

Drugs Security Application

临床治疗药物安全应用丛书

肾内科治疗 药物的安全应用

主编 李德爱 孙伟 王有森



南京鼓楼医院
图书馆藏书



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

R692.05
4022

临床治疗药物安全应用丛书

肾内科治疗

药物的安全应用

主 编 李德爱 孙 伟 王有森

副主编 李义清 李 静 李进峰 乔永洁 崔爱玲 金福花

编 委 (以姓氏笔画为序)

马 荣	马文明	马宝华	马俊凤	王有森	王政平	王福荣
田震学	曲淑君	吕宏宇	乔永洁	乔伟立	任华成	刘 峰
刘华强	刘焕芹	闫秀娟	孙 伟	孙 琛	纪松岗	李 岳
李 静	李义清	李进峰	李明春	李康琪	李德爱	杨 旭
初 晓	张 科	张 恒	张 媛	张明君	张海霞	陈美珠
金福花	周大勇	郑文文	赵丽艳	郝丽萍	姜 山	倪倍倍
曹建华	崔爱玲	梁延平	隋善儒			

南京鼓楼医院
图书馆藏书



B0010165

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

肾内科治疗药物的安全应用/李德爱, 孙伟, 王有森
主编. —北京: 人民卫生出版社, 2014

ISBN 978-7-117-19303-0

I. ①肾… II. ①李… ②孙… ③王… III. ①肾疾病
—用法 IV. ①R692.05

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2014)第 132551 号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数 据库服务, 医学教育资 源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

肾内科治疗药物的安全应用

主 编: 李德爱 孙 伟 王有森

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: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

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: 34

字 数: 870 千字

版 次: 2014 年 8 月第 1 版 2014 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-19303-0/R·19304

定 价: 98.00 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市场营销中心联系退换)

前言

肾内科疾病是常见病、多发病，据流行病学统计，其在人群中的发病率很高，不同地区和民族之间的发生率差别很大，严重危害了人们的身体健康，影响了生活质量。肾内科疾病导致死亡的人数也有逐年上升的趋势，因而正确治疗肾内科疾病，让患者在最短的时间内花费最低的费用而康复，是每一位医务人员的职责所在。虽然在疾病的诊治方面，涌现出一些新技术、新方法、新思路，但药物治疗仍发挥着不可替代的作用。同时，由于肾内科治疗药物存在着固有毒性及不良反应，为临床安全、有效、合理用药带来一定的困惑。为了更好地实现患者安全、有效、经济用药，使临床医生、临床药师不断提高对肾内科疾病的诊断、治疗和预防技术水平，减少患者痛苦，提高生活质量，延长寿命，满足广大医、药、护等医务人员正确处理治疗中发生的药物不良反应及安全用药的需求，编者约请了全国数十位临床医学和药学专家，博引经典名著和国内外文献，并集每人临床经验和聪明睿智，撰写了《肾内科治疗药物的安全应用》一书。

1. 本书以突出实用性为宗旨，系统介绍肾内科疾病治疗药物的安全应用，完整介绍各种疾病的用药原则、用药目的、用药方法及治疗方案，做到安全、有效、合理、经济用药，具有实用性、科学性和创新性，是理论与实践、临床与药学相结合的新模式。

全书共 16 章，重点介绍药物的安全应用等方面内容。本书力求做到新颖实用，通俗易懂，适于各级医务人员（临床医师、药师、护士等）参考和阅读，也适用于医药大、中、专院校学生参考和使用。

2. 医学科学的飞速发展，加快了医务人员诊断和治疗肾内科疾病的各种先进科学技术及先进手段的出现，对肾内科的病因、发病机制和治疗的研究已发展到基因和分子生物学水平，先进、科学和完善的治疗方法不断涌现，解除了患者病痛，改善其生活质量，延长了患者的寿命。循证医学的问世，为安全、有效、合理、经济用药也开辟了崭新的途径，使我们不只凭个人经验对进行治疗，而必须遵循循证医学所指出的规律和原则去诊治患者。

3. 治疗任何一种疾病，正确诊断是前提，针对病因和发病机制，对症治疗是重要的原则，因此要因病、因人、因时、因药而异，不可盲目照搬、照用书本知识。应吸取前人总结的先进经验，还应积累自己的临床经验、心得体会，严密观察患者用药过程中的治疗效应，结合病情变化，及时调整治疗方案和药物剂量，以获得最佳临床治疗效果。同时要不断地更新知识，以便更好地为患者服务。

4. 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！
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。

编者
2014年5月

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！
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。

目 录

第一章 总论	1
第一节 安全用药与肾内科疾病治疗药物的安全应用	1
第二节 安全用药的有效性	3
第三节 对症用药与安全用药	5
第四节 药物不良反应与安全用药	7
第五节 循证医学、循证药学与安全用药	12
第二章 肾脏疾病的实验室检查	20
第一节 尿液检查	20
第二节 肾功能检查	26
第三节 血液生化检查	36
第四节 免疫功能检查	44
第五节 影像学检查	48
第三章 肾活检病理在肾脏疾病诊断中的价值	61
第一节 肾穿刺活组织检查	61
第二节 肾活检病理检查	63
第三节 肾活检病理在肾脏疾病诊断中的价值	64
第四章 特殊人群治疗药物的安全应用	69
第一节 老年人的安全用药	69
第二节 小儿的安全用药	72
第三节 孕妇的安全用药	76
第四节 哺乳期妇女的安全用药	79
第五节 肝功能不全者安全用药	81
第六节 肾功能不全者安全用药	83
第五章 水和电解质紊乱	87
第一节 细胞外液容量紊乱	87
第二节 水代谢紊乱	95
第三节 钾代谢紊乱	100
第四节 钙、磷、镁代谢紊乱	108
第五节 代谢性酸中毒和碱中毒	125
第六节 呼吸性酸中毒和碱中毒	132
第六章 肾小球疾病治疗药物的安全应用	134

第一节	概述	134
第二节	微小病变性肾病及局灶节段性肾小球硬化	135
第三节	膜性肾病	138
第四节	膜增生性肾小球肾炎	141
第五节	新月体肾小球肾炎	143
第六节	内皮系膜增生性肾炎	146
第七节	抗肾小球基底膜疾病	150
第八节	常用药物的安全应用	155
第七章	IgA 肾病治疗药物的安全应用	246
第一节	概述	246
第二节	病因、发病机制	246
第三节	病理改变	248
第四节	临床表现	250
第五节	诊断与鉴别诊断	250
第六节	治疗原则与策略	252
第七节	常用药物的安全应用	253
第八章	自身免疫性肾损害治疗药物的安全应用	262
第一节	狼疮肾炎	262
第二节	紫癜肾炎	269
第三节	系统性血管炎肾损害	272
第四节	血栓性微血管病与肾脏损害	276
第五节	干燥综合征肾脏损害	279
第六节	类风湿关节炎肾脏损害	282
第七节	系统性硬化症肾脏损害	290
第八节	混合性结缔组织病的肾脏损害	295
第九节	多发性肌炎和皮肌炎的肾脏损害	298
第十节	常用药物的安全应用	301
第九章	泌尿系统感染治疗药物的安全应用	303
第一节	膀胱炎	303
第二节	肾盂肾炎	305
第三节	泌尿系结核	309
第四节	支原体尿路感染	313
第五节	性传播泌尿系统疾病	315
第六节	肾寄生虫病	319
第七节	常用药物的安全应用	322
第十章	肾结石治疗药物的安全应用	379
第一节	概述	379
第二节	病因、发病机制	379
第三节	病理改变	382
第四节	临床表现	383

第五节	诊断与鉴别诊断	383
第六节	治疗原则与策略	386
第七节	常用药物的安全应用	388
第十一章	肾小管间质疾病治疗药物的安全应用	404
第一节	急性间质性肾炎	404
第二节	慢性间质性肾炎	410
第三节	肾小管性酸中毒	413
第四节	肾性尿崩症	416
第十二章	肾血管性疾病治疗药物的安全应用	420
第一节	肾动脉血栓形成和栓塞	420
第二节	高血压性小动脉性肾硬化	422
第三节	肾静脉血栓形成	426
第十三章	代谢性疾病肾损害治疗药物的安全应用	429
第一节	糖尿病肾病	429
第二节	肥胖相关性肾病	448
第十四章	全身性疾病肾损害治疗药物的安全应用	458
第一节	肾脏淀粉样变性	458
第二节	轻链和重链沉积病	462
第三节	肿瘤与肾脏损害	464
第四节	多发性骨髓瘤肾病	467
第十五章	感染性疾病的肾脏损害治疗药物的安全应用	483
第一节	乙型肝炎病毒相关性肾炎	483
第二节	丙型肝炎病毒相关性肾炎	485
第三节	肾综合征出血热	488
第四节	人类免疫缺陷病毒相关性肾病	492
第五节	常用药物的安全应用	494
第十六章	肾衰竭治疗药物的安全应用	506
第一节	急性肾衰竭	506
第二节	慢性肾衰竭	516
第三节	常用药物的安全应用	523
中文药名索引		528
英文药名索引		531

总 论

第一节 安全用药与肾内科疾病治疗药物的安全应用

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，药物在防治疾病中占有重要的地位。但如果使用不当，可能会带来严重后果，甚至危及生命。

根据世界卫生组织（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、误用，乱用，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。

一、安全用药的基本原则

为了达到让患者以最小的风险、最经济的药物来减轻痛苦、治愈疾病、提高生活质量的目的，应努力做到合理使用、对症治疗。基于此，应遵循如下原则。

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，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的威胁。

2. 个体化用药 药物疗效不仅受患者的生理功能和病理状态改变的影响，而且还受药物在具体患者体内代谢过程的影响。如控制高血压的药物种类很多，各有所长，具体到每一位高血压患者，有的患者对 β 肾上腺素受体阻断药疗效好，有的用钙离子拮抗剂更有效，而利尿药对某些老年人及黑种人更有效，体现出年龄及种族差异。因此，治疗时应根据患者的病情和症状选择最适合药物，但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、经济、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。一般而言，片剂在胃内需崩解后才能吸收，有些药物在酸性条件下不稳定，常被做成肠溶剂；肠溶片不宜切开，也不宜咬碎服用。有些半衰期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物物质缺乏,需用少量药物做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、半衰期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,即使是那些毒性低、被认为是安全的药物。

二、药物产生安全性问题的常见原因

保证患者的用药安全(所谓安全用药:就是治疗疾病应用药物时实现药物发挥最大治疗作用,同时产生最小的不良反应)、有效是药物治疗的前提,但“安全性”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。

2. 药物制剂中的有毒有害物质超标准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》(Good Manufacture Practice, 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。

三、肾内科疾病治疗药物的安全应用

肾脏是人体重要的排泄器官,对维持机体的水盐代谢和酸碱平衡、稳定内环境有重要的作用。肾内科疾病是内科疾病的重要部分,由于生存环境恶化、饮食等不良生活习惯的滋长、社会人群结构的老化等原因,它同肿瘤一样是导致人类死亡的主要病种之一。肾内科疾病的治疗自 20 世纪以来有了飞速的发展,治疗模式已从“生物-医学”转变为“社会-心理-生物-医学”模式,基础理论研究已进入了分子生物水平,免疫反应从理论提升到临床实践,极大改善了肾内科疾病患者的预后。

随着免疫分子遗传和分子细胞学研究的进展,对许多肾内科疾病的发病机制认识有了突飞猛进的发展,为开展相关疾病的治疗提供了清晰的概念。对于各种肾内科疾病慢性进展机制的研究,特别是细胞外基质的过度积聚机制的认识,肾内局部肾素-血管紧张素系统,脂质代谢紊乱在肾病进展中地位的重要性等大量研究,以及据此引出的各种治疗药物干预方法,已使肾病治疗有了更有效的方法。透析设备的完善和发展,促进了血液净化方法的开展,已延长了尿毒症患者寿命,同时为许多肾内科疾病,如严重感染导致的多脏器功能衰竭、严重水肿等开辟了治疗新途径。

非药物治疗的新技术如血液灌流、吸附，持续性床旁血滤，连续性肾脏替代疗法，小型人工肾等，已成功应用于临床并取得了明显疗效。但是对于大多数肾内科疾病患者来讲，药物治疗始终是最基本、最常用的有效治疗方法，即使接受以上治疗及接受外科手术的患者，围手术期和术后均需要相应的药物治疗来确保治疗成功和远期的疗效。因此，深刻理解肾内科系统疾病药物治疗的基本理论、基本知识，熟练掌握各类泌尿系统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提高生活质量、延长寿命等都至关重要。

而肾内科疾病大多是常见病、多发病，不少患者有两种以上的疾病或危险因素，例如高血压、肾病综合征等常同时存在，老年人中尤为多见，在疾病晚期常常并发慢性心力衰竭、胃溃疡出血、肺功能不全等并发症，需要联合使用多种药物。因此，在临床选择治疗药物的过程中，应该考虑优先选用兼顾并发症治疗的药物。在选药时要遵循尽量选用已经得到证实有效、安全的药物，且尽量减少用药数量，做到用口服不用注射，用老药不用新药，用价格低廉的不用贵药，尽可能降低治疗费用，做到用有限的药费让患者得到安全、有效、经济的治疗。

随着医药科学的发展，对肾内科疾病发病机制和病理生理的不断研究和了解，通过药物治疗消除病因，维持机体内环境稳定和改善病变器官功能，减轻或解除患者痛苦的药物以前所未有的创新速度蓬勃发展。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，最大限度地减少药物的不良反应，避免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。

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，所以要取得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，则药物在减轻病痛的同时可能带来比原发病更让患者难以耐受的痛苦，从而降低了用药的利弊之比。在这种情况下，应选择不良反应较少、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。随着基因组学和蛋白质组学的研究发展，人类对疾病的认识不断加深，发现了更多的药物新靶点，有利于研发更多安全、有效的治疗药物。选择理想的药物，使治疗达到安全、有效，应考虑以下因素。

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. 药物剂型 不同剂型的药物，其生物利用度及吸收速率不同，从而影响药物作用的快慢和强弱，影响其有效性。

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；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，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的产生。但不合理的联合用药反而会降低疗效，应尽量避免，如硝苯地平控释片和法莫替丁同服，法莫替丁对硝苯地平的药动学没有明显的影响，但其可通过降低心脏输出和每搏输出量削弱硝苯地平的正性肌力作用。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，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液的 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、氨基糖苷类、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、习惯性和依赖性 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。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，称为习惯性。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，称为依赖性。

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其不起作用，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，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。

我们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。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，特别是有些药物，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 对症用药与安全用药

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张血管。所以，要能做到最佳的药物选择，必须具备 3 个条件：一是要辨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动学及药效学。但如果用药不当，不仅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，因此应对症用药。

“对症下药”要求必须掌握药物的适应证，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。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、胃溃疡等）是法莫替丁的适应证，风热外感患者应用清凉解表的药物。药物的适应证必须明确记载于药品说明书上，说明书上的适应证具有法定效力，说明书是判断药品选用是否正确的根据之一。禁忌证是指使用特定药物后能引起严重不良后果的某些疾病或体征。如有青霉素过敏史的患者，应用青霉素药物就是禁忌证。因此，药物的选择应特别注意和谨慎使用。

一、安全用药原则

- 1. 安全性 大多数药物均有一定的不良反应，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形。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（therapeutic index, 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以在短时间内缓解，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个半衰期可达到负荷剂量的血药浓度。负荷量要不要给、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+血管紧张素转化酶抑制药），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，应将时辰药理学及时辰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，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心电图（electrocardiogram, ECG）异常，在下午 15:00 给药效果较差；④ β 受体阻断药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 受体阻断药对防止脑卒中、栓塞作用并不理想。

5. 慎重使用新药 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。

药物不良反应须与以下情况区别：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）。

在治疗或诊断用药过程中，因药物和药物相互作用所引起的与治疗目的无关的不良反应，持续时间较长或者发生的程度比较严重，造成某种疾病状态或器官发生持续的功能性、器质性损害而出现一系列临床症状和体征，则称为药源性疾病（drug induced diseases）。与药物不良反应不同的是，引起药源性疾病并不限于正常的用法与用量，它还包括过量和误用药物所造成的损害。

药物不良事件（adverse drug event, ADE）是指药物治疗期间所发生的任何不利的医疗事件，该事件并非一定与该药有因果关系。这一概念在药物，特别是新药的安全性评价中具有实际意义。因为在很多情况下，不良事件与用药在时间上相关联，但因果关系并不能马上确立。为了最大限度地降低人群的用药风险，本着“可疑即报”的原则，对有重要意义的药物不良事件进行监测，进一步明确与药物的因果关系。

一、药物治疗中常见的不良反应

药物作用具有双重性，一方面可改变机体的生理生化过程，达到治疗疾病的目的；另一方面也可引起生理生化过程的紊乱，产生对机体不利的不良反应。临床常见的不良反应主要包括以下几方面。

1. 毒性反应 是指药物引起的对机体有明显损害的反应。其原因多属正常用法用量下用药剂量过大、疗程过长或个体对某药物敏感性过高。毒性反应包括：

（1）胃肠道反应：有些药物口服后可引起恶心、呕吐、食欲缺乏，甚至诱发胃溃疡、出血。如有人长期大量口服阿司匹林，因其本身对胃黏膜有刺激作用，故有消化性溃疡患者最好避免使用。若需长期口服，可选肠溶阿司匹林。

（2）肝毒性：能引起肝毒性的药物很多，如四环素类、磺胺类抗生素。因此，在使用对

肝功能有损害的药物时，应定期检查肝功能。

(3) 肾毒性：肾是药物易损害的重要器官。药物的肾损害多数是可逆的，在治疗过程中要注意尿常规检查，如有异常应立即停药。

(4) 其他：药物也能引起再生障碍性贫血、粒细胞减少、血小板减少、溶血性贫血等。有些药物对中枢神经系统反应主要表现为头痛、烦躁不安、精神障碍、感觉异常，重者可出现谵妄、惊厥甚至昏迷。

2. 变态反应 也称过敏反应。是指机体受刺激后发生的不正常的免疫反应。这种反应发生的特点是与用药剂量无关，常用量即可发生。常见的症状表现为药热、皮疹、血管神经性水肿、造血系统损害，重者出现皮炎、多形红斑、肝功能损害甚至过敏性休克。有的患者血内存有抗体，皮试时引起阳性反应。因此，对易产生过敏反应的药物或过敏体质者，用药前应详细询问用药史和过敏史，必要时进行皮肤过敏试验。凡有过敏史或过敏试验阳性者，应禁用相关药物。

3. 继发反应 也称治疗矛盾，是继发于药物治疗后所产生的不良后果。最常见的是长期应用广谱抗生素，造成体内敏感菌受到抑制，不敏感菌趁机大量繁殖，引起新的细菌继发感染，称为“二重感染”。

4. 致突变、致癌、致畸作用 致突变作用表现为早期胎儿死亡、畸形或不育，如抗癌药、抗精神病药氯丙嗪、阿司匹林、黄体酮、绒毛膜促性腺激素等。好多药物长期应用引起或增进正常细胞发生恶性转化并发展成为肿瘤，如雄激素，解热止痛药，抗肿瘤药等。致畸作用主要是药物通过胎盘进入胎儿体内，如抗生素，ACE 抑制剂，酒精，雄性素，抗癌药等能作用妊娠母体，干扰胚胎正常发育。

5. 停药反应 (withdrawal reaction) 又称撤药综合征或回跃反应 (rebound reaction)，指突然停药而引起的不良反应。长期连续使用某些药物，可使人体对药物的存在产生适应性。如突然停药，人体不适应此种变化，就可能发生停药反应，主要表现是症状反跳。如长期服用可乐定降血压，停药次日血压将激烈回升。长期应用可致停药反应的药物后，应采取逐渐减量的办法过渡，以达到完全停药的目的，以免发生意外。

停药反应主要有如下几方面。

(1) 停药后的旧病复发，甚至会使病情恶化，皮质激素类药最容易发生这种停药反应。使用皮质激素治疗时，不仅不能随便停药，就是减量也需特别慎重。

(2) 停药反应的另一种表现是发生一系列异常症状，主要表现为焦虑、肌肉自动、抽动、手和手指震颤、进行性软弱、头晕、视觉变形、恶心、呕吐、失眠、失重、直立性低血压、惊厥和谵妄等。抗癫痫药、强镇静安眠药如苯巴比妥、异戊巴比妥和司可巴比妥等，均可发生上述停药反应。其他一些药物如抗精神病药甲丙氨酯、格鲁米特、氯氮草、地西泮等，突然停药可发生情绪低落或不稳定、易激动、紧张、智能障碍、运动失调、癫痫和精神错乱等。

(3) 极度兴奋、心理活动异常，如幻觉、妄想、抑郁、失眠和神经质等。

停药反应从广义上说，还可包括对药物的依赖和成瘾等，常为麻醉性镇痛药所引起。

6. 蓄积作用 外源性化学物质进入机体后，经过代谢转化后以代谢产物或者以未经代谢的原形化学物质排出体外。但当化学物质进入机体的速度或总量超过代谢转化的速度与排出机体的速度或总量时，化学物质或其代谢产物就可在机体内逐渐增加并滞留于某些部位，这种现象就称为蓄积作用 (cumulation)，大多数蓄积作用会产生蓄积毒性。

蓄积毒性 (cumulative toxicity): 当外源性化学物质连续、反复进入机体, 而且进入的速度 (或总量) 超过代谢转化与排出的速度 (或总量) 时, 或者由于患者肝、肾功能不良, 对药物的代谢、排泄功能发生障碍而引起药物不断在体内积聚而产生蓄积毒性。蓄积中毒也是药物对人体的不良反应之一。外源性化学物质在体内蓄积作用的过程, 表现为物质蓄积和功能蓄积两方面。物质蓄积指外源性化学物质反复进入机体内, 其吸收量大于排出量, 并在体内逐渐积累的过程。功能蓄积指不断进入机体的外源性化学物质, 对机体反复作用并引起功能发生改变累积加重, 最后导致出现损害作用的过程。物质蓄积和功能蓄积往往是同时存在又互为基础。外源性化学物质在机体内所产生的蓄积作用是引起亚慢性毒性作用和慢性毒性作用的基础。

通常, 蓄积中毒多发生在诸如洋地黄、依米丁、土的宁、溴化物等代谢缓慢而毒性较高、用药安全范围较小的药物连续应用中, 由于每次用药量往往并未过量, 故而常易被人们忽视。以强心药洋地黄毒苷为例, 其 1 次总治疗量为 $0.7 \sim 1\text{mg}$ 。1 次治疗后, 其毒性从人体内消失需 $2 \sim 7$ 天, 作用完全消失需 $14 \sim 20$ 天, 故而在过去使用过该药者, 即使停药已超过 2 周, 再次使用时为防止前次残留药物与后次药物作用相加而致中毒, 需减少后次用量。另外, 由于洋地黄排泄缓慢, 在其停药 1 周内还要禁用肾上腺素、麻黄碱等可使洋地黄毒性增加的药物。治疗阿米巴痢疾的依米丁, 其 1 次治疗完毕后 $1 \sim 2$ 个月, 仍可有未能排尽的部分存在。洋地黄、依米丁、土的宁、溴化物等药物, 不仅代谢、排泄缓慢, 而且治疗量与中毒量均较接近, 一旦中毒, 可分别造成对心脏或神经精神系统的巨大损害。因此, 对这类药物引起的蓄积中毒必须引起足够的重视。

防止蓄积中毒的措施, 首先是在用量、用法和疗程安排上应严格按照规定用药, 对所有可以引起蓄积中毒的药品, 禁止长期使用; 两个疗程之间必须有足够的停药间歇, 以利于体内药物充分排出; 对以前曾使用过同一药品者, 不能确定其已从人体内排尽时, 再次用药必须酌情减量; 对肝、肾功能不良产生药物代谢、排泄障碍的患者及老年人、小儿, 须慎用或减量使用易致体内蓄积的药品。

7. 后遗效应 (after effect) 是指停药后血药浓度已降至阈浓度 (最低有效浓度) 以下时残存的生物效应。

后遗效应可能比较短暂, 如服用巴比妥类催眠药后, 次晨仍有困倦、头晕、乏力等宿醉现象; 也可能比较持久, 如长期应用肾上腺皮质激素, 停药后肾上腺皮质功能低下, 数月内难以恢复。少数药物可以导致永久性器质性损害, 如大剂量呋塞米、链霉素可引起永久性耳聋。

二、药物不良反应产生的影响因素

药物不良反应是药物与机体相互作用下出现的, 其发生受许多因素的影响。

(一) 药物方面的因素

1. 药物的选择性 许多药物缺乏高度的选择性, 在实现治疗目的过程中, 对一些无关的系统、脏器和功能也产生影响, 有的甚至有毒害作用。如抗恶性肿瘤药物, 在杀死肿瘤细胞的同时, 也杀伤宿主功能活跃的正常细胞。

2. 药物作用延伸 很多药物应用一段时间后, 由于其药理作用导致一些不良反应。如长期大剂量使用糖皮质激素, 使毛细血管出血, 皮肤、黏膜出现红斑、瘀点, 出现肾上腺皮质功能亢进。