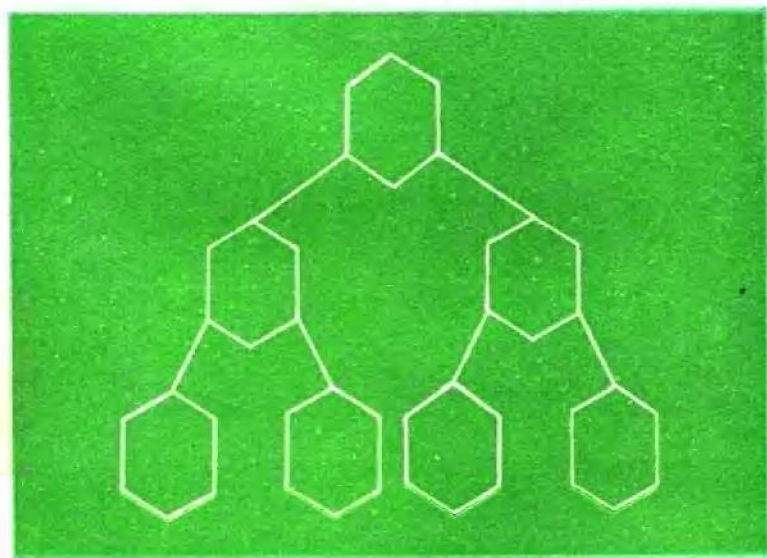


临床药物治疗基础

LIN CHUANG YAO WU ZHI LIAO JICHUO

主 编 张大禄 许启泰
副主编 崔拴锦 王豫辉



人民卫生出版社

R 453
ZDL

临床药物治疗基础

主 编 张大禄 许启泰

副主编 崔拴锦 王豫辉

编者(以章节先后为序)

于信民	袁少东	王中伟	张文英	姚智敏
裴化昌	冯芝芬	杨天德	马会军	郑敬文
贾巧云	柴稽绍	尹祥敏	戚务身	张百让
许明新	王建璋	甄文祥	盖秀花	聂学义

人民卫生出版社

(京)新登字081号

图书在版编目(CIP)数据

临床药物治疗基础/张大禄等主编. —北京:人民卫生出版社, 1995
ISBN 7-117-02244-2

I. 临… II. 张… III. 药物治疗法-临床应用-基础理论
IV. R453

中国版本图书馆CIP数据核字 (95) 第02274号

临床药物治疗基础

张大禄 许启泰 主编

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

北京市卫顺印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米32开本 14 $\frac{1}{2}$ 印张 4插页 314千字

1995年7月第1版 1995年7月第1版第1次印刷

印数: 00 001—5 000

ISBN 7-117-02244-2/R·2245 定价: 15.50元

[科技新书目359—170]

前 言

当今临床药理学和临床药学的迅速发展，对临床医药工作者安全合理用药起到推波助澜之功效。而随着人们物质生活水平提高，对医药工作者也提出更高的要求。多年来基层用药的调查及毕业生反馈的信息，均迫切希望有一本将基础药理、药学和临床医学结合，指导临床合理用药的参考书。为此，组合临床医学和药学方面的专家，在查阅国内外资料并结合多年自身实践的基础上，撰写成《临床药物治疗基础》一书。

本书编写的宗旨是药物治疗与临床紧密结合，突出实用性。首先从临床药学的角度，介绍临床正确合理应用药物的有关基础知识；然后，针对临床常见病、按系统以病讲药，医药结合，突出临床药物治疗。以求真正成为指导基层医药工作者临床合理用药的一本入门用书。

本书在编写过程中，无论在全书内容、条目设计等方面均得到人民卫生出版社现代医学第一编辑部同志的关切与指导；也得到各位编者单位领导的全力支持；在此一并致以谢意。

由于将临床医学与药学结合编写成书，尚缺乏经验，加上我们水平有限，难免有不当和错误之处，敬祈广大读者给予批评指正。

编者

1994. 10

目 录

第一篇 临床用药须知	1
第一章 药代动力学与临床用药	1
第一节 药代动力学主要参数的基本概念	1
一、房室模型	1
二、速率过程	2
三、生物利用度	3
四、表观分布容积	4
五、稳态血药浓度	6
六、半衰期	8
七、总清除率	9
第二节 参照药代动力学参数设计给药方案	11
一、静脉滴注给药	11
二、静注给药	15
三、血管外途径给药	18
四、肾功能减退时给药方案调整	20
第二章 妊娠和哺乳期妇女用药须知	21
一、妊娠期药物代谢动力学	21
二、妊娠期临床用药	26
三、哺乳期用药	32
第三章 小儿用药须知	36
一、小儿的生理特点及其临床用药	37
二、小儿剂量计算法	43
第四章 老年人用药须知	44

一、老年人用药问题重要性·····	44
二、老年人药动学方面的改变·····	47
三、老年人药效学方面的改变·····	50
四、老年人常用治疗药注意点·····	53
第五章 疾病对药物作用的影响·····	56
一、疾病对机体药代动力学的影响·····	57
二、疾病对机体药效动力学的影响·····	65
三、肝、肾疾病时临床选药·····	66
第六章 遗传因素与用药的关系·····	69
一、遗传因素对药代动力学的影响·····	70
二、遗传因素对药效动力学的影响·····	73
第七章 时间因素与临床用药·····	76
一、时辰感受性·····	77
二、时辰药动学·····	78
三、时辰效应性·····	79
四、时辰药理学指导临床用药实例·····	80
第八章 药物相互作用·····	83
一、药物药动学方面的相互作用·····	84
二、药物药效学方面的相互作用·····	91
第九章 药物不良反应与药源性疾病·····	93
一、药物的不合理应用·····	93
二、药物不良反应的分型及其发生机理·····	95
三、常见的药源性疾病·····	100
四、药源性疾病的诊断和处理原则·····	104
第十章 中西药物相互作用·····	105
一、中西药结合发挥协同作用·····	106
二、中西药结合降低不良反应·····	108
三、中西药结合应防止发生配伍禁忌·····	109
第二篇 各论·····	112

第十一章	常见神经系统疾病的药物治疗	112
第一节	急性脑血管病用药	112
第二节	癫痫用药	122
第三节	震颤麻痹用药	125
第四节	头痛用药	128
第十二章	常见精神疾患的药物治疗	133
第十三章	心血管系统常见病的药物治疗	145
第一节	高血压病用药	145
第二节	心力衰竭用药	154
第三节	冠状动脉粥样硬化性心脏病用药	164
第四节	心律失常用药	179
第五节	休克用药	191
第十四章	呼吸系统常见病的药物治疗	203
第一节	气管炎的用药	203
第二节	支气管哮喘的用药	213
第三节	呼吸衰竭的用药	222
第十五章	消化系统常见病的药物治疗	229
第一节	消化性溃疡用药	229
第二节	慢性胃炎用药	239
第三节	慢性炎性肠病用药	244
第十六章	造血系统常见病的药物治疗	253
第一节	缺铁性贫血用药	253
第二节	非肿瘤性白细胞疾病用药	256
第三节	血小板减少性紫癜用药	262
第十七章	常见内分泌系统疾病的药物治疗	266
第一节	甲状腺疾病用药	266
第二节	糖尿病用药	275
附:	糖尿病酮症酸中毒	285
附:	高渗性非酮症糖尿病昏迷	287

第十八章	常见急症的药物治	289
第一节	急性肝功能衰竭用	289
第二节	急性肾功能衰竭用	299
第三节	弥散性血管内凝	309
第十九章	感染性疾病的药物治	320
第一节	抗感染药物的临床	320
第二节	抗结核药物的临床	344
第三节	抗寄生虫药的临床	347
第二十章	恶性肿瘤的药物治	359
第二十一章	糖皮质激素类药物的临床	376
第二十二章	免疫调节药物的临床	388
第一节	免疫抑制剂	388
第二节	免疫促进剂	395
第三节	抗变态反应药物	400
第二十三章	常见眼科疾病的药物治	407
一、	睑腺炎(麦粒肿)用	407
二、	急性结膜炎用	408
三、	细菌性角膜溃疡用	409
四、	真菌性角膜溃疡用	411
五、	单纯疱疹病毒性角膜炎用	411
六、	急性虹膜睫状体炎用	413
七、	急性闭角型青光眼用	415
八、	眼球内炎用	417
九、	视网膜血循环障碍用	418
十、	急性视神经炎用	420
十一、	眼部化学烧伤用	420
第二十四章	常见耳鼻咽喉科疾病的药物治	424
第一节	耳鼻咽喉疾病局部用	424
第二节	耳鼻咽喉疾病的全身用	437
英文索引		444

第一篇 临床用药须知

第一章 药代动力学与临床用药

第一节 药代动力学主要参数的基本概念

药代动力学是研究药物在病人体内的处置(Disposition)过程。通过数学模型系统地分析并阐明药物在体内吸收、分布、逐渐消除等过程的动态变化规律，并可由数学方式来描述整个过程中的各个参数。反之，又可通过这些参数预测药物的吸收、分布、生物转化和排泄等过程的特性，设计给药方案及指导临床合理用药。

一、房室模型 (Compartment model)

“房室”是药代动力学中用来模拟人体的抽象数学概念。主要分析药物在体内的分布情况，不受解剖位置和生理功能的限制，而且归于同一房室的各器官组织，分布药量也可不等，常分为一室或多室模型。

(一) 一室模型 若药物进入体循环后，瞬即向全身体液分布达到动态平衡，可认为药物在血液和各种组织器官中分布是均匀的，则机体视为单一的室。具有这种分布特征的药物即为一室模型。

(二) 二室模型 多数药物在体内需要一定的时间过程分布才能达到平衡，即药物首先在血流丰富的中央室(如心、肝、肾、脑、腺体、血液等)达到平衡，然后再与血流量较少的周边室(如脂肪、皮肤、静止状态的肌肉等)达到平衡。中央室和周边室之间药物呈可逆转运，最后经中央室消除。多数药物的药动学特性属于二室模型。

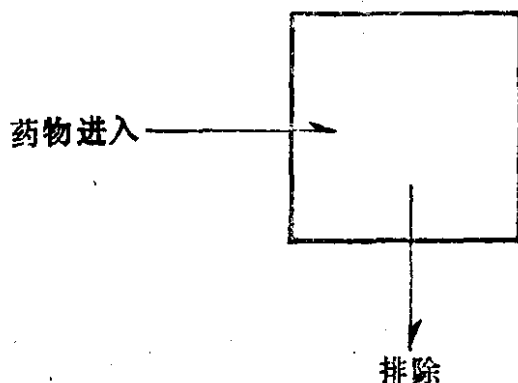


图 1-1 一室开放模型

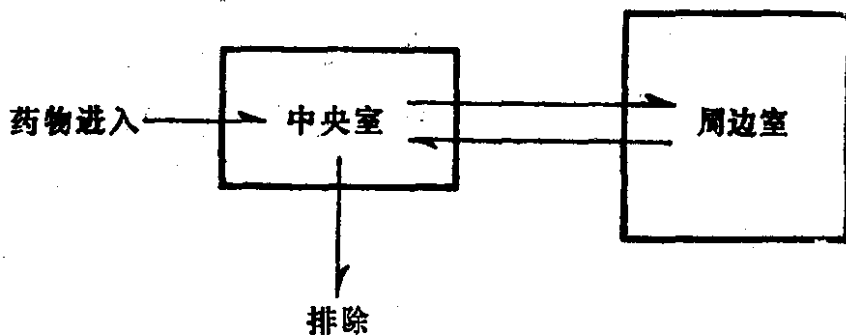


图 1-2 二室开放模型

二、速率过程 (Rate processes)

药物在体内药量或血药浓度的衰变规律，按其本身特性不同，通过生物膜转运方式不同可分为一级速率及零级速率两种速率过程。

(一) 一级速率 药物在单位时间内以恒定的百分率转运或转化称一级速率过程。这些药物主要是按简单扩散过程转运，其速率决定于生物膜的通透性和膜两侧的药物浓度差，浓差越大，转运速率越快。转运速率可用下式表示：

$$\frac{dc}{dt} = -KX \quad (1)$$

K为一级速率常数，每种药物均有其特定的K值，单位为时间的倒数（即 h^{-1} ，小时 $^{-1}$ ），该式反映体内药量X衰减的特征。

将(1)式积分、移项可得表示t时间的药量(Xt)与初始药量(x_0)的关系式：

$$X_t = x_0 e^{-kt} \quad (2)$$

(二) 零级速率 药物在任何时间均以恒定的速率转运或转化，与体内药物浓度无关，称零级速率过程。这些药物均是借助载体或酶完成主动转运和易化扩散，故有饱和现象。当药物浓度超过酶和载体数量，单位时间内消除的药量是个定值，转运速率只决定于转运载体或酶的浓度。转运速率可用下式表示：

$$\frac{dc}{dt} = -K' \quad (3)$$

K'为零级消除速率常数，其值为药物消除的最大值。

三、生物利用度 (Bioavailability F)

是指药物制剂吸收入全身血液循环的速度和程度。在多剂量连续给药时，其吸收总量常比吸收速度更为重要；但在单剂量给药即能奏效的药物，则吸收速度比吸收量更为重要。如平喘、镇痛药，要求迅速发挥疗效，迅即达到平喘、镇痛的功效，一般常用气雾吸入或注射给药。

$$F = \frac{AUC_{\text{口服}}}{AUC_{\text{静注}}} = \frac{\text{吸收药量}}{\text{给药剂量}} \quad (4)$$

AUC为药时曲线下面积，可用梯形法、积分法等方法

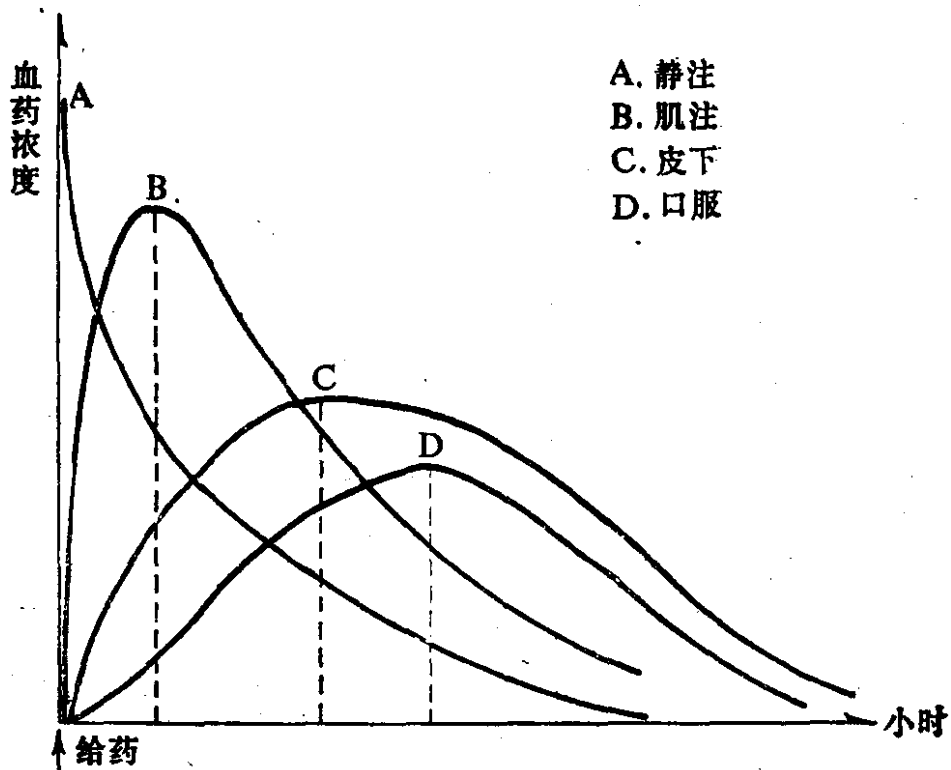


图 1-3 同一药物不同给药途径给药的药时曲线

给予估算 F 值。梯形法估算公式如下：

$$AUC = \sum_{i=1}^n \frac{(C_{i-1} + C_i)}{2} (t_i - t_{i-1}) \quad (5)$$

F 值是评价药物制剂质量的重要指标，也是选择给药途径的重要依据。

四、表观分布容积 (Apparent Volume of distribution V_d)

药物进入人体后并非以同一浓度分布于各组织中。在药动学计算中，假设药物均匀地分布于全身各组织和体液中，且浓度与血液中相同，分布容积是血药浓度与体内药量的一个比值，意指体内药物按血浆中同样浓度分布所需的体液总

容积。

$$V_d = \frac{X}{C} \quad (6)$$

单位通常为L或L/kg

按此公式可以①依 V_d 值描述药物在体液和组织中分布情况：一般酸性有机药物或脂溶性小的药物，或与血浆蛋白结合率高的药物，不易进入组织，其 V_d 值小约为0.15~3L/kg，主要分布在血液和血流丰富的组织器官中；而碱性有机药物，易被组织摄取，血中浓度则低而 V_d 值常超过体液总量（正常人按60kg体重计，体液总量为36L或0.6L/kg），表明药物与某些组织有亲和力，有大量贮存。 V_d 值大的药物，一般排泄较慢，潜在毒性大。②可依测得的血药浓度计算体内药物总量或求算达到某血药浓度时所需药物的首次负荷量，可按公式(6)的换算式： $x = V_d \times C$ 求算。③依药物 V_d 值调整剂量。不同患者使用同一剂量后，因 V_d 值不同则血药浓度各异，将影响疗效。一般认为分布容积与体表面积成正比（在肝、肾功能正常时），为此计算小儿药量或抗癌药用量时，采用按体表面积换算较按体重计更准确。④用以估算血容量及体液量。利用某些药物或化合物的特定分布性能，检测各自的血药浓度，求算出 V_d 值，由此估算机体的血容量或体液量。如依文氏蓝主要分布在血液中，则测得的 V_d 值即为机体血容量值；又如安替匹林分布于体液中，其分布值应是体重的60%，则依测得的 V_d ，可推测体内水份处于潴留还是脱水状态。

五、稳态血药浓度 (Steady-state plasma concentration C_{ss})

单次给药后血药浓度所能达到的最大值为峰浓度 (C_{max})。而临床上大都是多次给药, 以达到治疗血药浓度水平, 为使其维持较长一段时间, 希望按一定的时间间隔“ τ ”, 多次给以相同药量 X_0 , 使血药浓度逐次叠加, 最终达到一个稳态的血药水平, 称为稳态浓度 (C_{ss}) 或称坪值。

单次给药到达峰浓度所需时间为:

$$t_{max} = \frac{2.303}{K_a - K} \lg \frac{K_a}{K} \quad (7)$$

K_a 为吸收速率常数, K 为消除速率常数,

单次给药其峰浓度为:

$$C_{max} = \frac{FX_0}{V_d} e^{-kt_{max}} \quad (8)$$

FX_0 为药物总吸收量。

多次给药稳态血药浓度最大值 ($C_{ss})_{max}$ 及最小值 ($C_{ss})_{min}$ 分别为:

$$(C_{ss})_{max} = \frac{X_0}{V_d} \left(\frac{1}{1 - e^{-k\tau}} \right) \quad (9)$$

$$(C_{ss})_{min} = \frac{X_0}{V_d} \left(\frac{1}{1 - e^{-k\tau}} \right) e^{-k\tau} \quad (10)$$

τ 为多次给药的时间间隔。

稳态时的平均血药浓度为:

$$(\bar{C}_{ss}) = \frac{X_0}{V_d k \tau} \quad (\text{静注}) \quad (11)$$

$$(\bar{C}_{ss}) = \frac{FX_0}{V_d k \tau} \quad (\text{口服}) \quad (12)$$

\bar{C}_{SS} 与 $(C_{SS})_{max}$ 和 $(C_{SS})_{min}$ 的关系式为:

$$\bar{C}_{SS} = \frac{(C_{SS})_{max} - (C_{SS})_{min}}{\ln\left\{\frac{(C_{SS})_{max}}{(C_{SS})_{min}}\right\}} \quad (13)$$

由此可推算出 τ 及 X_0 为:

$$\tau = \frac{\ln\left\{\frac{(C_{SS})_{max}}{(C_{SS})_{min}}\right\}}{K} \quad (14)$$

$$X_0 = Vd\left\{(C_{SS})_{max} - (C_{SS})_{min}\right\} \quad (15)$$

因多次给药,常需经 4~6 个 $t_{1/2}$ 的时间间隔 τ 方能达到稳态治疗浓度,不易满足临床治疗需求。所以,临床常采用首剂给予**负荷剂量** (X_0^*) 的方法,使血药浓度迅即达到 C_{SS} , x_0^* 为:

$$X_0^* = X_0 \frac{1}{1 - e^{-k\tau}} \quad (16)$$

也有依公式 (6) 变换为:

$$X_0^* = Vd \cdot C_{SS} \quad (17)$$

静脉滴注时的稳态血药浓度
恒速滴注给药

当静滴输入速率恒定时属零级过程,而药物从体内消除为一级过程时,血药浓度随时间变化的公式为:

$$C = \frac{K_0}{Vdk} (1 - e^{-kt}) \quad (18)$$

K_0 为滴注速率,用 mg/h 表示单位时间输注的药量, t 为输注时间, K 为消除速率常数。

当滴注时间 t 充分大时, e^{-kt} 趋于零,上式 C 可视为 C_{SS} 则:

$$C_{SS} = \frac{K_0}{VdK} \quad (19)$$

故恒速静滴时 C_{ss} 与滴注速率成正比。

两种不同速率滴注给药

静注负荷剂量，虽可瞬时使血药浓度达峰值，但常大于所需 C_{ss} 水平而有导致中毒可能，宜改用先快速滴注一段时间达到 C_{ss} ，然后慢速滴注维持之。

慢速滴注速率可看作恒速滴注速率 K_0 ，故采用公式(19)换算为：

$$K_0 = C_{ss} V_d K \quad (20)$$

而快速滴注速率 K_0' 为：

$$K_0' = \frac{K_0}{1 - e^{-kt}} \quad (21)$$

t 为快速滴注时间。

六、半衰期 (Half-life time $t_{1/2}$)

通常指药物消除半衰期，即血药浓度下降一半所需时间，称血浆半衰期。按一级速率消除的药物，血浆半衰期为：

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{K} \quad (22)$$

$t_{1/2}$ 与消除速率常数 K 成反比，而二室模型药物的 $t_{1/2}$ 常是与 β 相的 K 成反比，但符合二室模型的药物，通过肌注，口服等血管外途径给药时，因药物吸收所需时间足以使中央室与周边室的分布趋于平衡，故常可按一室模型计算有关参数，而一般仍常套用上述式计算 $t_{1/2}$ 值。

生物半衰期是指药效下降一半所需时间。大多数药物两种半衰期相近，但杀菌性抗生素（如 β -内酰胺类、氨基甙类、利福平、异烟肼等）、糖皮质激素、 β -受体阻断剂、卡托普尔，扑痫酮等则生物半衰期远远大于其血浆半衰期，给

药需依生物半衰期调整给药间隔。如 PG 的血浆半衰期仅 0.7h，而临床参照其生物效应采用一日两次，既达满意疗效又减少过多肌注的痛苦。

药物的消除半衰期在调整用药剂量和用药时间间隔方面有重要指导意义。

七、总清除率 (Clearance Cl)

是体内药物消除的另一种表示法，指单位时间内有多少 ml 血中所含的药物被机体清除，以 ml/min 为单位，计算式为：

$$Cl = K \cdot V_d \quad (23)$$

一般认为 Cl 较 $t_{1/2}$ 更好地表示药物从体内清除的情况。依据维持量 (X') 应为一个给药间隔时间 (τ) 的药物消除量，则多次静注或口服等给药法为维持 \bar{C}_{ss} ，必须给以维持量，分别为：

$$X' = \bar{C}_{ss} \cdot V_d \cdot K \cdot \tau \quad (\text{静注}) \quad (24)$$

$$X' = \frac{\bar{C}_{ss} \cdot V_d \cdot K \cdot \tau}{F} \quad (\text{口服}) \quad (25)$$

总清除率包括肾清除率 (Cl_r) 和肾外清除率 (Cl_{nr})，为：

$$Cl = Cl_r + Cl_{nr} \quad (26)$$

$$Cl_r = \frac{U \cdot V_u}{C} \quad (27)$$

其中 U 为尿药浓度， V_u 为单位时间的尿量，C 为血药浓度。

在肾功能减退时，主经肾排泄的药物消除能力减退， $t_{1/2}$ 延长。此时必须调整给药方案，主要是改变给药间隔时间或维