

Drugs Security Application

临床治疗药物安全应用丛书



心血管内科治疗 药物的安全应用

主编 李德爱 孙伟



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

Drugs Security Application

中国医药出版社有限公司 医药出版事业部

心血管内科治疗 药物的安全应用

主编 李树刚 副主编 李 强

中国医药出版社
CHINA MEDICAL PUBLISHING HOUSE

临床治疗药物安全应用丛书

心血管内科治疗

药物的安全应用

主 编 李德爱 孙 伟

副主编 童荣生 刘 宏 叶 云 张志勇 韩志武
田震学 张 恒 曹 玉 曹建华 王有森

编 者 (按姓氏笔画排序)

马 荣	王龙源	王有森	王美芝	叶 云	田震学	吕宏宇
刘 宏	刘 福	刘朋川	刘砚韬	米婷婷	孙 伟	李 刚
李 虹	李义清	李进峰	李德爱	杨 旭	杨 振	吴满红
张 恒	张 媛	张志勇	张伶俐	陈云峰	范广慈	范开华
周大勇	姜 山	耿传信	徐万群	黄 红	曹 玉	曹建华
韩志武	童荣生					

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

心血管内科治疗药物的安全应用/李德爱等主编. —北京:
人民卫生出版社, 2012. 4

ISBN 978-7-117-15114-6

I. ①心… II. ①李… III. ①心脏血管疾病—用药法
IV. ①R540.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 240373 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

心血管内科治疗药物的安全应用

主 编: 李德爱 孙 伟

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 中国农业出版社印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 31

字 数: 786 千字

版 次: 2012 年 4 月第 1 版 2012 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-15114-6/R·15115

定 价: 69.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

人民卫生出版社
北京

前言

人民卫生出版社
北京

心血管疾病已占人类各病种发病之首，由心血管病导致的死亡人数亦居各病种之首，严重危害人类的身体健康和生活质量，所以对心血管疾病的综合治疗已日新月异，在心血管疾病的诊治方面，涌现出一些新技术、新方法。药物治疗发挥着不可替代的作用，但同时由于心血管治疗药物存在着固有毒性及不良反应，为临床合理、安全用药带来一定的困惑。为了更好地满足为患者安全、有效、经济用药，使临床医生、临床药师不断提高对心血管病的诊断、治疗和预防水平，减少患者痛苦，提高生活质量，满足广大医、药、护等医务人员正确处理治疗中的各种不良反应及安全用药的需求，受人民卫生出版社的委托，我们组织了有丰富实践工作经验的长期从事医疗及教学的临床医师和临床药学专家编写了《心血管内科治疗药物的安全应用》一书。本书理论与实践相结合，以临床工作经验为基础，以安全、有效用药为主，紧密结合临床病症，论述了用药的相关知识，包括疾病的临床特征、诊断治疗原则与策略；单药应用、联合方案的安全应用、不良反应预防及对应处理、注意事项及药物的相互作用等。

全书共 13 章，重点介绍药物的安全应用等方面的内容。本书尽力做到新颖实用，通俗易懂，保持科学性、先进性、实用性。适用于各级医务工作者参考和阅读，也适用于医药大、中、专院校学生参考和使用。

本书药物的剂量及用法用量仅供参考，使用中应根据临床症状和实际情况及药物说明书对症用药。

本书在编写过程中参考了很多国内外文献和书稿，在此对原作者表示衷心感谢！

本书得到了人民卫生出版社领导及齐鲁制药有限公司的大力支持，在此也深表感谢！

限于编者学识及专业水平，不当之处敬请广大读者批评指正。

李德爱 孙 伟

2011 年 9 月

第一章 总论	1
第一节 安全用药的重要性及心血管系统药物的安全应用.....	1
第二节 安全用药的有效性.....	3
一、药物方面.....	4
二、机体方面.....	4
三、药物治疗的依从性.....	5
第三节 用药对症（适应证、禁忌证）与安全用药.....	6
一、安全用药选择原则.....	6
二、安全用药的剂量、途径、次数及间隔时间.....	6
三、安全用药注意事项.....	7
第四节 药物不良反应与安全用药.....	7
一、药物治疗中常见的不良反应.....	8
二、药物不良反应产生的影响因素.....	10
三、药物不良反应的防治与安全用药.....	11
第五节 循证医学与安全用药.....	13
一、循证医学的作用.....	14
二、循证医学与安全用药的关系.....	14
三、循证医学的应用发展.....	16
第二章 特殊人群治疗药物的安全应用	17
第一节 老年人的安全用药.....	17
一、老年人心血管系统的变化.....	17
二、老年人的心血管药物动力学特点.....	18
三、老年人心血管药物的药效学特点.....	21
四、老年人心血管药物应用的一般原则.....	22
五、药物不良反应.....	24
第二节 小儿的安全用药.....	25
一、小儿各期生理特点与安全用药的关系.....	25
二、小儿安全用药的原则.....	29
三、常见心血管药物在小儿中的安全使用.....	33
第三节 妊娠期妇女的安全用药.....	46
一、妊娠期安全用药要点.....	46

二、心血管药物对胎儿的影响	48
三、常用心血管系统用药的分级	52
第四节 哺乳期妇女的安全用药	62
一、哺乳期用药原则	62
二、药物在母乳中的分布	63
三、常用心血管药物在母乳中的分布	64
第五节 肝、肾功能不全时的安全用药	66
一、肝功能不全时安全用药	66
二、肾功能不全时安全用药	74
第三章 心血管疾病的基因治疗与安全性	82
第一节 概述	82
第二节 基因治疗的历史回顾	82
第三节 基因治疗在心血管方面的应用	84
一、概述	84
二、分子搭桥术	86
三、血管及冠状动脉再狭窄的基因治疗	86
四、心肌梗死基因治疗	87
五、动脉粥样硬化和高脂血症的基因治疗	87
六、高血压病的基因治疗	88
七、心功能不全的基因治疗	89
八、心律失常的基因治疗	89
九、先天性心脏病的基因治疗	89
十、心血管疾病基因治疗中存在的问题	90
第四节 基因治疗的载体	90
一、病毒载体	90
二、非病毒载体	91
第五节 心血管疾病基因治疗的安全性评价	91
第六节 基因治疗的未来展望	97
第四章 动脉粥样硬化和冠状动脉粥样硬化性心脏病的安全用药	98
第一节 概述	98
一、冠状动脉粥样硬化性心脏病	98
二、临床分型、特征、检查、临床诊断及治疗	98
第二节 抗心绞痛药物的安全应用	107
一、硝酸酯类及亚硝酸酯类药物	107
二、 β 受体阻滞剂	111
三、钙拮抗剂	119
四、其他抗心绞痛药物	129
第五章 心力衰竭的安全用药	134
第一节 概述	134

一、心力衰竭·····	134
二、临床特征、分期与诊断·····	134
三、治疗原则与策略·····	137
第二节 抗充血性心力衰竭药物的安全应用·····	138
一、强心苷类药物·····	138
二、非强心苷类正性肌力药·····	152
三、利尿剂·····	158
四、 β 受体阻断药·····	176
五、血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)·····	186
六、血管紧张素 II 受体拮抗药·····	196
第六章 心律失常的安全用药·····	202
第一节 概述·····	202
一、心律失常·····	202
二、心律失常的分类、诊断与预后·····	202
三、治疗原则与方法·····	204
第二节 抗心律失常药物的安全应用·····	204
一、治疗快速心律失常的药物·····	205
二、治疗缓慢心律失常的药物·····	219
第七章 高血压的安全用药·····	222
第一节 概述·····	222
一、高血压·····	222
二、临床特征、分期与诊断·····	222
三、治疗原则与策略·····	224
第二节 抗高血压药物的安全应用·····	225
一、血管紧张素转换酶抑制剂·····	225
二、血管紧张素 II 受体阻断药·····	232
三、钙通道阻滞药·····	238
四、 β 受体阻断药·····	242
五、利尿降压药·····	246
六、其他抗高血压药·····	251
第八章 心肌疾病的安全用药·····	258
第一节 概述·····	258
一、心肌疾病·····	258
二、临床特征与诊断·····	258
三、治疗原则与策略·····	260
第二节 治疗心肌病药物的安全应用·····	261
一、概述·····	261
二、临床常用的药物·····	261
第九章 心脏瓣膜病治疗药物的安全用药·····	281

第一节 心脏瓣膜病	281
一、概述	281
二、临床特征与诊断	281
三、常见心瓣膜病治疗原则与策略	290
第二节 心脏瓣膜病治疗药物的安全应用	292
一、概述	292
二、临床常用的药物	292
第十章 心源性休克的安全用药	346
第一节 概述	346
一、心源性休克	346
二、临床特征、分期与诊断	346
三、治疗原则与策略	348
第二节 治疗心源性休克药物的安全应用	348
一、儿茶酚胺类	348
二、其他药物	359
第十一章 感染性心内膜炎治疗药物的安全应用	362
第一节 概述	362
一、感染性心内膜炎	362
二、临床特征、分期与诊断	362
三、治疗原则和策略	364
第二节 感染性心内膜炎治疗药物的安全应用	369
一、青霉素类药物	369
二、头孢菌素类药物	378
三、氨基苷类	388
四、四环素类	395
五、糖肽类	399
六、喹诺酮类	401
七、噁唑烷酮类	404
八、其他抗菌药物	406
第十二章 高脂血症的安全用药	413
第一节 概述	413
一、高脂血症	413
二、临床特征、分类与诊断	413
三、血脂异常的治疗原则与策略	415
第二节 血脂调节药和抗动脉粥样硬化药的安全应用	416
一、羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂	416
二、贝特类	424
三、烟酸类	431
四、胆汁酸结合树脂类	434

五、胆固醇吸收抑制剂·····	437
六、其他调血脂的药物·····	438
第十三章 其他心血管系统常见疾病的安全用药·····	446
第一节 心肌炎·····	446
一、定义、分类·····	446
二、诊断方法·····	446
三、治疗原则·····	446
四、用药策略·····	447
五、治疗心肌炎的常用药物·····	447
第二节 心包炎·····	451
一、定义、分类·····	451
二、诊断方法·····	452
三、治疗原则·····	453
四、治疗心包炎的常用药物·····	453
第三节 肺源性心脏病·····	459
一、定义、分类·····	459
二、诊断方法·····	459
三、治疗原则·····	459
四、用药策略·····	460
五、治疗肺源性心脏病的常用药物·····	460
第四节 主动脉瘤·····	465
一、定义、分类·····	465
二、诊断方法·····	466
三、治疗原则·····	466
四、用药策略·····	467
五、治疗主动脉瘤的常用药物·····	467
第五节 其他心血管疾病药物的安全应用·····	471
一、甲状腺功能亢进性心脏病·····	471
二、甲状腺功能减退性心脏病·····	472
三、放射性心脏病·····	474
四、高原性心脏病·····	476
中文药名索引·····	477
英文药名索引·····	483

第一节 安全用药的重要性及心血管系统药物的安全应用

药物是防治疾病的重要物质。在人类与疾病的抗争中，绝大部分是通过药物治疗进行的，可见药物在防治疾病中占有的重要地位，如果不合理应用药物，不但不能解除患者痛苦，达不到防治疾病的目的，反而会给患者带来危害。因而，了解药物的临床用药原则等基础知识，合理地应用药物，是非常重要的。

药物是把双刃剑，用好对机体有益，使用不当可能会带来严重后果，甚至危及生命。怎样做到安全、有效、合理用药？为了达到让患者以最小的风险、用最经济的药物以达到减轻痛苦、治愈疾病、提高生活质量、增强生命价值的目的，应努力做到合理使用、对症治疗、减轻患者的疾苦，但也应注重药物掩盖病情、延误诊断的情形，避免滥用、乱用和误用。基于此应遵循：

1. 预防性药物少用及不用 以疾病预防为主是我国既定的卫生方针，但它主要通过提高环保意识，改善卫生环境，消灭传染源，切断传染病的传播途径，来解除传染病对人类威胁。

2. 个体化用药 药物的疗效不但受患者的生理功能和病理状态改变影响，而且还受药物在具体患者体内代谢过程影响。如控制高血压的药物种类很多，各有所长，具体到高血压患者，可能对 β 肾上腺素受体阻滞剂疗效好，而利尿药在某些老年人及黑种人更有效。因此，应根据患者的病情和症状选择最适合药物。同时，也要考虑患者消除药物器官的功能，如肾功能差的患者应该选用主要通过肝消除的药物，或根据患者的肌酐清除率调整药物的剂量。

3. 安全、有效、合理选用药物制剂 注意药物剂型的生物利用度。各种药物剂型有其使用范围，如糖浆剂味甜可供小儿应用。一般讲，如片剂在胃内需崩解后才吸收，有些药物在酸性条件下不稳定，常被做成耐胃酸的肠溶剂；肠溶片不宜切开，也不宜咬碎服用。有些 $t_{1/2}$ 短的药物被制成缓释或控释制剂，使血药浓度稳定。因其能在体内缓慢释放而起作用，每天给药1次即可。但如果破坏了药物制剂的完整性，1日的药量就会被很快释放出来，有可能引起危险。

4. 避免长期应用药物 少数患者由于某种生理物质缺乏，需用少量药物作必要的长期替代治疗。虽然替代药物毒性一般较小，长期用药的危险性也不可低估。如用雌激素来预防绝经期的心血管病和骨质疏松及提高生命质量有明确的疗效，但无疑可增加肿瘤的发生率，应权衡利弊使用。有些脂溶性高、 $t_{1/2}$ 长的药物长期应用能在体内累积到很高水平，从而引起慢性中毒，一旦出现常难以恢复，故应尽量避免无目的长期用药，即使是那些急性毒性

低、一般认为是安全的药物。

因此,保证患者的用药安全、有效是药物治疗的前提,但“安全性”(safety)是相对的:对某些非致死性疾病或妊娠妇女的药物治疗,安全性要求很高,哪怕很轻微的不良反应或发生率很低的不良反应也是难以接受的;但对肿瘤等一些致死性疾病或可能导致其他严重后果疾病的药物治疗,安全性要求可以适当降低,挽救生命比减少一些不良反应可能更有价值。全面了解药物治疗产生安全性问题的原因有助于我们更好地保证药物治疗的安全性。

1. 药物本身固有的生物学特性 药物具有两重性,在产生作用的同时,也可能产生不良反应。药物的不良反应,对药物的适用群体而言是不可避免的,但其发生概率对不同群体是各不相同的,而对用药个体而言,具体的某一不良反应是否发生及其严重程度,是药物的特性与个体反应性之间相互作用的结果,它可以发生,也可以不发生,可以是轻微的,也可以是严重的。药物固有的安全性问题应该在药物的研发阶段实行严格把关,避免对机体可能产生严重不良反应的药物上市。对已上市的药物要加强不良反应监测。

2. 药物制剂中不符合标准的有毒有害物质超标或有效成分含量过高 一个合格的药品应杜绝此类的安全性问题。应通过严格执行药品生产质量管理规范(GMP),对药品生产、流通、储存及使用过程严格把关,避免这类安全性问题的发生。

3. 药物的不合理使用 如药物使用的剂量过高、疗程过长、突然停药、未按照要求用药、药物在长期使用过程中未能按要求及时监测重要脏器功能等,都属于药物不合理使用的范畴。年老体弱多病者,同时使用多种药物或由多名医师诊治,交叉使用多种同类药物,都可能导致不良药物相互作用的产生,也是不合理用药的表现。

根据 WHO 的统计资料,全球死亡患者中有 1/3 并不是死于疾病自然发展过程,而是死于不合理用药。由于药物滥用、乱用、误用,同时服用多种药物情况的普遍存在,导致了大量药源性疾病的发生,轻则使用药者增加痛苦,重则使人致残,甚至死亡,同时也增加了医疗费用,造成个人和社会的经济损失。因此安全用药是全社会普遍关注的热点问题,在临床药物治疗过程中,应注意患者的病史、用药史、个体差异、药物相互作用等因素,使药物对患者的损害降至最低程度。

心血管疾病是严重危害人类健康的疾病,同肿瘤一样是人类社会死亡的主要病种之一,因而,心血管病防治已是当务之急。心血管病自 20 世纪初以来有了飞速的发展,基础研究已进入了分子生物基因学水平,选择性作用于受体水平的有效药物相继问世,极大改善了心血管疾病患者的预后,非药物治疗的新技术如激光、射频、介入性治疗以及冠状血管外科等已成功应用于临床并取得了明显疗效。但是对于大多数的心血管疾病患者来讲,药物治疗始终是最基本、最常用的有效治疗方法,及时接受介入治疗和外科手术的患者,围手术期和术后均需要相应的药物治疗才能确保治疗成功和远期的疗效。因此,深刻了解心血管药物治疗的基本理论、基本知识、熟练掌握各类心血管类药物的临床应用特点与治疗效果,选择正确治疗方案和安全、有效、合理用药,对提高医疗质量和降低病死率及增加生活质量、延长寿命都至关重要。

随着医药科学的发展,对心血管疾病发病机制和病理生理的不断了解,治疗心血管疾病的药物在其种类、更新方法及改变新适应证方面以前所未有的创新速度蓬勃发展。然而,心血管疾病患者常合并存在多种并发症和心血管病危险因素,在临床治疗方面常需要联合多种药物应用。在体内,药物之间的相互作用越来越得到广大临床医师和临床药师的重视,如何安全、有效、合理、经济地使用这些药物,发挥药物治疗的最大效益,不应过乱、过滥,最大限度地减少药物的

不良反应。在进行药物治疗的同时,应重视非药物治疗的作用,非药物治疗在很多心血管疾病或危险因素的预防和治疗中,是药物治疗的基础,应贯穿临床治疗的全程。

成功的非药物治疗措施不仅可以提高药物治疗的疗效,减少用药剂量,甚至可以获得药物治疗难以达到的效果。例如在高血压患者,限盐、增加活动、减轻体重、戒烟、弛缓情绪等非药物治疗措施不仅本身可以使血压有不同程度的下降,并且在一定程度上可以提高降压药物的疗效,减少用药剂量;对脂质代谢异常患者采用低脂饮食、增加活动、减轻体重等措施,是调脂药物治疗的基础;对心力衰竭患者适当限盐、限水、并监测体重变化的非药物治疗措施,不仅有助于缓解症状,而且对于维持已经获得的药物治疗效果,具有十分重要的意义。

很多心血管疾病在疾病的早期或在轻症患者,并不一定需要给予药物治疗,而是采取一些非药物的治疗方法,经过一定时间的观察,如果疾病不能得到控制,则应该采取药物治疗。

很多心血管疾病都是常见病、多发病,不少患者有两种以上的心血管疾病或危险因素,例如高血压病、糖尿病、冠心病常同时存在,在老年人中尤为多见,在疾病晚期常常并发心律失常、慢性心力衰竭、肾功能不全等并发症,常需要联合使用多种药物。因此,在临床选择治疗药物过程中,应该考虑优先选用兼顾并发症治疗的药物,起到联合用药的治疗作用。但在某些方面也要注意某些制剂虽然对一种疾病具有很好的疗效,然而对另一种合并存在的疾病却有不利作用,例如噻嗪类利尿剂是一类有效的降压药物,但可能使已经合并存在的糖、脂代谢的紊乱加重,为了减少或避免噻嗪类利尿剂对代谢的不良影响,目前建议采用较小的给药剂量,如氢氯噻嗪 6.25~25mg/d。

治疗心血管疾病的药物种类繁多,而且患者常合并存在多种疾病,在增加用药种类的同时,药物不良反应的发生几率,以及每日药费也随之提高。因此在选药时应尽量采用在大规模临床试验中得到证实的有效药物,尽量选用已经得到循证医学证实有效、安全的药物、且尽量减少用药数量,尽可能降低治疗费用,尽可能用有限的药费让患者得到安全、有效的治疗。

很多心血管疾病是慢性病,需要接受终身的药物治疗。因此,在选用药物治疗时,一方面应向患者强调治疗的终身性,另一方面应注意其长期使用的疗效、安全性以及患者在经济上的可接受性。这在高血压病、脂质代谢异常、心力衰竭、冠心病二级预防的治疗中尤为重要。

很多心血管药物的治疗指数低,有效剂量和中毒剂量之间界限不明确。例如地高辛在用过程中如果患者存在肾功能不全、低钾血症、高钙血症时,容易发生中毒反应;硝普钠是治疗高血压危象和急性左心衰竭的有效药物,但如果使用不当,很容易引起严重的低血压;很多抗心律失常药物如奎尼丁、普罗帕酮、索他洛尔等本身也具有致心律失常作用,如引起尖端扭转型室速; β 受体阻断剂是心力衰竭的主要治疗药物,但如果给药不当,药物的负性肌力作用可能使心力衰竭进一步恶化。因此,临床医师、临床药师在安全用药时应充分了解药物的药理学、药动学和药效学特点,严格掌握给药的适应证和合理的给药方法,并在给药后密切观察,及时发现可能的不良反应,真正做到心血管疾病药物治疗的安全、有效应用。

第二节 安全用药的有效性

药物的药效学特征是药物治疗的有效性,是研究药物对机体作用、作用原理、量效关系和有关影响因素的科学,也是临床安全用药的主要理论根据。药物的作用是通过影响机体的生理生化过程表现出来的,正因为药物通过人体起作用,所以要实现理想的药物治疗效果,必须综合考虑药物和患者两者因素,当药物对患者的实际获益大于药物给患者带来的不适或

损害的情况下,才考虑应用药物,药物治疗的有效性才有实际意义和价值。如果一种药物虽然疗效确切,但不良反应却使患者难以接受,那药物在减轻病痛的同时可能带来比原发病更让患者难以忍受的痛苦,从而降低了用药的利弊之比,在这种情况下,只有选择不良反应较低、疗效稍差一些的药物。因此临床医师和临床药师在权衡利弊的基础上,尽可能追求更好的预期治疗效果,以达到治疗的目的,同时减少药物对人体的损害。但在大多数情况下,药物的治疗方案难以达到满意的疗效,尤其对恶性肿瘤等严重危害人类健康的疾病目前还缺乏特效药。现有的肿瘤化疗对多数实体瘤的缓解率一直比较低,随着基因学和蛋白质组学的研究发展,人类在疾病抗争中不断总结经验,对疾病的认识不断加深,发现了更多的药物新靶点,这将更有利于研发更多安全、有效的治疗药物。要达到理想的药物治疗安全、有效,选择合适药物,还要考虑以下因素:

一、药物方面

药物的生物学特性,药物的理化性质、用量、剂型、给药途径,药物之间的相互作用等因素均会影响药物治疗的有效性。

1. 不同剂型的药物,其吸收量或吸收速率不同从而影响药物作用的快慢和强弱,影响其药物的有效性。

2. 给药途径 给药途径对药物的有效性会产生明显影响。如硫酸镁口服产生导泻和利胆作用,而注射给药却产生镇静和降压作用;对一些昏迷、抽搐和不能合作的精神病患者不宜用口服给药,青霉素、胰岛素、卡那霉素口服易被破坏,只能注射给药,所以口服虽然是一种常用的给药方式,但也受到一定限制。注射给药方式有皮下注射、肌肉注射和静脉注射等。注射给药吸收快,血药浓度迅速上升,起效快且比口服作用强,吸收量也比较准确,用量比口服小,这些都是注射用药的优越性,急救时注射给药更有实际意义。不同的给药途径可以影响药物吸收的量和速度,从而影响药物安全应用的有效性。

3. 联合用药 临床上常需两种或两种以上药物联合应用,目的是增强疗效,减少不良反应。合理的联合用药如异烟肼和乙胺丁醇联用能增强抗结核作用,乙胺丁醇还可以延缓异烟肼耐药性产生。但不合理的联合用药反而会降低疗效,应尽量避免,如四环素和钙剂等同时服用,可降低四环素的吸收从而降低疗效。多种药物联用可产生药物之间或机体与药物之间的相互作用,导致药物在吸收、分布、生物转化、排泄及作用效应等各方面相互干扰,从而改变药物的效应和毒性,影响药物的有效性。如药物在受体部位的竞争、药物竞争与血浆蛋白的结合以及在肾小管排泄过程中竞争分泌通道等。

4. 给药时间 用药时间的合理安排和用药剂量的确定具有同等重要的地位。为提高有效性和降低毒副作用,不同药物应有各自不同的给药时间,按药物作用的昼夜节律性设计给药应是最佳方案,这称为时辰药效学,不同的给药时间也影响药物的有效性。

二、机体方面

1. 生理状态 包括年龄、性别、体重、营养状态、精神状态、遗传因素。

2. 病理状态 疾病可影响机体对药物的敏感性,也可改变药物的体内过程,从而影响药物的有效性。其中包括肝脏功能、胃肠功能、免疫功能、神经与精神状态等。

3. 饮食 ①促进吸收:如酸性食物可增加铁剂的溶解度,促进铁吸收;高脂饮食可促进脂溶性维生素 A、维生素 D、维生素 E 等吸收,增加疗效,故维生素 A、维生素 D、维生

素 E 宜饭后服用；②降低疗效：如服铁剂时不能与茶、高脂饮食和含钙、磷多的食物同服，因后者可影响铁剂的吸收，降低疗效；③改变尿液 pH：如鱼、肉、蛋等酸性食物含有 Cl^- 、 S^{2-} 、 P^{3+} ，在体内代谢产生很多酸性物质；而牛奶、蔬菜、豆制品、水果等属碱性食物，含有丰富的 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 等，在体内代谢形成碳酸氢盐，它们排出时会影响尿的 pH，从而使一些药效发生变化，如氨苄西林、呋喃妥因在酸性尿液中杀菌力强，因此用于治疗泌尿系统感染时宜多进荤食，使尿液偏酸性，增强抗菌作用；而应用头孢菌素类、氨基苷类、红霉素、氯霉素及磺胺类药物时，宜多进素食，碱化尿液，以增强抗菌效力。

4. 耐受性和依赖性 ①耐受性 (tolerance)：患者在连续用药后出现药效逐渐降低，需加大剂量才能达到原有药效的现象，称为耐受性。若在短期内连续用药即产生上述现象，称为快速耐受；②习惯性 (habituation)：有些药物在连续用药后，可使患者产生精神依赖，称习惯性。通常在停药后可出现主观不适和有继续用药的强烈愿望，如饮酒和吸烟等，都易产生习惯性；③依赖性 (addiction)：长期或反复使用某些药物如吗啡、哌替啶等，可产生躯体依赖，突然停药后会出现戒断现象，称依赖性。

5. 心理因素与药物作用的有效性 心理因素与健康 and 疾病的关系日益引起人们的重视。因此在应用药物治疗时，必须了解心理因素与药物作用的关系，以获取药物最大有效性。心理因素在一定程度上可影响药物的效应，其中以患者的情绪、对药物信赖程度及医护人员的语言、暗示作用等因素最为显著。

(1) 情绪的影响：患者愉快、乐观，则药物较易发挥治疗效果。这一现象的物质基础是愉快乐观的情绪能提高机体的功能，如消化道分泌增加，蠕动和吸收加强，脑功能提高，使呼吸、循环、内分泌、体温、代谢等功能稳定，在此基础上进行药物治疗较易得到良好效果。而患者的忧郁、悲哀、恐惧、紧张、焦虑、愤怒等不良情绪，可使患者产生应激性反应，如交感神经活动加强，肾上腺皮质、肾上腺髓质、下丘脑甲状腺等内分泌腺分泌增多，致使患者血管收缩、血压上升、血小板聚集、血液黏滞性升高，其结果必然影响药物疗效，甚至诱发或加重疾病。

(2) 对药物信赖程度：患者对药物信赖程度也可影响药物的有效性。患者如认为某种药物对他不起作用，会主观感觉疗效不高，甚至采取不配合态度。而患者对药物信赖时可提高药物有效性，甚至使某些本无活性的物质起到一些“治疗作用”，如“安慰剂”的疗效正是心理因素影响的结果。它主要是通过暗示作用使安慰剂产生疗效，大约有 30% 的器质性疾病及 40% 的精神病患者可对安慰剂产生反应，这也是某些临床药理试验需要设计安慰剂对照组的原因。

医师、药师应充分认识心理因素对药物作用的影响，以人文关怀让患者信赖配合，调动其心理因素，取得药物最佳有效性。

三、药物治疗的依从性

药物治疗的依从性 (compliance with medications) 是指患者遵从医嘱或治疗建议的程度，包括遵守医疗约定，采纳健康促进行为的忠告，如进行全面的体检，避免疾病发展的危险因素等。药物治疗的不依从性 (noncompliance with medications) 是指患者不能遵守医师为其制订的治疗方案的行为。患者对医师提出的治疗方案是否依从，对药物治疗有效性有很大的影响。不依从的后果是多方面的，包括机体对药物作用缺乏应有的反应，疾病进一步发展，导致急诊和住院治疗机会增加，甚至死亡的危险性增加。对治疗方案不依从的主要原因

有以下几点：①医患沟通不够，患者对治疗方案不理解、不信任。特别有些药物，需要应用一段时间才能初见成效，需要给患者交代清楚；②治疗方案烦琐，需要患者大幅度地改变生活方式，患者难以坚持执行；③经历不愉快的药物不良反应；④儿童、老年人和文化程度低的患者因理解能力差或记忆力下降，有可能错服药物；⑤较高的药物费用和诊治检查费用可导致患者不复诊、减少剂量或不能坚持治疗。

第三节 用药对症（适应证、禁忌证）与安全用药

要取得好的疗效及避免不良反应，首先要选择“最佳药物”。所谓“最佳”是指：①药物的药理作用能针对疾病的病因及病理生理改变；②不良反应较少或可以矫正，如过敏性休克及中毒性休克都表现为低血压，而前者是由于周围血管扩张，因而应采用收缩血管的肾上腺素类药物；而中毒性休克是由于微循环小动脉及小静脉的收缩引起回心血量减少，因而常采用酚妥拉明扩血管法。所以，要能做到最佳的药物选择，必须具备三个条件：一是要辩证地推断疾病的病因及病理生理变化；二是要掌握药物的药理作用；三是要熟悉药物的药代动力学及药效动力学。但如果用药不当，不但不能解除患者的痛苦，达不到防治的目的，反而给患者带来严重危害，因此应对症下药，安全用药。

做到对症下药，有针对性地选用药物，必须掌握药物的适应证，明确了解药物的药理作用、作用器官、作用机制等，明确用药目的，做到有的放矢，否则有可能引起严重的药源性疾病，因而应明确了解什么是适应证（indication）：药物的适应证指该药物适用于某种疾病症状（或症候）的范围。如消化道溃疡（十二指肠溃疡、胃溃疡）适用法莫替丁药物的适应证，风热外感者应用清凉解表的药物适应证。但是药物的适应证必须由国家食品药品监督管理局批准，记载于药品说明书者为法定适应证。说明书规定的适应证是判断药品选用是否正确的根据之一。反之，某些疾病或体征在使用特定药物后引起严重不良后果，是为该药的禁忌证（contraindication）。如消化道溃疡患者口服甾体类激素或非甾体类解热镇痛抗炎药；有青霉素过敏史的患者，应用青霉素药物就是禁忌证等。因而，药物的选择应特别注意和谨慎使用。

一、安全用药选择原则

1. 安全性 用药必须对人安全，但大多数药物均有一定的不良反应，致使临床用药时不得不放弃某些疗效虽好但不良反应较多或较重的药物，选用疗效较弱但不良反应较少的药物。故在用药选择上，最好选用既有效且不良反应较少的药物。

2. 有效性 用药选择时，首先应了解该药物对该疾病的疗效如何，在治疗一种疾病的数种药物中选择疗效最佳的药物。

3. 经济性与适应性 用药选择时应考虑经济性和适应性，如治疗躯体性中度疼痛时，选用阿司匹林而不必选用可待因或阿法罗定等，能口服的药物就不选用注射。

二、安全用药的剂量、途径、次数及间隔时间

用药的剂量与疗效的关系是以剂量为横坐标，以疗效为纵坐标绘制成量效曲线，大都为S型。药量达到一定剂量或浓度才产生效应，称为最小效应量或最小效应浓度，或叫做阈剂量。随着剂量或浓度的增加，效应强度呈一定斜度增加，但到一定程度，剂量加大而效应不再增强，称为最大效应。起治疗作用而不引起中毒反应的剂量为有效量。在曲线中央部最大

斜度相应的剂量称为半数有效量 (ED_{50})。以此类推,如使半数动物死亡的药物剂量,称半数致死量 (LD_{50}); ED_{50} 与 LD_{50} 的比值为治疗指数 (TI),表示药物的安全性。

口服药物进入血液循环之后,首次通过肝脏时,要被代谢一部分,接着由肝静脉进入血液循环,进而向组织弥散。为了维持血中有一定的有效浓度,在常规给药前,应予以负荷剂量,如口服药间隔时间与其半衰期相近,可首次剂量加倍。半衰期时间长或毒性大者,要分次应用,以免一次大剂量引起中毒及一旦发生中毒难于短时间内缓解,如地高辛一般采用 3~4 天达到负荷剂量,门诊病例采用常规维持量,通常经过 4~6 个(一般 5 个)半衰期可达到负荷剂量的血药浓度。负荷量要不要给、多大剂量、如何给法,都取决于药物的药理特点及病情的轻重缓急。

三、安全用药注意事项

1. 要有明确的指征 如遇到发热时不能轻易使用解热药,只有下列指征时才可适当选用,如:①发热过高危及生命,特别是小儿高热;②温度虽然不太高,但常伴有明显头痛、失眠,妨碍患者休息或疾病恢复时;③某些未能控制的长期发热等。

2. 要有目的地联合用药 在临床上为了避免药物间的相互作用,尽量用最少的药物达到最大的治疗目的。但在一些情况下,需采用联合用药。如治疗中、重度高血压需两种或两种以上降压药联用(利尿药+钙拮抗药、利尿药+钙拮抗药+血管紧张素转换酶抑制剂),以加强降压效果并减少不良反应。

3. 制订切实可行的用药方案 在治疗疾病时,应将时间药理学及时间生物学的原则应用到临床,综合考虑时间因素,制订更合理的给药方案。

4. 尽量应用药物的时间疗法 例如:①肾上腺皮质激素常规用法是将 1 天剂量分 3~4 次服用,但研究证明,将全天剂量在激素分泌期(上午 8:00)1 或 2 次给药,所起到的作用高于等量多次给药;②抗肿瘤药物传统的给药方法是将全天的剂量均等分成几份给药,节律性给药则是根据药物敏感性昼夜差异,将全天给药剂量分成不均等若干份,敏感时给予小剂量,敏感差时给予大剂量,以获得安全、稳定的治疗效果;③各类抗心绞痛药物也有昼夜节律性差异。有实验证明,硝酸甘油在清晨 6:00 给药可预防患者运动性心绞痛发作及 ECG 异常,在下午 15:00 给药效果较差;④ β 受体阻滞剂可有效降低白昼的血压和心率,但对患者后半夜及凌晨血压迅速上升、心率加快等症状作用不佳,而这又是患者容易发生脑卒中、栓塞最危险的时间,故 β 受体阻滞剂对防止脑卒中、栓塞作用并不理想。

5. 应用新药须慎重 预先应熟悉其药效学和药动学知识,价格高的药物不一定对各种疾病都有较好疗效。实践证明,很多老药或价格低的药物,只要合理对症,不仅疗效好,而且避免造成不必要的浪费。

第四节 药物不良反应与安全用药

药物不良反应(adverse drug reaction, ADR)是指药物在治疗剂量时引起的与防治目的无关的作用。我国《药品不良反应报告和监测管理办法》对药品不良反应定义为:是指合格药品在正常用法用量下出现的与用药目的无关的有害反应。

药物不良反应须注意与以下情况相区别:①药物的滥用(吸毒);②超量滥用;③伪劣药品;④差错事故(未按规定方法用药)。