

急症药物治疗学

王今达 方 桢 李振有 主编

天津科技翻译出版公司

1110
7/2124/07

急症药物治疗学

主编 王今达 方 桢 李振有

天津科技翻译出版公司



A0291672

急症药物治疗学

主编 王今达 方 桢 李振有

责任编辑 朱金华

* * *

天津科技翻译出版公司

(邮政编码 300192)

南开大学印刷厂印刷

全国新华书店经销

* * *

开本:787×1092 1/16 印张:51.5 字数:1246 千字

1998年7月第1版 1998年7月第1次印刷

印数:3000册

ISBN 7-5433-1042-2

R·272 定价 79.00元

《急症药物治疗学》编写委员会

主 编:王今达 方 桢 李振有

主 审:高天元 林 昆

副主编:金鸿宾 任新生 马章茹 闫素英
陈乃生 国秉章 章文藩 王士泳

编 委:(以姓氏笔画为序)

王惠中	王 燕	田惠敏	刘凌凤	李慎果
吴寿峙	何金森	张 辉	陈孝婉	陈淑英
屈大展	雪 林			

作 者:(以姓氏笔画为序)

马章茹	马慧文	王今达	王惠中	王士泳	王月萍
王 东	方 桢	方 晖	孔 龙	田惠敏	任新生
任万英	闫素英	刘凌凤	刘洪琪	刘海飞	吴寿峙
李慎果	李振有	李健民	李慧敏	李景华	李 平
李 津	何金森	杨 强	杨 涛	杨莲凤	张嘉珍
张树人	张庆梅	陈乃生	陈孝婉	陈淑英	宋继育
林 昆	郑宝忠	金鸿宾	屈大展	国秉章	姚福秀
姚吕盘	贾 键	贾允英	高天元	徐晓雷	夏传祺
夏 群	浦 奎	章尊东	雪 林	蔡 丽	

序

随着经济发展,生活节奏加快,各种急症也随之增多。最近的统计资料表明,我国医院急诊科就诊的各类病人,约占门诊病人总数的20%。从坚持为病人服务的基点出发,应在短时间内给病人做出快速的诊治,尽快地恢复病人健康。因此,要求医师既要有高效率、高质量、正确诊断疾病的能力,又能快速、准确使用药物,这是一个必须解决的重要问题。目前,急诊医学水平日新月异,有关药物也不断更新。这本书总结了国内外急诊诊治最新进展,并且尽可能多地收录了新药,以提高急诊科及其它临床科室医师合理用药的水平。这是一本值得推荐的、具有实用价值的工具书。

张文康

1998年7月

前 言

急诊条件下,选择用药及时、准确与否,关系到病人的生命安危。在确立诊断之后,应该选用哪些药物?药物的起效时间、持续时间和半衰期如何?治疗作用与毒副作用孰轻孰重?这些药物之间相互作用怎样?对孕妇、授乳妇女、婴幼儿以及老年人这些特殊人群和心、肺、肝、肾功能障碍病人有何特殊影响?这些问题均需在用药之前予以慎重考虑。在国外考察期间,曾看到一本能够帮助急诊医师快速解决这些问题、拿来可用的书籍,在发达国家是非常实用的。但在国内条件下,尤其是在基层医疗单位,书中不少技术要求难以实现。有鉴于此,我们认为,应该有一本适合我国国情,便于我们急诊医师使用的书。这就是我们编写《急症药物治疗学》的初衷所在。

《急症药物治疗学》分为3篇48章,包罗了内科的心血管、呼吸、消化、泌尿、神经、血液、代谢与内分泌等系统,外科的脊柱损伤、关节及软组织损伤、挤压综合征、烧伤、创伤性休克以及五官科、妇产科等多科急症140余种,着重叙述其诊断要点,治疗原则与用药选择,并介绍与之密切关联的药物500多种。本书的特点是:症药结合,突出实用;内容先进,信息全面;形式新颖,层次清楚,使读者查找方便,一目了然,拿来即用。在各章中突出静脉给药等非肠道途径的药物,体现急诊用药起效快速的特点;对各药药理学、药效学、药代动力学、适应证、禁忌证、用药方法、毒副作用、药物相互作用等既全面介绍,又简明扼要,节省急诊医师的看书时间;特别关注婴幼儿、孕妇、授乳妇女和老年人等特殊人群以及心、肺、肝、肾功能不全的特殊病人用药问题。本书适用于各级医院急诊科一线医护人员,也可作为各临床科室相应人员的参考书。

为与国际学术交流接轨,本书根据国际医学期刊编辑委员会(International Committee of Medical Journal Editors)制定的《生物医学期刊投稿的统一要求》,对一些专业术语作了部分修改(括号内字为过去所用),如:适应证(症)、禁忌证(症)、水(浮)肿、剖宫(腹)产、围生(产)期、梗死(塞)、机制(理)等,但对于一些沿用多年的术语,为照顾读者的习惯,则除起用新名称外,同时保留了原名称(标在新名称之后的括号内),如:左房室瓣(二尖瓣)、右房室瓣(三尖瓣)、凝血因子I(纤维蛋白原)等。

《急症药物治疗学》的出版,得益于京津有关领导的热情关心与扶持,得益于中国中西医结合学会急救医学会和中华医学会急诊医学学会有关专家的大力支持,得益于急救界不少专家、教授及同仁的鼎力相助,得益于天津科技翻译出版公司周兆佳、万家桢主任及朱金华副编审的辛苦劳作。还应特别提到的是张树人、夏传祺主任为本书的审校、定稿做了大量细致、艰苦的工作,蔡丽医师在本书编写中的组织、联络等方面付出了很多汗水。在此,一并谨致谢忱。

由于本书作者来自不同单位、学科,学术观点自然不尽相同,文笔风格也各有特色。有些药物可能重复出现于不同章节,但因各科对该药用途、用法、用量有异,故予以保留。纰漏在所难免,诚望同仁不吝赐教,匡正谬误。

编 者

1998年7月

目 录

第一篇 基础篇

第一章 临床药理学基础..... 2	第四章 儿童用药特点 29
第一节 药代动力学..... 2	第一节 儿童各期生理特点与用药 ... 29
第二节 药效动力学..... 8	第二节 儿童用药药代动力学 30
第三节 调整用药 13	第三节 儿科药物的给药途径 34
第二章 给药途径 14	第四节 小儿药物剂量的计算 35
第一节 非胃肠道给药 14	第五章 老年人用药特点 37
第二节 经胃肠道给药 16	第一节 老年人药代动力学特点 37
第三章 妊娠与哺乳期用药特点 19	第二节 老年病人的药物反应特点 ... 38
第一节 妊娠期用药 19	第三节 老年病人急症用药的注意事项 39
第二节 哺乳期用药特点 27	

第二篇 各系统急症药物治疗篇

第六章 急性心肌梗死用药 44	第二节 急进型高血压..... 110
第七章 心功能障碍用药 54	第三节 高血压危象..... 113
第一节 心源性休克 54	第四节 高血压脑病..... 115
第二节 心力衰竭的临床表现及诊断 要点 55	第五节 高血压所致急性左心衰竭 115
第三节 各类心力衰竭的诊断与治疗 56	第六节 急性主动脉夹层动脉瘤..... 117
第四节 本章用药 62	第七节 高血压所致急性冠状动脉缺 血..... 118
第八章 抗心绞痛药 80	第八节 本章用药..... 119
第一节 心绞痛的诊断 80	第十章 抗心律失常药..... 146
第二节 心绞痛的治疗措施 82	第一节 心房颤动(房颤)..... 146
第三节 各型心绞痛的用药选择 84	第二节 预激综合征合并房颤..... 147
第四节 本章用药 85	第三节 折返性心动过速..... 148
第九章 抗高血压药..... 108	第四节 室性心动过速(室速)..... 149
第一节 高血压的类型、分期及治疗 用药..... 108	第五节 本章用药..... 151
	第十一章 复苏用药..... 168

第一节	心肺脑复苏术·····	169	第二十一章	血液系统急症用药·····	298
第二节	本章用药·····	172	第一节	原发性血小板减少性紫癜	298
第十二章	抗哮喘药·····	180	第二节	血友病·····	300
第一节	哮喘的诊断与治疗·····	180	第三节	急性粒细胞缺乏症·····	301
第二节	本章用药·····	182	第四节	急性再生障碍性贫血·····	303
第十三章	重症肺炎用药·····	196	第五节	本章用药·····	305
第一节	重症肺炎的诊断与治疗·····	196	第二十二章	急性肾小球肾炎和肾盂肾	
第二节	本章用药·····	200	炎用药·····	315	
第十四章	咯血用药·····	204	第一节	急性肾小球肾炎·····	315
第一节	咯血的诊断与治疗·····	204	第二节	肾盂肾炎·····	317
第二节	本章用药·····	206	第三节	本章用药·····	319
第十五章	急性呼吸窘迫综合征用药		第二十三章	急性肾功能衰竭用药·····	323
第一节	急性呼吸窘迫综合征的诊断	212	第一节	急性肾功能衰竭的诊断与治	
第二节	本章用药·····	214	疗·····	323	
第十六章	急性上消化道出血用药		第二节	本章用药·····	326
第一节	上消化道出血的诊断与治疗	221	第二十四章	急性糖代谢异常和低血糖	
第二节	消化性溃疡出血·····	225	症用药·····	330	
第三节	肝硬化食管或胃底静脉曲张		第一节	糖尿病酮症酸中毒·····	330
第四节	本章用药·····	229	第二节	高渗性非酮症糖尿病昏迷·····	332
第十七章	肝性脑病用药·····	249	第三节	低血糖症·····	333
第一节	肝性脑病的诊断与治疗·····	249	第四节	本章用药·····	334
第二节	本章用药·····	251	第二十五章	甲状腺危象用药·····	339
第十八章	溃疡病急症用药·····	258	第一节	甲状腺功能亢进危象·····	339
第一节	溃疡病急症的诊断与治疗	258	第二节	甲状腺功能减退危象·····	340
第二节	本章用药·····	263	第三节	本章用药·····	341
第十九章	急性腹泻用药·····	276	第二十六章	肾上腺危象用药·····	345
第一节	急性腹泻的诊断与治疗·····	276	第一节	肾上腺危象的诊断与治疗	345
第二节	本章用药·····	280	第二节	本章用药·····	346
第二十章	急性弥散性血管内凝血用药		第二十七章	头面部疼痛用药·····	350
第一节	急性弥散性血管内凝血的诊	292	第一节	偏头痛·····	350
第二节	本章用药·····	294	第二节	三叉神经痛·····	353
			第三节	本章用药·····	355
			第二十八章	昏迷用药·····	360
			第一节	意识障碍·····	360
			第二节	癫痫持续状态·····	363
			第三节	本章用药·····	366

第二十九章 脑卒中用药	376	第一节 急性闭角型青光眼.....	493
第一节 脑出血.....	376	第二节 视网膜中央动脉阻塞.....	494
第二节 蛛网膜下腔出血.....	378	第三节 眼紫外光损伤(电光性眼炎)	495
第三节 短暂性脑缺血发作.....	380	第四节 酸碱化学伤.....	495
第四节 急性脑梗死.....	383	第五节 眶蜂窝织炎和脓肿.....	497
第五节 本章用药.....	386	第六节 本章用药.....	498
第三十章 震颤麻痹与肌无力危象用药	395	第三十六章 耳鼻喉科急症用药	511
第一节 震颤麻痹.....	395	第一节 急性咽炎.....	511
第二节 重症肌无力危象.....	397	第二节 急性扁桃体炎.....	512
第三节 本章用药.....	399	第三节 急性化脓性鼻窦炎.....	512
第三十一章 骨、关节、软组织损伤用药	406	第四节 急性喉炎.....	513
第一节 骨、关节、软组织损伤的诊断 与治疗.....	406	第五节 急性会厌炎.....	513
第二节 本章用药.....	408	第六节 急性化脓性中耳炎.....	513
第三十二章 脊柱损伤用药	437	第七节 突发性耳聋.....	515
第一节 脊柱损伤的诊断与治疗.....	437	第八节 梅尼埃病.....	515
第二节 本章用药.....	438	第九节 本章用药.....	516
第三十三章 创伤并发症用药	445	第三十七章 口腔科急症用药	526
第一节 脂肪栓塞综合征.....	445	第一节 急性牙髓炎.....	526
第二节 创伤后呼吸窘迫综合征.....	447	第二节 急性化脓性根尖周炎.....	526
第三节 弥散性血管内凝血.....	448	第三节 急性智齿冠周炎.....	527
第四节 急性肾功能衰竭.....	450	第四节 颌面部间隙感染.....	528
第五节 多系统功能衰竭.....	451	第五节 急性坏死性龈口炎.....	529
第六节 挤压综合征与筋膜间隙综合 征.....	452	第六节 急性渗出性红斑.....	530
第七节 创伤性休克.....	453	第七节 颜面部血管神经性水肿.....	531
第八节 破伤风.....	455	第八节 急性疱疹性口炎.....	531
第九节 气性坏疽.....	456	第九节 急性伪膜性白色念珠菌病	532
第十节 本章用药.....	457	第十节 口腔颌面部出血.....	533
第三十四章 妇产科急症用药	464	第十一节 本章用药.....	534
第一节 妇产科急腹症.....	464	第三十八章 精神科急症用药	542
第二节 阴道出血.....	467	第一节 精神分裂症.....	542
第三节 重度妊娠高血压综合征.....	469	第二节 情感性精神障碍.....	544
第四节 本章用药.....	472	第三节 神经症.....	546
第三十五章 眼科急症用药	493	第四节 精神科药源性急症.....	549
		第五节 精神药物急性中毒.....	551
		第六节 本章用药.....	554

第三篇 其它急症用药

第三十九章 液体、电解质及酸碱平衡药 574	第二节 抗凝血药 713
第一节 容量障碍..... 574	第三节 溶栓药 715
第二节 渗透压障碍..... 576	第四节 溶栓治疗 716
第三节 钾代谢紊乱..... 577	第四十五章 抗过敏药 721
第四节 钙代谢紊乱..... 578	第一节 过敏性休克..... 722
第五节 镁代谢紊乱..... 579	第二节 血清病..... 723
第六节 酸碱平衡紊乱..... 580	第三节 药疹..... 725
第七节 本章用药..... 582	第四节 荨麻疹..... 726
第四十章 血浆与容量扩充药 592	第五节 过敏性紫癜..... 727
第一节 失血性休克..... 593	第六节 过敏性鼻炎..... 728
第二节 贫血..... 596	第七节 本章用药..... 729
第三节 本章用药..... 598	第四十六章 输血反应急救用药 753
第四十一章 解热镇痛药 608	第一节 发热反应..... 753
第一节 解热镇痛药的作用原理..... 608	第二节 过敏反应..... 754
第二节 急性高热的病因及用药原则..... 609	第三节 溶血反应..... 755
第三节 本章用药..... 610	第四节 输血后循环负荷过重..... 756
第四十二章 抗菌药 617	第五节 本章用药..... 757
第一节 抗菌疗法的基本原则..... 617	第四十七章 急性中毒急救用药 761
第二节 脓毒症..... 620	第一节 中毒的诊断与治疗..... 762
第三节 细菌性脑膜炎..... 623	第二节 有机磷中毒..... 766
第四节 抗细菌药..... 625	第三节 亚硝酸盐中毒..... 769
第五节 抗真菌药..... 690	第四节 本章用药..... 770
第四十三章 止血药 699	第四十八章 急救中成药 777
第一节 出血的诊断与治疗..... 700	第一节 中风..... 777
第二节 本章用药..... 701	第二节 心血管病..... 783
第四十四章 抗血栓药 712	第三节 伤寒病及温病..... 787
第一节 血小板抑制药..... 712	第四节 胃肠病..... 794
	第五节 急症外用中成药..... 797

第一篇

基 础 篇

第一章 临床药理学基础

医生在临床实践中可能遇到各种各样的急症,最常用手段是药物治疗。在紧急情况下,医生能根据病人的具体情况,迅速选择适当的药物、剂量、剂型和给药途径,对抢救急症病人是极为重要的。因此,了解药物性能及在体内的过程等一系列药理知识,是做好急症工作的基础。

临床药理学基础,主要包括:药代动力学和药效动力学,本章将予重点讨论。此外,还将在各章概括介绍药物治疗学和药物毒理学。

第一节 药代动力学

药代动力学是以数学方法定量性研究药物在体内释放、吸收、分布、代谢和排泄过程的一门学科。药物在体内释放、吸收、分布和排泄的过程称为转运;而药物在体内的代谢过程称为转化,其动态变化过程见图 1-1。

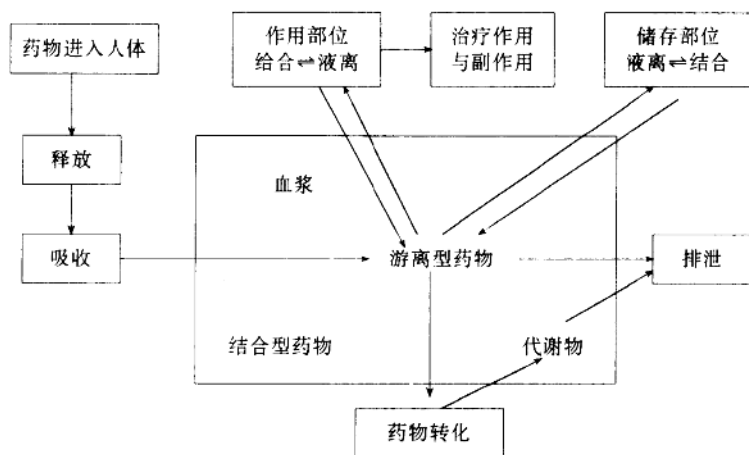


图1-1 药物的体内转运与代谢过程

一、释放与吸收

释放是指一定剂型(片剂,胶囊剂)的药物口服后,在胃肠道内发生崩解,以活性药物形式释放出来。药物一旦从剂型中释放出来并溶解于胃肠液中即可被吸收。而液体性药物则是在注射后直接被组织吸收。

吸收是指药物从给药部位转运到血循环的过程。肌肉注射、皮下注射、透皮给药、口服或直肠给药都必须先经吸收才能进入血循环。静脉或动脉给药则无需吸收过程而直接进入血循环。药物的吸收受很多因素的影响。

(一)药物剂型 胶体制剂比混悬液吸收慢,混悬液又比晶体液吸收慢。固体剂型在胃肠道内崩解速度不同,从而影响药物的吸收速度和程度,最终影响血浆药物浓度。为了达到预期药物治疗效果,就必须达到一个有效血药浓度。在这种情况下常希望使用一种可被快速吸收的剂型。剂型的改变亦可带来一些益处,如近年发展的缓释剂型。

(二)药物的溶解度和溶解速度 一般地说,药物溶解度越高被吸收的越多;溶解速度越快,吸收入血循环的时间越短。溶解度和溶解速度受药物本身的酸碱性和胃肠道 pH 值的影响。弱酸性药物如水杨酸,在酸性胃液中吸收良好;弱碱性药物如麻黄碱,在酸性胃液中很少被吸收。小肠内基本为碱性环境,弱酸或弱碱性药物均在小肠内崩解、溶解及吸收。

(三)胃肠蠕动状态 胃肠蠕动速度与口服药的吸收有直接关系。小肠是口服药吸收的主要部位。当胃排空缓慢时,药物进入小肠时间延迟,药物吸收速度减慢。同样,在肠道炎症时,肠蠕动速度加快,药物在肠腔内停留时间缩短,加之粘膜水肿、瘀血,药物吸收相应减少。相反,当胃排空加快时,药物在小肠内吸收时间提前,药物吸收速度加快,药物显效时间出现较早。

(四)药物浓度 吸收部位药物浓度高时,药物吸收速度加快;药物浓度低或被胃内食物溶解稀释后,吸收速度减慢。

(五)其它因素 包括给药部位血流量(肺泡吸收最快,皮肤最慢)、吸收部位的表面积、胃肠道病理状态、药物的相互作用、食物的影响、肠内细菌对药物的代谢、肠壁和肝脏对药物的首过代谢等。

一般说来,药物吸收程度的改变比药物吸收速度的快慢更具有临床意义。因为前者可引起药物总量的改变,即浓度—时间曲线下面积(AUC)的改变。

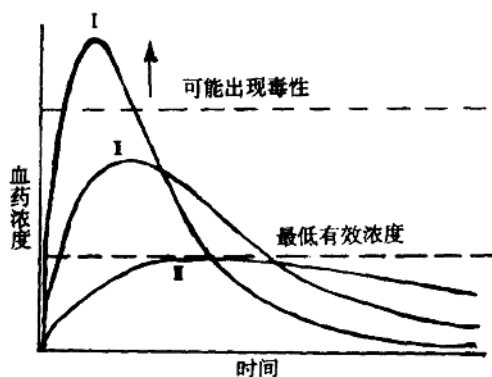
二、生物利用度

生物利用度是指药物进入靶器官的速率和被靶器官利用的量。但由于测定靶器官药物浓度很困难,故一般认为生物利用度是指药物进入体循环的速率及药量比例。生物利用度的速率,反映了给药后血药浓度峰值出现的时间及幅度。这主要取决于药物的剂量,如固体剂型的溶出速率(崩解及释放)。进入体循环的药量,通常以血药浓度—时间曲线下面积计算。血管内给药时,药物全部进入体循环,故生物利用度为 100%;口服给药的生物利用度为口服与血管内注射 AUC 的比值。计算公式为: $F = AUC_{\text{口服}} / AUC_{\text{血管内注射}}$,F 为生物利用度。如普萘洛尔,只有 30%口服药进入体循环, $F = 0.3$ 。除血管内给药外,其它给药途径的生物利用度均低于 100% ($F < 1$)。这是由于许多因素均可影响生物利用度,如药物从剂型中释放、胃粘膜的吸收和肝脏首过效应、药物的溶解度、胃内 pH 值、胃排空时间、肠蠕动、疾病状态及药物相互作用等。

同一剂量而不同剂型的药物,其生物利用度以进入体循环的药量(以 AUC 表示)来比较,如二者 AUC 相同尚需考虑生物利用度速率。生物利用度速率可显著地影响药物的药效。图 1-2 显示:口服三种制剂,剂量相同,血药浓度—时间曲线下面积相同,但血药浓度峰值(生物利用度速率)却迥异。制剂 I 的速率太大,峰值超过治疗窗上限,可能出现中毒反应;制剂 II 速率太小,峰值低平,出现时间亦晚,整个血药浓度都落在有效血药浓度下限以下,故不能发挥药效;而制剂 III 速率适宜,峰值出现时间及幅度,恰好在有效血药浓度上下限之间,既不会出现毒性反应又可发挥药效。

三、肝脏首次通过代谢

肝脏首次通过代谢(首过代谢,首过效应)是指药物在进入血循环之前,在肝脏发生的生物



口服3种制剂,剂量相同,而其生物利用度速率不同,因此,血药浓度—时间曲线迥异。
制剂I的速率太大,制剂II适中,而制剂III的速率太小。

图1-2

转化。药物口服吸收后,依次通过肠壁、门静脉及肝脏而后到达体循环。位于肠壁及肝脏内的一些酶使药物降解,从而减少了进入体循环的药量。在消化道中,只有口腔颊粘膜及直肠下部粘膜的静脉回流可绕过肝脏直接进入体循环,故其生物利用度亦高。如消心痛、硝酸甘油、心痛定、阿托品等,含服给药比口服给药吸收快,显效早,效果明显。

肝脏首过代谢可用下述公式表示:

$$f = \text{被吸收部分} \times (1 - E)$$

f 为生物利用部分;被吸收部分指口服药被吸收的剂量; E 为肝脏提取率即被肝脏代谢掉的部分; $1 - E$ 表示未被肝脏代谢的部分。例如,药物口服后 90% 剂量被吸收,其中 20% 在首过代谢中被清除,则其生物利用部分为 72%。这意味着给药剂量的 72% 到达体循环。

四、药物的分布与分布容积

药物吸收入血后即与血浆混合,然后由血浆分布到各组织器官和体液中。血浆和药物快速平衡组织称为中央室;周围组织和药物较慢平衡组织称为周边室,药物自中央室向周边室移动称为分布。分布容积是体内药物总量(D)按血药浓度($C_{\max}$)溶解时所需的体液总容积(单位:

$$\text{L/kg}), \text{即 } V_d = \frac{D}{C_{\max}}.$$

该公式可用于计算病人治疗的起始药物剂量。例如,已知庆大霉素的人群平均 V_d 为 0.22L/kg,病人体重为 80kg,预期达到血药浓度峰值为 8mg/L,该病人的负荷剂量即为 140.8mg。但这一公式仅用于静脉单次给药,而且病人不存在改变 V_d 的病理情况。该公式可改换成含生物利用速率的公式: $C_{\max} = f \times \frac{D}{V_d}$,用来估计口服给药的血药浓度。

影响药物分布的因素如下述。

(一) 药物与血浆蛋白结合 药物吸收进入体内后,药物分子与靶器官的一定受体或作用点相互作用产生药理效应。只有游离型药物才具有生物活性,才能发挥药效作用。而与血浆蛋白结合的复合体因分子变大不易透过细胞膜进入细胞内故难以发挥药效。因此,药物与血浆蛋白的结合能影响药物的分布与作用强度,药物与血浆蛋白结合越多则游离型越少,其扩散浓度

梯度亦越低,转运速度慢,显效低而迟,排泄亦相应延缓。例如,毒毛旋花子甙K与蛋白结合较少,游离于血浆中较多,因而显效快,排泄亦快;洋地黄毒甙与血浆蛋白结合较多,游离型较少,故具有显效慢、排泄慢、作用时间长的特点。然而血浆蛋白结合对药物分布的影响又可因不同药物的组织结合量高低、解离速度及分布时相(初期或稳态期)而有不同。例如,一些长效磺胺药,其血浆蛋白结合率很高,但其复合型与游离型在血液中迅速交替替换,处在较快动态平衡。此时药物-蛋白复合体是游离型药的良好贮存库与备用形式,不断补充着后者被消耗或清除的药量。在此情况下,高蛋白结合率不仅不使药效减弱,反而使之延长。两种药物合用时,有可能发生相互竞争血浆蛋白结合部位,结合力强的药物取代结合力弱的药物,使被取代的药物呈游离状态的量增多,从而导致其作用增强。

(二)体内屏障对药物分布的影响 体内屏障包括血脑屏障、胎盘屏障、血房水屏障、皮肤屏障等均可阻止某些药物透入,影响药物在组织的分布。一般地说,脂溶性、小分子药物较水溶性、大分子药物易于通过这些屏障。例如,脂溶性的巴比妥类药物易通过胎盘屏障进入胎体,使胎儿发生中毒或畸形;而水溶性、大分子的右旋糖酐则不易通过胎盘屏障。

(三)药物与组织的亲和力 亲和力是指细胞膜对药物的转运、药物在组织中的溶解度以及药物与组织之间的化学结合等综合作用。不同组织对药物有不同亲和力。例如,四环素能与新形成的骨络合而产生四环素-钙正磷酸盐络合物,使其生物半衰期延长到几个月,导致骨生长抑制和牙齿变色、畸形。

(四)其它因素 局部血液供应、血液pH值、药物的理化性质及透过细胞膜的能力均可影响药物的分布。

五、药物消除

药物通过代谢、储存和排泄三种机制从体内消除。代谢的主要场所是肝脏,有些组织也存在药物代谢酶。在肝脏经生物转化形成的代谢物常经肾脏排泄。药物在脂库、网状内皮系统及骨骼中的沉积与储存分别对脂溶性制剂、胶体物质及重金属的消除起着有意义的作用。大多数药物从肾、胆道、肠道及肺排泄,而肾脏是药物排泄的主要途径。

药物消除常以消除速率常数(K_e)、半衰期($T_{1/2}$)或消除率等术语来描述。消除速率常数 K_e 表示任何时间内瞬时消除速率,它等于在一定时间内被消除药物的分数,通常以 h^{-1} 为单位。例如,如果药物 K_e 值为 $0.15h^{-1}$,则1小时内体内药量的15%被消除。

半衰期($T_{1/2}$)亦可用于描述药物清除。半衰期是指血清药物浓度减少一半所需的时间。

六、清除率(Clearance, Cl)

清除率是单位时间内血浆(或血液)中药物被清除的表现容积。是分布容积与消除速率常数的乘积,可用公式 $Cl = V_d K_e$ 表示,单位为容量/时间(ml/min)。

总体清除率是指各部分清除率数值之和。大多数药物通过肝脏生物转化和(或)被肾脏以原形药形式排泄清除,因而药物的总体清除率 Cl 等于肝清除率 Cl_H 和肾清除率 Cl_R 之和, $Cl = Cl_H + Cl_R$ 。对静脉大量注射而言,亦可用以下公式计算清除率: $Cl = \frac{D}{AUC}$ 。式中 D 为给药剂量, AUC 为血药浓度-时间曲线下面积。

(一)肾清除率(Renal clearance, Cl_R) 定义为当药物通过肾脏时,每分钟清除血药量的能力,以血浆容积表示。肾清除率取决于肾小球滤过、肾小管主动分泌和重吸收。其计算公式是:清除率=(滤过清除率+分泌清除率) $\times$ (1-部分重吸收分数)。正常情况下,如果药物只从肾

小管通过而不再重吸收,则肾清除率相当于肾小球滤过率,为 125ml/min,相当于流经肾脏血流量的 20%,即摄取比为 0.2。如果发生药物重吸收,则摄取比小于 0.2,清除率在 1~125ml/min 之间;如果 99% 药物被重吸收,则清除率接近 1ml/min;如果药物可由肾小管迅速主动分泌(如青霉素 G),那么药物分子被迅速清除,清除率为 600~700ml/min,摄取比趋向于 1。

单次静脉注射给药后的肾清除率可用公式 $Cl_R = \frac{A_{ur}}{AUC}$ 表示。式中 A_{ur} 为收集尿样中原形药物总量。静脉给药达稳态血药浓度时,由下式求得药物清除率: $Cl_R = \frac{C_{ur} \cdot Q_{ur}}{C_{mid}}$, 式中 C_{ur} 为所收集尿样中原形药物平均浓度, Q_{ur} 为单位时间尿量, C_{mid} 为收集尿样时间中点时的血药浓度。

肾脏是药物排泄清除的最主要器官。药物可以原形或代谢物形式经肾小球滤过或经肾小管分泌到原尿中,然后被肾小管再吸收或随尿液排出体外。因此,凡能影响肾小球滤过、肾小管分泌与再吸收的因素均可影响药物的清除。

脂溶性药物再吸收多,难从肾脏排出;而水溶性药物再吸收少,易从肾脏排出。尿量增加可降低肾小管细胞两侧的药物浓度梯度,再吸收率相应减少,而排出率得以增加。尿液的酸碱度也可影响药物的排泄。当尿液为碱性时,酸性药物易于解离,再吸收减少,而排泄增多;当尿液呈酸性时,碱性药物易解离,再吸收减少,排泄量增加。在临床上,酸性药物中毒时,可通过给予碱性药物提高尿液 pH 值,增加药物的排泄,从而达到治疗作用。

肾功能是影响药物排泄的重要因素,肾功能减退时,肾小球滤过率下降,血中药物半衰期延长,药物在体内蓄积。老年人和婴儿肾功能较正常成年人为低,因而在使用主要由肾脏排泄的药物时,应酌情减少剂量,以免引起药物中毒。正常人与肾功能不良病人的血浆半衰期见表 1-1。

表 1-1 正常人和肾功能不良病人药物血浆半衰期

药物	血浆半衰期(小时)	
	正常	肾功能不良
青霉素 G	0.5	7~11
先锋霉素 I	1.5	20~23
四环素	8.5	57~108
卡那霉素	3.0	72~96
链霉素	2.5	52~100
多粘菌素 E	1.5~2.7	72~96

(摘自《医用药理学》第 2 版 1987 年)

(二)肝清除率 除高度亲水性物质外,多数药物主要在肝脏发生生物转化而被清除。影响肝清除率的主要因素是肝血流量和肝脏摄取药物的固有能力。肝脏摄取药物的能力受肝脏酶活性、游离药物浓度及肝血流速率的影响。

根据肝脏摄取比的大小可将药物分为二类。第一类摄取比很大($E > 0.8$),包括利多卡因、硝酸甘油、异丙肾上腺素等。肝脏对这类药物有极强的代谢能力,血液中所有药物无论是否与血浆蛋白或血细胞结合,都在通过肝脏时被清除。这类药物的肝清除率主要取决于肝血流量

Q_H 。充血性心力衰竭或心源性休克病人,因肝血流量减少,肝清除率大幅度下降,因而需要根据心衰程度调整给药剂量(如利多卡因)。第二类药物包括地高辛、普鲁卡因胺、甲糖宁、华法林等,肝摄取比非常低($E < 0.2$),属于低度酶活性类。这类药物的肝清除率受酶活性限制,受肝血流量影响很小,提高血中游离药物浓度,增加可供摄取的药物,可提高肝清除率,所以剂量调节应以游离药物浓度为依据。

许多化学物质能引起酶活性的改变;或使其受到诱导而提高酶活性,致一些药物代谢速率加快;或使其抑制降低酶活性,致一些药物代谢速率减慢。可加强这些药物对身体作用的强度和ación。例如,苯巴比妥能诱导肝微粒体葡萄糖醛酸转移酶,促进胆红素与葡萄糖醛酸结合,从而使血浆内胆红素浓度降低,黄疸明显消退。再如,胆碱酯酶能催化乙酰胆碱生成胆碱和乙酸,是维持神经递质正常作用的重要酶类。有机磷可以抑制该酶的活性,使乙酰胆碱堆积,出现一系列中毒症状。

(三)一级动力学和零级动力学 绝大多数药物在体内的摄取(吸收)、扩散渗透(分布)及消除均显示一级动力学或线性动力学过程,即药物的清除率与药物浓度或比例关系: $\frac{dc}{dt} = -KC$ 。式中 C 为药物浓度, K 为一级速率常数, t 为时间,负号表示药物浓度随时间而降低。表现为一级消除动力学的典型药物有全部抗生素、磺胺类、地高辛、利多卡因、普鲁卡因胺及茶碱。

零级动力学或非线性动力学是能力受限清除。一旦药物浓度达到某一水平时,其清除过程变为饱和,药物自体内消除的速率不与药物浓度成比例,单位时间内消除的药量是恒定的: $\frac{dc}{dt} = -K_0$ 。式中 K_0 为零级速率常数。乙醇和苯妥英钠就是按零级动力学进行清除的。

清除能力受限过程也称为剂量依赖动力学或米曼动力学。其清除过程的饱和是由于肝脏酶数量(活力)限制或肾脏生物膜转运载体具有容量限制所致。药物在低浓度时是一级过程,在高浓度时则呈现零级过程。

七、治疗范围与血浆半衰期

(一)治疗范围 药物治疗范围是指最低有效浓度与最低中毒浓度间的药物剂量。在这个范围内应能获得最大的治疗效果和最小的副作用。但是,由于体内过程的个体差异,病人按常规用量给药方案在平衡状态时的血药浓度,有时相差 10 倍以上。即服用同一剂量的某种药物,可因不同个体产生不同的血药浓度,从而出现不同的疗效和毒性反应。因此,进行血药浓度监测和实行用药个体化具有重要意义。

显然,解决了剂量—血药浓度间的个体差异,也就解决了用药中的大部分问题,但最终需要解决的是剂量—药效的问题。在临床上常可以观察到,同一血药浓度的不同病人其治疗作用和毒副作用也不尽相同。这就要求临床医师,不但要依据病人一般情况选择适当剂量,更重要的是要观察病人的治疗反应。因此,在研究药代动力学的同时,也要研究药效学,研究在个体化用药中剂量—浓度—效应的关系。

药物治疗的个体化可受多种因素的影响,如病人的体重、年龄、体表面积、遗传、疾病状态、饮食和药物间的相互作用等,这些因素都会影响药代动力学及治疗作用。瑞典学者在进行高血压治疗药物的研究中发现,开搏通在非洲人高血压治疗的效果尚不及安慰剂(24%),而在欧洲人中则达到中等有效水平(60%)。再如,胃肠道疾病可改变药物的吸收;烧伤、心脏病和肾脏病有改变药物分布的倾向;营养不良可影响蛋白的结合;肝肾疾病可改变药物的清除。