应：又称首次通过效应或第一关卡效应。由胃肠吸收的药物通过门静脉首次通过肝脏时，有些药物可因肠液或肠菌酶破坏，或受肝内药酶代谢，使进入体循环的药量减少，这种现象称首过效应。经口腔黏膜或直肠黏膜吸收的药物，不经过门静脉到肝脏，不会引起明显的首次通过效应。具有首过效应的药物有乙酰水杨酸、氯丙嗪、异丙肾上腺素、硝酸甘油、心得安、利多卡因等。

(2)肠肝循环：指由胆汁排泄进入十二指肠的药物或代谢物可由肠上皮再吸收并经肝重新进入体循环。肠肝循环的意义在于在药物的胆汁排出量多时，肠肝循环常能延长药物作用时间，亦能增加药物在体内的蓄积。临床上有肠肝循环现象的药物有洋地黄毒甙、消炎痛，吗啡等。

(二)药物的分布

1. 定义：药物进入血液后向脏器、组织转运的过程，称分布。

2. 影响分布的因素：分布的程度和方式取决于药物的分子量、解离常数(pKa)、脂溶性、同血清蛋白和组织蛋白的结合等。

(1)药物向某组织的分布速度，主要决定于该组织的血流量和膜的通透性。肝、肾、脑等重要器官的血流量大，药物向这些器官转运速度快，故药物中毒时，这些器官往往首先受害。

(2)药物分布至作用部位，必须通过不同的屏障，如血脑屏障、胎盘屏障等。脂溶性较高的药物能透过血脑屏障，水溶性或解离型药物难于透过血脑屏障。在血脑屏障功能发生改变，如炎症时可改变其通透性。脂溶性药物及某些抗生素易于通过胎盘屏障，进入胎盘后就在胎儿体内循环。

(3)药物与组织细胞结合，是药物对某些细胞成分具有特殊亲和力的结果，这种结合常常使某些组织中的浓度高于血浆中游离药物的浓度，使药物分布表现有一定的选择性。药物

在组织定域，可以是药物的一种贮藏现象。例如，许多脂溶性药物可以储集在脂肪组织内。此外尚有一种不可逆的结合现象。例如，四环素族与钙形成络合物储于骨骼及牙齿中。可造成小儿骨骼生长抑制或牙齿变色。

(三) 药物的转化

1. 定义：药物在体内发生化学结构的变化过程，称转化或代谢。

2. 药物代谢类型：药物代谢常分两个阶段进行，第一阶段通常是氧化、还原和水解反应，第二阶段是药物经第一阶段生物转化后的代谢产物或某些药物的原形与葡萄糖醛酸或硫酸等结合后灭活，同时水溶性增高，易由肾脏排出。

药物代谢通常在肝脏内，通过肝微粒体酶(P-450)进行。肝微粒体酶系存在于肝细胞内质网内，不参与中间代谢，专进行药物代谢的酶，也称药物代谢酶(P-450)。此外，在血浆或其他组织内，尚有一类存在于线粒体的胆碱酯酶(ChE)，单胺氧化酶(MAO)，儿茶酚氧位甲基转移酶(COMT)，主要参与乙酰胆碱，去甲肾上腺素的代谢。

药物代谢后，其生物活性有四种变化。由活性药物变成无活性的代谢物，这是药物灭活最普通的方式；由无活性的药物变成有活性的代谢物，如环磷酰胺代谢为醛磷酰胺；由活性药物变成仍具有活性的代谢物，如非那西汀代谢为对乙酰氨基酚(扑热息痛)，心得安代谢为4-羟心得安；由无毒或毒性小的药物变成毒性大的代谢物，如异烟肼代谢为乙酰肼。

3. 影响药物代谢的因素：药物代谢可看成是机体对药物的防御反应，影响药物代谢的因素有遗传因素，药物代谢种属差异和个体差异，以及微粒体酶活性差异等。

(1) 乙酰化反应有明显的遗传差异，乙酰化反应缓慢的个体对磺胺类、普鲁卡因酰胺、胍苯吡嗪和异烟肼等药物的乙酰化反应减慢。

(2) 食物中不饱和脂肪酸量多，可使肝微粒体酶含量增加，药物代谢加速；食物中缺乏蛋白质、维生素C、钙和镁时，则可降低肝脏对一些药物的代谢能力。

(3) 胎儿和新生儿的药酶活性远低于成人，老年人肝代谢药物能力随年龄增长而减少。慢性肝硬化的患者，药酶含量降低，代谢能力下降；心功能不全或休克，药物代谢率下降，内分泌失调也较大地影响对药物代谢活性。

(4) 酶促进作用(酶的诱导)、酶抑作用(酶的抑制)和自身诱导。

①酶促进作用：指某些药物可提高肝微粒体酶的活性，使另一些药物代谢加快，其药物作用降低。具有酶促进作用的药物称酶的诱导剂。如苯巴比妥、苯妥英钠、保泰松、利福平、安宁、安体舒通、灰黄霉素等。

②酶抑作用：指某些药物能抑制肝微粒体酶的活性，使另一些药物的代谢减慢，其作用明显加强或延长。具有酶抑作用的药物称酶的抑制剂，如氯霉素、异烟肼、氯磺丙脲，对氨基水杨酸等。

③自身诱导：指有些药物能促进自身的体内代谢，连续用药可因自身诱导而使药理作用减弱，即产生耐药性，如巴比妥类、保泰松、苯妥英钠、安宁等。

酶促进作用是在机体使用酶促剂之后就开始出现，停用酶促剂后，酶活性增强现象乃可持续2~3周。在接触酶抑制剂后，立即发生代谢降低，只要酶抑制剂具有足够的量，这种作用就可持续下去。药物代谢酶的诱导和抑制作用是一些药物相互作用的机制之一。

(四) 药物的排泄

1. 定义：药物被机体排出的过程称排泄。代谢和排泄统称消除。

2. 排泄途径

(1) 肾脏是药物消除的重要器官。肾脏排泄药物的速率受肾小球滤过率、肾小管分泌率及肾小球重吸收率的控制。

(2)其他排泄途径有胆汁排泄、唾液排泄、还有随乳汁、汗液及呼气排出，也可随粪便排泄。

药物从体内消除，有的以药物原形，有的以代谢物，有的以这两种形式排出体外，各种药物排泄的快慢很不一致。一般来说，水溶性药物比非水溶性药物排泄快，挥发性药物比不挥发性药物排泄快。

3. 影响肾脏排泄的因素

(1)增加尿量可降低肾小管细胞两侧的药物浓度梯度，减少其再吸收，增加排泄。

(2)改变尿液的 pH 值，可影响药物的排泄。若尿为酸性，弱碱性药物在肾小管中解离度大，再吸收减少，排泄增加；若尿为碱性，弱酸性药物在肾小管中解离度大，再吸收减少，排泄增加。因此，临床上可采用调节尿液 pH 方法，治疗药物中毒。如碱化尿液可治疗苯巴比妥中毒。酸化尿液的药物有氯化铵、维生素 C 等，碱化尿液的药物有碳酸氢钠、乳酸钠等。

(3)当肾功能不良、尿少或无尿时，肾脏排泄药物的能力大大减弱。因此必须酌减药物用量或给药次数。

三、重要的药动学参数

(一)生物利用度(F)

1. 概念：生物利用度又称生物可用度、生物有效度。指使用药物的某一种特定剂型被吸收进入血液循环的程度和速率，包括吸收的程度和吸收的速率。生物利用度分绝对生物利用度和相对生物利用度。

$$\text{绝对生物利用度}\% = \frac{\text{受试制剂给予剂量后的血浆药物总量}}{\text{静脉注射同等剂量后的血浆药物总量}} \times 100\%$$

$$\text{相对生物利用度}\% = \frac{\text{受试制剂给予剂量后的血浆药物总量}}{\text{标准制剂给予剂量后的血浆药物总量}} \times 100\%$$

2. 对临床用药的意义：生物利用度表示药物在体内的定量关系，是估价一个制剂有效性的指标。过去认为，药物同一制剂只要含量相同，则其进入血液循环或靶组织的速度和量就会相同，它们的临床疗效也会相同。近年发现，同一药物在同等剂量、同一剂型下，生物利用度有时有较大差异，因而疗效也有差异。这是由于药物粒径、晶型、附加剂或制造工艺不同，加速或延缓了药物的崩解和溶解速度，进而影响药物的吸收。此外，生物利用度也会受生理因素的影响，如年龄、性别、病人生理状况、给药时间、胃排空、肠运动力、食物、其他药物、疾病情况等。因此，在临床用药时应注意生物利用度对药物作用的影响。

(二)曲线下面积(AUC)

1. 概念：用药后经常测定血浆浓度即可得出血药浓度与时间关系的概况，当以时间为横坐标，药物的一些特征数量(如体内药量或血药浓度)为纵坐标，作出的各种曲线称为药-时曲线。表示药物进入血循环至原形药物全部排出的时间内，算得的是血药-时间曲线下的总面积(单位为： $\mu\text{g}/\text{ml}\cdot\text{min}$ 或 $\text{mg}/\text{L}\cdot\text{h}$)。

2. 对临床用药的意义：绘出药浓-时间曲线，就可以分析药物动态变化的特征和规律。曲线升段反映药物吸收的快慢，吸收快的升段坡度陡，吸收慢的升段坡度较平，曲线降段反映药物在体内消除速度，消除快的下降较快，消除慢的则较平坦。但药物在体内的消除与吸收是同时进行的，药-时曲线实际上是吸收速度与消除速度的代数值。用药-时曲线下的面积，表示吸收程度，用血药浓度峰值，即服用药物后所能达到的最高血药浓度及达该峰值的时间作为一个简单的指标表示药物的吸收速率。

(三) 吸收速度常数(Ka)、达峰时间(tmax)、达峰浓度(Cmax)

1. 概念: Ka 是指单位时间内药物通过细胞膜吸收的分数。单位: h⁻¹ 或 / h。

t_{max} 是指药物在吸收过程中出现最大血浆药物浓度的时间, 可通过下式求算:

$$t_{\max} = \frac{2.303}{K_a - K} \log \frac{K_a}{K}$$

C_{max} 是指药物在吸收过程中出现最大的血浆药物浓度, 可通过下式求算:

$$C_{\max} = \frac{FX_0}{V} e^{-kt_{\max}} \quad X_0: \text{给药剂量}$$

2. 对临床用药的意义: 鉴于药物吸收速度常数难于求算, 故常用药峰浓度及达峰时间作为药物吸收快慢的具体指标。在消除速度常数(K)一定时, Ka 值越大, 达到药峰浓度的时间越短, 药峰浓度亦越高。

(四) 药物血浆蛋白结合率(Pb%、Pb. R.)

1. 概念: 指药物与血浆蛋白结合的百分数。可用可逆方程表示: 游离药物+蛋白质 \rightleftharpoons 药物蛋白复合物。药物蛋白复合物即药物结合型的特点是: (1) 不易透过生物膜, 尤其不能透过血脑屏障、胎盘屏障, 不能从血管系统向机体各组织播散达到药理作用的部位或受体。(2) 暂时的失去药理作用。(3) 不能在肝脏进行生物代谢。(4) 不能从肾脏排出。(5) 当游离药物因消除而浓度降低时, 结合型药物可迅速解离, 使血浆与作用部位的游离药物浓度保持相对恒定关系, 这种结合可看成是药物的一种贮存形式。

2. 对临床用药的意义: 血浆蛋白结合率是评价药物的特性之一。在同一类药物中, 与蛋白结合率高的, 一般都发挥疗效慢, 持续作用时间长。几种药物与血浆蛋白的同一部位结合, 合用时, 可能发生竞争性抑制, 结合率强的药物可把结合率弱的药物置换出来, 被置换药物的血浆浓度与疗效均增加, 毒性也相应增加。这对那些结合率较高的药物却具有临床意义, 如抗凝药华法令与血浆蛋白的结合率为 98%, 只有 2% 呈游离型存在, 即可达满意的疗效。如合用磺胺类、水杨酸类、保泰松等与血浆蛋白结合力强的药物时, 就会出现原结合型被置换出来而呈游离型, 如果被置换出来的药物只占结合部分的 2%, 则抗凝效果就将增加 1 倍, 因而可能引起出血的危险。

(五) 表观分布容积(V 或 Vd)

1. 概念: 指体内药物总量按血浆浓度溶解时所需的体液总容积, 或指体内药量除以游离血药浓度的比值, 即

$$V = \frac{\text{体内药量}}{\text{血浆药物浓度}}$$

它是一个假设的容积, 并非真正的身体中的容积。单位: L 或 L/kg。

2. 对临床用药的意义: V 值是药代动力学的一个重要参数。V 的大小, 可推测药物在体内的分布情况。V 大, 表示其分布广泛或提示药物与生物大分子有大量结合, 或兼而有之; 若 V 再增大说明机体组织有蓄积, 易增加药物的毒性。V 小, 表示分布有限, 药物在血浆中浓度高, 在组织内少。如以正常人体重 70kg 计算, 当药物的 V=3L, 表示分布在血浆; V=5L, 表示分布在循环系统; V=10~20L, 表示分布在细胞外液; V=25~30L, 表示分布在细胞内液; V=40L, 表示分布在细胞内外液; V=100~200L, 表示药物分布在某一器官或组织, 或药物与组织血浆蛋白大量结合。

一个药物的 V 值求得后, 只要测出血药浓度, 即可计算用药后任何时间的体内药量。即药物总量等于表观分布容积(V)乘以血药浓度(C)。

(六) 消除速度常数(K)

1. 概念：指单位时间内药物从体内消除的分数。它是表明药物从体内消除的一种常数，包括肾排泄、胆道排泄、生物转化及其他途径消除（单位：h⁻¹ 或/h）。

2. 对临床用药的意义：K 值是药动学的一个重要参数。可以定量描述药物在体内消除的快慢。K 值越大，说明药物在体内消除速度越快，K 值越小，说明在体内消除速度越慢。当血药浓度越高时，单位时间内药物的消除量就大，当药物消除过程中，血药浓度下降时，单位时间内药物的消除量也随之下降。单位时间内药物消除的分数是恒定的。如 K=0.120h⁻¹ 时，表示任何时间体内药量总是以每小时 12% 比例从体内消除。当药物消除过程为一级速率时，消除速率常数(K)与半衰期(t_{1/2})呈反比。其关系式为：

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K}$$

(七) 半衰期(t_{1/2})

1. 概念：半衰期又称半寿期、残半期，指血浆中药物浓度下降一半所需的时间。对于一个具体药物来说都是固定的常数，它与血浆药物浓度高低无关系（单位：h。t_{1/2α}代表分布相半衰期，t_{1/2β}代表消除相半衰期）。

2. 对临床用药的意义：t_{1/2}是药代动力学的一个重要参数。

(1) 药物半衰期与药物体内蓄积量、排泄量的关系。

经过半衰期数	药物的排泄量	药物累加排泄*(或蓄积)**量
1	50% (100% × $\frac{1}{2}$)	50%
2	25% (100% × ($\frac{1}{2}$) ²)	75% ((50+100) × $\frac{1}{2}$)
3	12.5% (100% × ($\frac{1}{2}$) ³)	87.5% ((75+100) × $\frac{1}{2}$)
4	6.25% (100% × ($\frac{1}{2}$) ⁴)	93.8% ((87.5+100) × $\frac{1}{2}$)
5	3.13% (100% × ($\frac{1}{2}$) ⁵)	96.9% ((93.8+100) × $\frac{1}{2}$)
6	1.57% (100% × ($\frac{1}{2}$) ⁶)	98.5% ((96.9+100) × $\frac{1}{2}$)
7	0.79% (100% × ($\frac{1}{2}$) ⁷)	99.3% ((98.5+100) × $\frac{1}{2}$)

*一次给药后的排泄量的累加 **每隔一个半衰期给药一次后的蓄积量

(2) 稳态浓度(或坪浓度)和给药后达到稳态浓度的时间：

坪浓度(C_{ss})表示当药物以一定量重复多次应用，直至达到在每一剂量间隔内消除的药物量与吸收量相等时，体内药物浓度不在继续升高，即达稳定，这时的血药浓度将在最高稳态血药浓度和最低稳态血药浓度之间上下波动。达到稳态时间要取决于半衰期。若连续恒速滴注给药或按半衰期的间隔时间恒定给药，则须经过 3.32 个 t_{1/2} 才能相当于稳态血药浓度的 90%，要经过 6.64 个 t_{1/2} 才能相当于稳态血药浓度的 99%。

(3) 从稳态血药浓度可以看出，药物的半衰期愈短，达到稳态浓度的速度愈快。增加用药量则只能增加血药浓度，而不能加速达到坪浓度的时间；单位时间内用药量不变，只缩短给药间隔时间，只能减少血浆药物浓度的波动范围，也不影响坪值和达坪值的时间；如反复给药的间隔时间为一个半衰期，首次剂量加倍。则可迅速到达坪浓度。首次剂量加倍乃因该药的给药间隔和半衰期相等。反之，若这两者不相等，则不宜采用首次加倍。

(八) 肾清除率(Cr)

1. 概念: 肾清除率又称肾廓清率, 指单位时间有多少毫升血浆中的药物被肾脏清除掉, 亦即表示被完全清除了的药物血浆体积。

$$Cr = \frac{\text{单位时间药物排除量}}{\text{血药浓度}} \quad (\text{单位: ml/min 或 ml/min} \cdot \text{kg})$$

2. 对临床用药的意义: Cr 是药物自体内消除的一种表示方法, 是反映药物经肾脏排泄的定量指标。肾功能减退会影响药物及其代谢产物的消除, 造成药物在体内蓄积。因此可根据临床测得值, 了解肾功能受损情况, 确定给药方案, 或调整剂量, 或调整给药间隔, 可按公式, 并结合临床实际调整。

第三节 药效动力学概述

一、概念

药效动力学, 又称药物效应动力学、药效学。指研究药物作用、作用机理、不良反应及影响药物作用因素的一门学科。

二、药物的作用与机理

(一) 药物的基本作用

1. 调节功能: 凡能使机体活动增强, 称兴奋作用。凡能使机体活动减弱, 称抑制作用。兴奋和抑制常不单一出现, 在同一机体对不同器官作用可不同。
2. 消灭病原体: 可直接或间接消灭体内病原体, 也可消灭未侵入机体的病原体。
3. 物质补偿: 补偿机体所需要的物质, 如电解质、激素、维生素等。

(二) 药物作用的主要类型

药物作用的形式较多, 可以从不同的角度, 将其分为以下类型:

1. 局部作用和吸收作用: 局部作用指药物在其应用部位所发生的作用。吸收作用指当药物被机体吸收入血, 随体液分布到各组织、器官所呈现的作用。
2. 选择作用和普遍细胞作用: 选择作用指药物进入机体后, 对各组织、器官的作用强度不一, 对某组织或器官呈现较突出的作用。普遍细胞作用指有的药物对它接触的组织或器官都有类似的作用。由于对细胞原生质产生损伤性毒性, 故也称为“原生质毒”。
3. 防治作用和不良反应: 防治作用是指预防和治疗两方面作用, 治疗作用又分对因治疗作用和对症治疗作用, 前者消除疾病的病因, 后者则解除疾病的症状。不良反应是指在预防、诊断、治疗或调节生理机能过程中, 给予正常剂量的药物时出现的任何有害的和与使用目的无关的反应。包括生理生化的紊乱或组织细胞结构改变等。

(三) 药物作用机理

药物作用是通过影响机体的生理生化过程而发挥的。其作用机理是多样的, 主要有: 与受体结合; 改变理化性质; 影响机体的代谢过程; 改变酶的活性; 影响生物膜的通透性; 改变体内活性物质的合成、释放或贮存等。药效学的有些机理目前已从器官和细胞水平深入到了解药物分子与机体细胞上大分子之间的相互作用, 这样就从根本上可以进一步阐明药物的作用机制。在分子水平上, 解释药物作用的“受体学说”已成为公认的药效学基本理论。这一学说在解释药物作用机制, 指导临床合理用药有极为重要的理论和实践意义。

1. 受体学说

- (1) 受体: 存在于细胞表面或细胞内, 能与某些药物发生特异性结合, 导致组织或器官发