

临床药物治疗学

罗顺德 唐荣福 周延安 主编
蔡鸿生 尹武华 主审

湖北科学技术出版社



LINCHUANG YAOWU ZHILIAOXUE



临床药物治疗学

罗顺德 唐荣福 周延安 主编

蔡鸿生 尹武华 主审



湖北科学技术出版社

临床药物治疗学

罗顺德 唐荣福 周延安 主编

责任编辑:陈兰平 督印:苏江洪

封面设计:姚家丽

出版发行:湖北科学技术出版社

电话:6812508

地 址:武汉市武昌东亭路2号

邮编:430077

印 刷:文字六〇三厂印刷

邮编:441021

787×1092mm 16开 41.75印张

1150千字

1997年3月第1版

1997年3月第1次印刷

印数:0001—2000

定价:78.00元

ISBN7—5352—1773—7/R·347

本书如有印装质量问题可找承印厂更换

主 编
主 审
副 主 编
编 委

罗 顺 德
蔡 鸿 生
张 洪 洲
张 先 华
朱 宝 香
刘 环 莲
颜 玉 琼
兰 丽 琼

唐 荣 福
尹 武 华
宋 金 春
唐 齐 华
姜 俊 勇
代 福 生
张 贤 华
马 俊 玲

周 延 安
周 本 宏
夏 明 珠
罗 云 华
潘 淑 定
邹 典 放
张 立 放

于 星
张 如 鸿
李 荣 凌
徐 玲 君
揭 金 阶

吴 东 方
雷 嘉 川
何 光 明
肖 岳 翔
任 芷 萍

序

药物是防治疾病的重要武器。尽管在现代治疗学中可以采用多种方法治疗疾病,但药物治疗仍占重要地位。药物本身具有两重性,使用得当可以起到预期的治疗作用,使用不当则会贻误治疗,甚至会产生一些对治疗不利的反应。近代药物的发展极为迅速,每年都有许多新药问世,如何掌握这些药物性能,如何具体应用,恰当地选药用药,对于临床工作者来说是一个重要的问题。

由于现代科学的迅速发展,相关学科纷纷出现。临床药学就是医学与药学密切结合的一个新分支学科。它研究和讨论药物在临床治疗中合理使用的具体问题,开拓了医药结合的新途径。

本书的主要内容是根据疾病选用药物,比较详细地介绍了临床各系统常见病、多发病的病因、发病机理和症状,药物治疗原则和用药方案等,对于一些重点药物作了详尽的论述,反映了当今药物治疗学的最新进展,是一本医药结合的好书。

湖北医科大学第一临床学院蔡鸿生、尹武华等教授,长期从事临床药学工作,对临床药物治疗有丰富的经验,他们根据医疗和教学需要,组织编写了这本《临床药物治疗学》,对于提高药物治疗水平有现实的指导意义。

中国药学会医院药学专业委员会主任委员

《中国药学杂志》副主编

《中国医院药学杂志》名誉主编

瑞光

1995年11月于北京

前 言

药物是治疗疾病的主要手段之一。一个精通医术的医生不仅要具有娴熟的诊治技能,而且要熟知药物的性质、作用、用途、体内动态、用药方案、药物间的相互作用、配伍禁忌等,才能做到用药如“神”。对在药物治疗中发挥重要作用的医院药师来说,既要掌握常见疾病的发病原理及临床特点,又要当好医生用药的参谋和顾问,担负起药物治疗学的重任,解决患者药物治疗中的安全、有效及合理的问题。

《临床药物治疗学》一书就是顺应现代医药学的迅速发展、为了促进医药结合而编著的。本书以临床各系统常见病的药物治疗为主线,以病统药,首先概述疾病的病因、发病机制及临床症状,重点叙述了药物治疗的原则、治疗药物的分类以及治疗药物个论,基本反映了当今药物治疗的现状、水平及最新进展,是一本实用性较强的现代药物治疗的专著。

本书对医、药、护专业人员及高等医药院校的师生,尤其是从事临床药学工作的药师及临床药学专业的学生而言,是一本十分有价值的参考书。

随着生命科学研究的飞跃发展,人类对疾病的认识将不断深化,药物研究亦方兴未艾,新的治疗方法和新药、新剂型将不断涌现,药物治疗学的内容也必将更加丰富,本书旨在反映这些新动向、新进展。限于水平,书中的错误和缺点在所难免,竭诚欢迎读者批评指正。

编者

1995年10月于武昌

目 录

第一章 导论	(1)
第二章 神经系统疾病的药物治疗	(8)
三叉神经痛	(8)
坐骨神经痛	(10)
特发性面神经麻痹	(12)
急性炎症性脱髓鞘性多发性神经病	(13)
脑血栓形成	(15)
脑出血	(35)
蛛网膜下腔出血	(37)
偏头痛	(41)
帕金森病	(43)
重症肌无力	(50)
癫痫	(53)
第三章 呼吸系统疾病的药物治疗	(71)
急性上呼吸道感染	(71)
急性气管—支气管炎、慢性支气管炎	(78)
支气管哮喘	(84)
支气管扩张症	(97)
慢性肺源性心脏病	(100)
呼吸衰竭	(102)
肺炎	(107)
肺结核	(109)
第四章 心血管系统疾病的药物治疗	(123)
心功能不全	(123)
心律失常	(134)
心绞痛	(149)
动脉粥样硬化	(154)
原发性高血压	(163)
感染性心内膜炎	(179)
第五章 消化系统疾病的药物治疗	(182)
消化性溃疡	(182)
返流性食管炎	(193)
溃疡性结肠炎	(197)
上消化道出血	(199)
慢性胃炎	(202)
克隆病	(206)

第六章 泌尿系统疾病的药物治疗	(209)
急性肾小球肾炎.....	(209)
急骤进展性肾小球肾炎.....	(218)
慢性肾小球肾炎.....	(220)
肾病综合征.....	(226)
急性肾功能衰竭.....	(231)
慢性肾功能衰竭.....	(241)
第七章 血液系统疾病的药物治疗	(253)
缺铁性贫血.....	(253)
巨幼红细胞性贫血.....	(257)
再生障碍性贫血.....	(260)
自体免疫溶血性贫血.....	(262)
白细胞减少症和粒细胞缺乏症.....	(263)
出血性疾病.....	(268)
血栓性疾病.....	(276)
第八章 内分泌系统及代谢疾病的药物治疗	(287)
甲状腺机能亢进症.....	(287)
甲状腺机能减退症.....	(292)
单纯性甲状腺肿.....	(297)
皮质醇增多症.....	(299)
肾上腺皮质机能减退症.....	(302)
甲状旁腺机能亢进症.....	(309)
甲状旁腺功能减退症.....	(310)
糖尿病.....	(314)
痛风.....	(325)
第九章 生殖系统疾病的药物治疗	(328)
前列腺炎.....	(328)
前列腺增生.....	(331)
功能失调性子宫出血.....	(337)
痛经.....	(345)
阴道炎.....	(349)
盆腔炎.....	(353)
第十章 精神疾病的药物治疗	(356)
精神分裂症.....	(356)
情感性精神障碍.....	(367)
神经症.....	(376)
第十一章 免疫系统疾病的药物治疗	(385)
类风湿关节炎.....	(385)
系统性红斑狼疮.....	(398)
过敏反应.....	(404)

移植排斥反应·····	(412)
第十二章 皮肤病性病的药物治疗·····	(416)
湿疹·····	(416)
皮炎·····	(418)
银屑病·····	(421)
脓疱疮·····	(423)
疱疹·····	(425)
手足癣、体癣和股癣·····	(429)
皮肤念珠菌病·····	(430)
白癜风·····	(432)
淋病·····	(435)
艾滋病·····	(437)
尖锐湿疣·····	(440)
第十三章 五官科疾病的药物治疗·····	(444)
急性细菌性结膜炎·····	(444)
病毒性结膜炎·····	(447)
真菌性角膜溃疡·····	(449)
青光眼·····	(451)
慢性鼻炎·····	(454)
变态反应性鼻炎·····	(454)
鼻窦炎·····	(456)
急性扁桃体炎·····	(457)
梅尼埃病·····	(458)
中耳炎·····	(459)
第十四章 寄生虫病的药物治疗·····	(463)
疟疾·····	(463)
蛔虫病·····	(467)
蛲虫病·····	(470)
血吸虫病·····	(472)
第十五章 感染性疾病的药物治疗·····	(475)
第十六章 肿瘤的药物治疗·····	(547)
第十七章 中毒的药物治疗·····	(584)
总论·····	(584)
各论·····	(587)
常见金属中毒的药物治疗·····	(587)
铅中毒·····	(587)
汞中毒·····	(591)
砷中毒·····	(593)
农药中毒的药物治疗·····	(595)
有机磷农药中毒·····	(595)

氨基甲酸酯类农药中毒	(600)
拟除虫菊酯类杀虫剂中毒	(602)
常见药物中毒及药物治疗	(603)
巴比妥类药物中毒	(603)
苯二氮䓬类药物中毒	(606)
工业性毒物中毒	(607)
氰化物中毒	(607)
附录一 影响临床检验值的药物	(611)
附录二 影响尿液变色的药物	(617)
附录三 易使粪便变色的药物	(618)
附录四 纠正水与电解质用药的计算	(619)
附录五 肾功能不全病人的用药调整方法	(622)
附录六 成人肾功能损害时药物剂量调整表	(625)
中文索引	630
英文索引	647

第一章 导 论

药物治疗学为临床治疗学的一个重要组成部分,是通过应用药物的手段,达到消除或控制病因,减轻或解除病人的痛苦,维持机体内环境的稳定,缓解或治愈疾病,保护或恢复劳动力,改善病人生活质量以及预防疾病复发等为目的的一门学科。

(一)药物治疗学在治疗中的作用和地位

临床医学由医务人员对疾病的诊断与治疗两大部分组成,以救死扶伤,安全有效诊治疾病,发展医学科学事业,保护劳动生产力,造福人类为目标。治疗的手段多种多样,如药物治疗、手术治疗、放射治疗、超声治疗、理疗、体疗、针灸治疗等。各种治疗都有各自的适应证,都对疾病的治疗起重要的作用。不可否认,在各种治疗方法中药物治疗是临床医生治疗的基本手段,是应用最广泛的治疗方法。不论何种治疗,前提是必须有正确的诊断,因此临床医学重视诊断是理所当然的,也是十分必要的,但重视诊断并不意味着可以忽视治疗,恰恰相反,治疗是临床医疗活动中的一个必要和重要的环节。

二次大战以前,由于药品很少,使用药物治疗比较简单,而且当时诊断手段有限,主要依靠医生个人经验从体格检查、病情分析和少数化验结果中去推断。面对复杂的疾病,要获得正确的诊断难度很大,因而投入极大的精力和兴趣去探索比较正确的诊断是绝对必要的,临床医学、教学中花很多时间讨论诊断、鉴别诊断,而把药物治疗置于次要地位。60年代以来,随着医药工业的发展,新药层出不穷,临床医学遇到了与二次大战前完全不同的情况。据统计60年代以前研制出来的药物达20万种之多。90%的处方药物是二次大战前所没有的,仅70年代上市的治疗药物及制剂就有7000多种,进入80年代、90年代以后,新药的研制更是层出不穷,蓬勃发展,临床常用的药物与制剂也有数千种。诊断确定后就是合理用药的问题了,面对迅速发展的大量药物,如何合理选择、合理治疗,也就成为广大医生日益关心的问题。许多临床医生已经迫切地感觉到有必要更新自己的药理学知识和增加临床药理学及药物治疗学知识,于是药物治疗学在临床医学中的地位也就发生了明显的变化。现在研制出来的新药,往往是根据构效关系、作用机理定向筛选出来的,具有更强的药理活性和确切的作用特点,因此,药物治疗学在临床医学中发挥着愈来愈重要的作用。由于药物发展快,即使同属一个系列的药物也各有作用特点,甚至明显的差别。手术、放射等其他疗法也往往需要联合用药来提高疗效或防治并发症,因此,临床医生开始重视药物治疗,寻求提高药物治疗水平的知识,这些都说明药物治疗学的重要性已逐渐被认识。临床药理学的发展进一步促进了药物治疗学的发展,使药物治疗学在临床医学中不仅占有了应有的位置,而且正在发挥着药物治疗对医学科学发展的重要促进作用。

(二)药物治疗学的发展

药物治疗学的发展与药理学的发展是紧密结合的,从历史考察,药物治疗学的发展大至可分为两个阶段,即古代本草和古代药物学阶段及近、现代药理学阶段。

1. 古代药物学 药物起源于人类的生产实践和生活实践,古代人们为了生活而斗争,在寻找食物中遍尝各物,不免误服一些植物而发生呕吐、腹泻、发汗、昏迷,甚至死亡。通过这些痛苦的经历,甚至是血的代价,人们发现有些食物可以改变人体的功能状态,解除病患,甚至恢复

健康,因而成为药物。这些经验积累起来,世代相传,逐渐形成文字记载。最早有文字记载的疾病和药物治疗知识,如中国的《诗经》、《山海经》,埃及的纸书,印度的“吠陀经”。东汉张仲景著有《伤寒论》和《金匱要略》,书中记载了多种药物及其剂型,唐代孙思邈著《备急千金要方》、《千金翼方》,收集了各科用药,明代李时珍编著《本草纲目》,总结了16世纪前我国劳动人民医药实践经验,对药物治疗学的发展作出了重要贡献。

2. 近代药理学 药理学真正成为一门现代科学是从19世纪开始的。在17、18世纪,西欧资本主义兴起,社会生产力有了新的发展,为自然科学的发展创造了物质条件,化学的发展为实验药理学铺平了道路,实验生理学的建立更为实验药理学的诞生和发展创造了条件;19世纪后期和本世纪初,药理学有了较快的发展,特别是40年代后期以来,制药工业蓬勃兴起,合成的新药大量涌现,药理学的发展更为迅速,出现了“药理学革命”。本世纪40年代的药理学,处于整体器官和机体组织水平上进行药物与机体相互作用的研究。近20年来,由于生物科学的迅速发展,药理学也逐渐由器官、组织和细胞水平转入分子水平,产生了分子药理学,它探索药物分子的吸收、分布、代谢、排泄等过程,探索药物与机体内的各种大小分子,特别是生物高分子的相互作用。这使药物化学与生物活性间的关系不仅可以定性,并可以定量地加以阐明,从而使临床治疗有的放矢,疾病得到或有希望得到根治。实验药理学的发展是现代临床药物治疗的基础。

实验药理学研究主要在动物身上进行,但它所积累的知识和发现的规律是否也适合于人体,这必须以人体为对象进行试验。近20年来蓬勃发展的新的边缘学科——临床药理学,便是以人为对象,研究药物与人体间的相互作用关系和规律。药物治疗主要以三种类型发挥作用:①治疗作用或作为首要治疗,如抗生素等治疗各种细菌性或寄生虫性疾病;②对疾病或症状的控制作用,持续或间歇地应用,控制病情发展,但不能达到治愈目的,如对高血压、糖尿病、哮喘、癫痫的治疗等;③预防作用,如疟疾流行区的预防性给抗疟药。进行药物治疗,首先要考虑药物的有效性和安全性,即使药物的疗效发挥最大,危险性减到最小。为达到这一目的,要求疾病的诊断要准确,对涉及的病理和生理尽可能深入理解,了解药物及其代谢产物的基础药理学和生物化学,包括正常与疾病时的药物动力学知识,将这些知识应用于临床,了解病理、生理与药理间的合理联系,要有可揭示疗效和毒性的特异方法。

(三) 药物治疗的过程

药物从制备、使用于病人身上后,到发挥治疗效应,一般经历四个主要过程。

1. 药剂学过程 指药物如何到达病人的病变部位,包括药物、制剂工艺、给药方式等。

2. 药物动力学过程 即研究药物在体内转运及代谢变化过程。吸收是药物从用药部位转运到血液循环的过程。一般脂溶性物质可溶于生物膜的类脂质中而扩散,故较易吸收,小分子的水溶性物质可自由通过生物膜的膜孔扩散而被吸收。药物吸收入血后随血液循环向全身分布,有的分布均匀,有的分布并不均匀。有些药物对某些组织有特殊的亲和力,如碘浓集于甲状腺中,氟喹在肝中浓度比血浆中浓度约高数百倍。药物分布至作用部位,必须透过不同的屏障,如毛细血管壁、血脑屏障、胎盘等。部分药物在血浆或组织中与蛋白质结合,未结合部分到达作用部位而发生药理效应,还有一部分药物在各组织(主要在肝脏)发生化学反应而被代谢,最后药物经过肾、胆汁等途径排泄而消除,这一系列作用归纳为两个方面:①药物的转运,即药物在体内位置的变化;②药物的转化,即药物结构的变化。由于转运和转化,药物对机体的效应依赖于药物体内浓度。因此,上述各过程对药物作用具有重要意义。

药物动力学是将动力学原理用于药理学,研究药物在体内的动态行为和量变规律,用数字

公式表达药物在体内的存在、数量及时间关系,这些原则可以指导新药的设计,改进剂型与提高疗效或延长其作用时间,设计给药方案等,以发挥最大疗效和减少不良反应。

3. 药效学过程 药效学指有关药物的生理、生化效应和它的作用机制的研究。药效学过程即指药物抵达作用部位,所发挥的效应是期待的治疗作用还是毒性作用。药物作用的一种重要形式为竞争性拮抗作用,可分为作用于特异受体,如肾上腺受体阻断剂;作用于酶,如磺胺类药物。一般通过竞争产生作用的药物本身是相对无活性的,由于它占领了受体,阻碍了体内活性更强的物质与受体结合,从而对抗这些活性物质的作用。有些拮抗剂的作用是不可逆的,如肾上腺受体阻断剂。

4. 治疗学过程 这是药物的药理作用是否转化为治疗效益的过程。药物治疗应与对病理生理机制的理解密切结合,不同药物的不同药理作用也往往针对疾病的不同病理生理机制,如 β 受体阻滞剂心得安,可降血压,它的降压机制可能针对心排血量。心排血量增加,加强了自主调节而引起血管收缩,这是引起血压增高的机制之一。心得安能减少心排血量而降低血压,心得安药理作用可降血压是明确的,但它是否可使无症状性高血压病人受益,则不一定,对这类病人,血压降低可能引起头晕等症状,再者,心得安是否可能使高血压的并发症如中风、心肌梗死等发生率下降,起到有益的治疗作用,则远非对个别病人的治疗所能预测,这必须经过周密的设计,大量的临床试用和严格的数理统计分析后才能得知。

(四)药物治疗的个体化

长期以来,临床上药物治疗主要依靠医生的经验治疗,所谓“经验处方”、“协定处方”、“常规处方”都是根据这种经验和习惯制定的。医生个人积累的经验是宝贵的,有经验医生的用药习惯,多种情况下对一般医生处理常见的类似的疾病,带有一定的普遍意义。但不同个体病人对同一药物或治疗方法的差异甚大。近年在确定差异来源方面已取得了进展,医生在确定使用药物治疗来改变疾病的症状之后,面临着两种选择,一种是质的方面(给或不给某特效药的最初选择),一种是量的方面(剂量的大小)。只有当医师理解对药物反应差异的各种来源,根据有关疾病的诊断、严重性与发展阶段,根据有无并存的疾病或同时并用的药物以及对满意疗效和可接受毒性限定的预定目标等方面最可靠的资料进行给药方案设计时,才能获得最适当的治疗。如果期望药物治疗达到的客观指标不在治疗开始前规定下来的话,就很可能对病人继续下去,直到明显地出现阳性或阴性反应后才对治疗方案作重新考虑。

在大多数临床情况下,关于选用什么样的药,主要受医生对其诊断精确性的信念和从临床和化验方面对疾病涉及的范围和严重性所作估计的影响。但无论是有关治疗该病的文献或有关病人的临床化验方面的资料都是不够的,还不能肯定地指出应选用什么药比较好。医生可根据最可靠的资料从一类适当的药物中作出判断,首先选择一种药开始应用,以后是否进行调整,应根据该治疗方案是否有效而无不良反应,或根据它可能接受的毒性而定。

1. 药物处置上的差异 药物选定之后,下一步要选择给药方案,对于第一个剂量用多少、给药途径、维持剂量是多少以及给药时间间隔等问题,都要作出决定,必须考虑到病人之间以及病人本身在药物处置上的差异。对某一药物来说,病人之间的药动学性质的差异可能很大,对某些药物来说,这方面的差异性可占最终反应的总差异的半数或半数以上,与这些差异有关的许多因素的相对重要性,部分地取决于药物本身,部分地取决于一般消除途径,经肾脏以原型排出的药物,在药物处置上的差异比经代谢而失活的药物小。广泛被代谢的药物,其消除速率慢的个体差异最大。对单卵性和双卵性孪生子的研究表明,遗传型是代谢率差异最重要的决定因素。对于许多药物,器官功能在生理上和病理上的差异是决定其处置速率的主要因素,例

如地高辛和庆大霉素的消除与肾小球滤过有关,而利多卡因和心得安的消除,主要取决于肝脏的血流速率,疾病状态,特别是涉及肾脏和肝脏的疾病状态,可以减少药物的消除,并使药物处置上的差异性增大,疾病亦可影响组织的反应性,在这一情况下,可以采取测定体液中药物浓度的办法来帮助达到药物治疗个体化的目的。需要进行监测的药物都具有以下一种或多种情况:

(1)治疗范围窄。如氨基苷类庆大霉素有效血药浓度为 $4\sim 8\text{mg/L}$,中毒浓度 $10\sim 12\text{mg/L}$,因此庆大霉素峰浓度与谷浓度应分别控制在 $5\sim 10\text{mg/L}$ 和 $2\sim 3\text{mg/L}$;地高辛有效血药浓度为 $0.5\sim 2\text{ng/ml}$,中毒浓度 2.5ng/ml ,近几年根据临床实践已有所提高,治疗浓度为 $0.5\sim 2.5\text{ng/ml}$,中毒浓度为 3ng/ml ;茶碱的治疗浓度为 $7\sim 10\text{mg/L}$,在实现个体化给药前,给药剂量常偏低,茶碱治疗效果不理想,经TDM后,可明显提高疗效。

(2)呈饱和和动力学特征。例如苯妥英钠抗癫痫治疗,在治疗范围内的血药浓度,剂量与浓度之间呈非线性关系,增加很小剂量,血药浓度可不呈比例地急骤上升而产生中毒症状,因而需进行血药浓度监测,指导临床合理用药。

(3)长期用药,如长期用抗癫痫药、抗精神病药、镇痛药,为避免蓄积中毒,亦应定期监测血药浓度。

(4)药物中毒诊断,对可疑药物中毒可作血药浓度监测,以明确药物中毒诊断,及时采取防治措施。

(5)药物治疗不出现预期疗效。由于个体差异,药物相互作用或疾病状态的影响,有时药物不出现预期疗效,并非药物无效,还可能由于病人存在“依从性”的问题,未能配合治疗,并未服药,也就不可能取得疗效。通过血药浓度监测,既可以发现病人是否按要求服药,又可根据血药浓度高低判定治疗是否合理,决定是否需要更换药物或调整剂量。

测定血浆中药物浓度时,必须牢记在文献中报道的数据几乎都是指药物的总浓度,包括结合型和非结合型两部分,药物与血浆蛋白结合的变化,药物在组织与血浆之间分布上的变化,以及靶组织对药物反应性的改变,这些情况意味着测定血药浓度只能作为指南来运用,而不是机械地作为改变治疗方案的唯一依据。

2. 药效学的差异 利用许多药物的药动学性质的确切资料有助于理解靶组织对药物反应性差异的重要性。当药物浓度已被调整至所需数值之后在反应上的残留差异仍然很大,对某些药物来讲这是产生个体反应总差异的主要原因,这些观察导致人们有较大的兴趣试图确定或测定临床病人对药物的敏感性。对于作用于特殊受体的药物,对敏感性方面的某些决定因素的了解已获重大进展,例如糖尿病患者胰岛素受体的数目可发生改变;对肾上腺素能激动药如异丙肾上腺素和去甲肾上腺素的反应性可因疾病(甲状腺毒症)或事先用肾上腺素能激动剂或拮抗剂而发生变化;对于抗癌药甲氨喋呤可能发生耐药性,这是由于基因增殖和随后合成大量二氢叶酸还原酶的结果,后者是该药细胞毒作用的受体。药物受体并非细胞固定不变的组分,它们是动态的,受到种种外源性和内源性因素的调节,这些因素在对治疗的反应中起重大作用。

(五)药物相互作用

各种药物单独作用于人体可产生一定的药理效应,当多种药物合并应用时,由于它们的相互作用,可使药效加强或不良反应减轻,也可使药效减弱或出现不应有的不良反应。药物相互作用可分为药效学的相互作用和药物动力学的相互作用两类。

1. 药效学的相互作用 是指一种药物改变了另一种药物的药理效应的机制,主要是影响

药物与受体作用的各种因素,具体可分为:

(1)相加作用。是指等效剂量的两种药物合用的效应等于应用各药双倍剂量的效应。合用的两药应作用于同一部位或受体,并对这个部位或受体作用的内在活性相等时,相加作用才能发生。凡能发生相加作用的两药合用时,如各药不减量使用,就有产生药物中毒的可能。如氨基糖苷类合用,其抗菌作用一般呈现相加,但毒性也相应增加。

(2)敏感化现象。一种药物可使组织或受体对另一种药物的敏感性增强,即为敏感化现象,例如排钾利尿药可使血钾减少,从而使心脏对强心甘敏感化,容易发生心律失常。

(3)协同作用。两种药物分别作用于不同的作用部位或受体,而诱发出相同的效应,使两药合用时引起的效应大于各药单用的效应总和称为协同作用。例如单胺氧化酶抑制剂与氯丙嗪类合用,不仅可增强安定作用,而且能增加降压效应。

(4)拮抗作用。两种或两种以上药物合用后引起的药效降低称为拮抗作用,可分为竞争性拮抗作用和非竞争性拮抗作用。

2. 药物动力学相互作用 一种药物的吸收、分布、代谢、排泄等常常可受联合应用的其他药物的影响而有所改变,因而体内药量或血药浓度增减而致药效增强或减弱。

(1)改变胃肠运动。如服用甲氧氯普胺可加快胃中的药物入肠,因而使其在肠道的吸收增加,反之,抗胆碱药则减弱胃的运动,因而可使大多数同服的药物在胃中滞留而影响后者在胃肠的吸收。某些药物在消化道内有固定的吸收部位,如核黄素和地高辛只能分别在十二指肠和小肠的某一部位吸收。

(2)竞争血浆蛋白。许多药物在体内可与血浆蛋白相结合,药物分子与血浆蛋白结合后暂时失去活性,但结合是可逆的,结合体可重新释放出游离药物。各种药物与血浆蛋白的结合能力是不一致的,有的结合能力强,有的结合能力弱。两种药物联合应用,结合能力强的药物占据了血浆蛋白,使结合能力弱的药物失去了与血浆蛋白结合的机会,结合能力强的药物还可将弱者从血浆蛋白结合体中置换出来。当两者联合应用时,结合能力较弱的药物在血中游离体的浓度常可高于正常。

(3)药物代谢。肝微粒体酶是催化许多药物代谢的重要酶系,该酶系的活性直接影响到许多药物的代谢,有些药物反复服用,可诱导肝微粒体酶活性增强,从而使许多其他药物或诱导剂本身的代谢大大加速,导致药效减弱。如苯巴比妥反复应用可导致双香豆素、皮质激素、口服避孕药等作用减弱或消失。有些药物反复服用可抑制肝微粒体酶的活性,从而使许多其他药物的代谢大大减慢,导致药效增强,有可能引起中毒。例如异烟肼、氯霉素、香豆素类等均能抑制苯妥英钠的代谢,合并应用时应减少苯妥英钠的剂量。

(4)肾脏排泄。有些药物服用后,对尿液的pH影响较明显。弱电解质的电离状态受体液中pH所制约。弱酸在pH较低的介质中分子型多,若pH升高则离子型增多,而分子型减少。弱碱则相反,pH升高则分子型增多,离子型减少,而pH下降则分子型减少,离子型增多。因此,尿液pH变化就直接对一些弱电解质药物的排泄产生影响。人尿液的pH可随食物性质和一些药物的影响而变化,应用碱性药,可使尿液碱化,此时某些弱酸的排泄增多,而弱碱类药物的排泄减少;反之应用酸化药,则使弱酸的排泄减少,而弱碱的排泄增多,因而影响了这些药物的浓度,从而使疗效和毒性发生变化。如丙磺舒可减少青霉素的分泌,从而明显延长青霉素的血浆半衰期,同样,保泰松与氯磺丙脲竞争,后者降血糖作用明显增强。

对于药物之间的相互作用,医生至少面临着两个难题,一是要获得有关这个领域中迅速增长的知识概貌,另一个是要了解对某患者的特殊合并用药是否有潜在的相互作用,应如何利用

相互作用有效的方面以提高疗效,又如何避免由于这一相互作用所带来的不良反应。医生在设计一个治疗方案时,对不利的药物相互作用常可通过适当地改变所用药物的剂量、时间或途径,或者对同时应用有可能发生相互作用的药物的患者进行细心的观察而避免之。但为了对病人进行有效的治疗,有时仍然需要合并应用一些极可能产生不利相互作用的药物(如利尿药可引起失钾而增加强心苷的毒性),因此,在一定的临床情况下应用一些可能发生不利相互作用的药物,这种做法不一定是禁忌的。

明显的有益或不利的药物相互作用发生频率尚不知道,要做到既能识别有利的,又能识别并防止不利的药物相互作用,那就要求医生对所开处方中的药物治疗作用或可能发生的其他作用有全面的了解,而且对临床出现的异常情况要树立从药物方面去找原因而不要首先归咎于疾病本身,同时还要对病人作深入细致的观察。

(六)药物治疗注意事项

1. 药物的选择 治疗一种疾病,常可选用多种药物,特别同一类别的药物,究竟应选哪种药,主要根据疗效和不良反应两方面加以考虑。

(1)从疗效方面考虑,首先要看药物对这种疾病的疗效怎样,为了尽快治愈病人,应选用疗效最好的药,如治疗吗啡中毒引起的呼吸衰竭,尼可刹米和安钠咖都有效,但因尼可刹米疗效比较好,一般用尼可刹米,再如治疗伤寒,氯霉素、黄连素、氨苄青霉素都有效,一般以氯霉素为首选。

(2)从不良反应方面考虑,对药物要“一分为二”,既要看到它治疗疾病的一面,又要看到它不良反应的一面,大多数药物都或多或少地有一些副作用或其他不良反应(如过敏反应、耐药性、成瘾性等)。有的药物疗效虽好,就因为能引起不良反应,在选药时不得不放弃,而改用疗效可能稍差但不良反应较少的药物,如止咳时除非必要,多不用可待因(略有成瘾性)而采用咳平或咳必清;镇痛时除非必要,一般不用吗啡(易成瘾)而用哌替啶。治菌痢多不用合霉素,而用痢特灵、黄连素等。

此外,也应从是否价廉易得方面考虑。为了节约国家及群众集体的药费开支,应尽可能选用确有疗效而又价廉易得的药物。

2. 用药注意事项

(1)注意避免滥用,防止不良反应。处方用药,一定不能滥用,滥用药物,不仅造成物质上的浪费,更严重的是会给病人带来种种痛苦,造成药害。

(2)注意选择适宜的给药方法。给药方法系根据病情缓急,用药目的以及药物本身的性质而决定,如对危重病人,宜用静注或静滴;对阴道滴虫病,多用塞入方法;治疗肠道感染、胃炎、胃溃疡以及驱肠虫时,宜口服;治疗某些肿瘤宜采用瘤体注射。抗生素及磺胺药中,除主要供局部应用外(如新菌素、杆菌肽、磺胺醋酰钠、甲磺灭脓),许多抗菌药物特别是青霉素应尽量避免局部应用,以免引起过敏反应,并导致耐药菌株的产生。当要求药物发挥吸收作用时,凡口服后能被吸收的药物,最好采用口服。但遇病人昏迷或呕吐、病情危急、药物口服不能被吸收,刺激性大或容易被胃酸破坏时,应采用注射。皮下或肌肉注射比较常用,在病情危急或药物局部刺激性很强时,可采用静滴,静滴一般要缓慢,以保证安全。油溶液或混悬液禁用于静注,因有引起血管栓塞的危险。

(3)注意防止蓄积中毒。有一些排泄较慢而毒性较大的药物(如洋地黄、土的宁),为防止蓄积中毒,等用到一定量以后即应停药或给以较小量(维持量)。这类药物,由于容易引起蓄积中毒,故尽量避免用于肝、肾功能不全的病人,并规定一定的连续给药次数和疗程。一个疗程完毕

后,如需重复给药,则应停药一定时期以后又开始下一疗程。

(4)注意年龄、性别和个体差异。小儿由于机体发育尚未成熟,对药物的反应与成人不同。如对大量或多种抗生素易引起消化功能紊乱,应用酸碱类药物较易发生酸血症或碱血症。对婴幼儿尤应注意,如氟霉素、四环素应禁用。老年人对某些药物也较敏感,使用巴比妥类、阿托品后容易出现兴奋现象。妇女由于生理情况不同,用药须慎重。如在月经或怀孕期间不能用硫酸镁、蓖麻油等泻药,以免引起出血或流产。具有收缩子宫作用的药物如奎宁、麦角、贯众等,不宜用于孕妇,以免导致流产。有的药物如丙咪嗪、反应停能引起胎儿畸形,忌用于孕妇。四环素族可影响婴儿骨骼的生长及乳齿的发育,因此孕妇及婴儿慎用。有的病人服用某种药物后,常常出现一般病人不会出现的反应,如荨麻疹、血管神经性水肿,即过敏反应。如果病人对某一药物有过敏反应,以后就应避免再给予这种药物。青霉素、破伤风抗毒素等易引起严重的过敏性休克,在注射前必须做皮试。

(5)注意避免药物相互作用及配伍禁忌。联合用药时可出现协同或拮抗作用,一个病人使用两种以上药物时,可因配伍禁忌而降低药效,如胃蛋白酶不宜与碱性药同用,胰酶不宜与稀盐酸合剂同用,在同一个输液瓶中尤其要注意配伍禁忌。有些药物可在体内发生拮抗而降低疗效,如用碳酸酐酶抑制剂乙酰唑胺时应避免使用钙、碘及广谱抗生素等可增强碳酸酐酶活性的药物;苯妥英钠、巴比妥类药可促使肝细胞微粒体酶系统的活性增加,因而可加速某些药品如双香豆素的代谢,降低其抗凝血效果。相反阿司匹林、消炎痛、保泰松、潘生丁等又可增加双香豆素的抗凝作用,阿司匹林及保泰松与双香豆素合用还有增加胃出血的危险。氨基糖苷类和速尿、利尿酸均具耳毒性,不可同用;速尿致排钾增多,可增加筒箭毒碱的肌松弛及麻痹作用,不可同用;心得安应避免与异搏定同用,以免加重房室传导阻滞或致心脏骤停。另一方面,联合用药有时又可加强疗效,如甲氧苄氨嘧啶本身既具抑菌作用,又可增强其他抗菌药物的抑菌作用,现已与其他抗菌药物配成复方制剂,如复方新诺明。此外,应用部分相互拮抗的药物,有时也可发挥增强疗效的作用。因此,凡同时应用两种以上药物时,均要注意其间有无拮抗或协同作用,以及它们之间的相互作用对治疗所带来的后果。