

# 临床药物治疗学

github

<https://github.com/scienceasdf/medical-books>

2019 年 3 月 3 日



# 目录

|                               |          |
|-------------------------------|----------|
| 目录                            | 4        |
| <b>第一部分 总论</b>                | <b>5</b> |
| 第一章 绪论                        | 7        |
| 1.1 概述 . . . . .              | 7        |
| 1.2 临床药学和临床药师 . . . . .       | 10       |
| 第二章 影响药物作用的常见因素               | 13       |
| 2.1 机体因素 . . . . .            | 13       |
| 2.2 药物因素 . . . . .            | 17       |
| 2.3 患者的依从性和用药指导 . . . . .     | 19       |
| 第三章 药品不良反应                    | 23       |
| 3.1 药品不良反应的基本概念 . . . . .     | 23       |
| 3.2 药品不良反应监测方法与报告系统 . . . . . | 27       |
| 3.3 药品不良反应的防治 . . . . .       | 30       |
| 第四章 药物相互作用                    | 35       |
| 4.1 概述 . . . . .              | 35       |
| 4.2 体外药物相互作用 . . . . .        | 36       |
| 4.3 药动学方面的相互作用 . . . . .      | 38       |
| 4.4 药效学方面的相互作用 . . . . .      | 44       |
| 第五章 疾病对临床用药的影响                | 47       |
| 5.1 疾病对药动学的影响 . . . . .       | 47       |
| 5.2 疾病对药效学的影响 . . . . .       | 50       |
| 5.3 疾病状态下的临床用药 . . . . .      | 51       |
| 第六章 特殊人群用药                    | 55       |

|                            |           |
|----------------------------|-----------|
| 6.1 妊娠期和哺乳期妇女用药 . . . . .  | 55        |
| 6.2 老年人用药 . . . . .        | 58        |
| 6.3 儿科用药 . . . . .         | 61        |
| <b>第七章 合理用药</b>            | <b>65</b> |
| <b>第八章 抗菌药物的合理应用</b>       | <b>69</b> |
| 8.1 抗菌药物的相互作用 . . . . .    | 69        |
| 8.2 抗菌药物的不良反应及防治 . . . . . | 74        |
| 8.3 抗菌药物临床应用管理 . . . . .   | 82        |
| <b>第二部分 各论</b>             | <b>91</b> |
| <b>第九章 神经系统疾病的药物治疗</b>     | <b>93</b> |
| 9.1 急性脑血管病 . . . . .       | 93        |
| 9.2 癫痫 . . . . .           | 97        |
| 9.3 帕金森病 . . . . .         | 100       |
| 9.4 阿尔茨海默病 . . . . .       | 103       |

# 第一部分

## 总论



# 第一章 绪论

## 1.1 概述

### 1.1.1 药物学和临床药物治疗学的发展简史

药物 (drug) 是指用于预防、治疗、诊断人的疾病, 有目的地调节人的生理功能并规定有适应证或者功能主治、用法和用量的物质。药物并非现代社会所特有, 事实上, 远古时代人们为了生存, 从生活经验中得知某些天然物质可以治疗疾病与伤痛, 这就是药物的起源。公元 1 世纪前后, 我国的《神农本草经》及埃及的《埃伯斯医药籍》等这些巨著的出现, 表明药物的发展已经开始从简单的经验逐步上升到理论系统的高度。此后, 许多科学家开始从天然的动植物中提炼具有活性成分的物质, 如意大利生理学家 F. Fontana (1720—1805) 通过动物实验对千余种药物进行了毒性测试, 推断天然药物都有其活性成分。德国化学家 F. W. Serturmer (1783—1841) 首先从罂粟中分离提纯吗啡, 并用犬证明其具镇痛作用, 1823 年又在金鸡纳树皮中发现了奎宁。诸如此类的发现, 使得药物的发展越来越迅速, 药物的品种开始极大地丰富。第二次世界大战结束后, 出现了许多前所未有的药理新领域及新药, 如抗生素、抗癌药、抗精神病药、抗高血压药、抗组胺药和抗肾上腺素药等。药物的发展已经逐步形成一门学科, 即药理学。

药物的快速发展, 给药物治疗学带来极大的益处, 药物治疗也随着药物的发展, 逐步从经验治疗过渡至实验研究, 到现在人们已开始深入研究, 给临床治疗带来很大帮助。随着人们的重视, 逐步开始形成一门独立的学科, 即临床药物治疗学。

临床药物治疗学 (clinical pharmacotherapeutics) 是通过应用药物治疗的手段, 针对疾病的发生、发展情况和患者的生理病理状况, 制定和实施合理的药物治疗方案, 达到消除疾病或控制症状, 从而减轻或解除患者痛苦的一门学科。它是临床治疗中一个重要的组成部分。

虽然药理学的发展给药物治疗学带来极大帮助, 但是直到 20 世纪 70 年代末才真正独立形成一门学科进入教学系统, 至此, 临床药物治疗学开始蓬勃发展起来。1980 年, 美国为其在读药学博士 (Pharm. D) 开设药物治疗学课程; 世界著名的 “Pharmacotherapy” 杂志于 1981 年在美国创刊; 世界卫生组织于 1982 年成立了一个基本药物应用专家委员会, 对临床合理应用基本药物提出了原则性的指导意见; 1980 年 8 月, 国际药理联合会和英国药理学会在伦敦联合召开了第一届国际临床药理与治疗学会议, 以后每隔 3~4 年召开一次; 如第七届临床药理与治疗学会议于 2000 年 7 月在意大利召开, 第八届于 2004 年在澳大利亚召开, 第九届于 2008 年在加拿大召开。1996 年中国创刊了《中国临床药理学与治疗学》杂志, 表明我国也开始逐步重视并开展临床药物治疗学这门学科。

## 1.1.2 临床药物治疗学的目的和方法

### 临床药物治疗学的目的

临床药物治疗学是运用药学相关学科（如药理学、临床药理学、生物药剂学等）基础知识，针对疾病的病因和临床发展过程，结合患者的病理、生理、心理和遗传特征，研究疾病临床治疗实践中药物合理应用的策略。其目的在于对患特定疾病的特定患者，制定和实施合理的个体化药物治疗方案，以获得最佳的治疗效果并承受最低的治疗风险。

### 临床药物治疗学的原则和方法

临床药物治疗学的核心是合理用药（rational drug use）。随着现代科学技术的发展和药物品种的增加，合理用药需要更科学、更完整的含义。合理用药即以当代药物和疾病的系统知识和理论为基础，安全、有效、经济、适当地使用药物。

有效性是指药物的治疗效果必须确切；安全性是指药物在正常剂量下不会造成严重危害，是个相对的概念；适当性是指将适当的药物以适当的剂量，在适当的时间，经适当的途径，给适当的患者，使用适当的疗程，达到适当的治疗目标。

合理用药的判断标准包括 ① 按药物的临床用药适应证选用药物，药物的药理作用能针对疾病的病因和病理生理改变；② 所选用的药物对患者具备有效、安全、经济和适当四个方面的要素；③ 在明确遗传多态性与药物反应多态性的基础上，采用个体化给药方案，确定临床用药剂量、用法、疗程，药物调剂配伍恰当；④ 患者应无禁忌证，所用治疗药物对患者引发不良反应的可能性最低或易于控制、纠正；⑤ 患者对临床所用的药物具有良好的依从性。

药物治疗，应以“安全、经济、有效”为中心，始终贯彻预防为主、防治结合的原则，但有时病情复杂多变，有时进展迅速。因此，在这一原则下做好药物治疗工作，应对千变万化的情况，医师除了有高度的责任心外，还需要做到以下几点。

（1）以患者为中心，标本兼治。“本”是疾病的病因，是本质。如果患者有充足的时间，病情发展缓慢，医师则应全力寻找病因，力求根治疾病。“标”是疾病的症状，是表象。但这并不说明治标不重要，有些病情起病急骤，危及生命，应先迅速缓解症状，控制症状，才能赢得时间来寻找病因。如有可能，应“标”“本”同治。药师应根据病情轻重缓急，透过现象看本质，抓住矛盾的主体，又要随时注意矛盾的转化。

（2）始终贯彻个体化原则。由于患者年龄、性别、体重、生理状况、环境因素、病情程度、病变范围、病程阶段、肝肾功能、并发症、既往治疗的反应，以及对药物的吸收、代谢、排泄率的不同，治疗方案也应有所不同。如患者肾功能不全时，通过肾脏代谢排泄的药物剂量应及时调整，以避免肾功能的进一步恶化。

（3）树立发展的观点。患者的病情随时变化，现代医学对一些疾病的观点也在变化，甚至一些药物的适应证也在变化，也有一些药物在上市后因发现了严重不良反应而退出市场，药师在这些千变万化的医疗信息中，如何进行选择后树立发展的观点，这对药物治疗的未来和对临床药师的未来和发展，都有着至关重要的地位。只有树立了发展的观念，对各种医疗信息及时了解，才能在临床医学团队中占有一席之地而不被淘汰。



### 1.1.3 临床药物治疗学与其他相关学科的关系

#### 药理学与临床药物治疗学的关系

药理学与临床药物治疗学都是研究药物与人体相互作用的科学，但各有侧重。药理学侧重于药物作用的理论研究；而临床药物治疗学侧重于研究药物的应用问题，着重研究在疾病防治中选择药物和用药方法以及制定药物治疗方案等实际问题。药理学是临床药物治疗学的理论基础，临床药物治疗学是药理学理论在临床的实际应用。

#### 内科学与临床药物治疗学的关系

内科学是研究疾病的临床表现、诊断、鉴别诊断和治疗原则的一门综合学科。医师既要重视对疾病临床表现（如症状、体征、物理和生化检查的改变、疾病的分类或分型等）的诊断和分析，又要合理选择治疗手段（介入或手术治疗、物理治疗、药物治疗）。因此，对千变万化的疾病和千差万别的个体，如何正确地选择和使用药物，往往力不从心，从而出现许多不合理的用药现象。在发达国家医疗机构的医学团队中，疾病的药物治疗由临床医师和药师共同负责，医师更关注诊断和分析疾病，药师更关注合理用药。我国多数医疗机构没有设置临床药师的岗位，即使在设有临床药师的医院，无论是体制因素还是知识储备，临床药师都还不能做到与医师共同负责对患者的药物治疗，他们还需要进一步学习和发展。

### 1.1.4 临床药物治疗学的发展和未来

#### 循证医学和临床药物治疗学

循证医学（evidence based medicine, EBM）是指有意识地、明确地、审慎地利用现有最好的研究证据制定关于个体患者的诊治方案。EBM 的核心思想是在临床医疗实践中，尽管有些经验可能是正确的，但对患者的诊治决策都应依赖于客观的科学证据，而不是某些个人的主观经验。EBM 为合理药物治疗提供了更加科学的证据，为评价疾病治疗的效果提供了可靠依据，但是其结论来自临床药物治疗学的研究和实践。EBM 是寻求、应用证据的医学，它更强调的是一种医学研究和疾病治疗的唯物思想。循证医学应用到临床药物治疗学中，就是尽可能应用对药物疗效和不良反应评价最佳的证据，制定对患者的用药方案。

#### 药物基因组学与临床药物治疗学

药物基因组学（pharmacogenomics）是根据生物多样性理论，利用基因组学的技术与方法，研究药物作用相关基因，阐述药物作用相关基因的多态性造成的药动学和药效学的变化，从而在理论上指导新药研制中的优化药物设计和临床用药时的药物个体差异预测。药物基因组学可以帮助人们确定不同个体对药物的不同反应，如哪种药物对哪个患者有效，哪种药物对哪个患者无效，哪种药物对哪个患者有害，从而指导临床用药，避免用药的盲目性，减少药物不良反应，提供个体化给药方案。有些药物在使用中出现特异性反应，经诊断明确属于遗传变异，则需避免使用能引起不良反应的同种药物，或调整剂量。如黄种人的慢乙酰化发生率约为 10%~20%，故在应用异烟肼时注意调整剂量或加服维生素 B6，防止多发性神经炎；甲基结合酶缺乏者应用头孢菌素易引起低凝血酶原症。药物基因组学的迅猛发展，必定给未来的临床合理用药带来质的飞跃。

## 1.2 临床药学和临床药师

### 1.2.1 临床药学

临床药学是以患者为对象,研究药物及其剂型与病体相互作用和应用规律的综合性学科,旨在用客观科学的指标来研究具体患者的合理用药。其核心问题是最大限度地发挥药物的临床疗效,确保患者的用药合理与安全。

临床药学的工作是面向患者,以患者利益为中心。其特点在于它的临床实践性,药师在工作中始终和患者在一起,了解患者的生理、病理条件,根据患者复杂多变病情的防治需要,运用药剂学、药理学与药物治疗学等专业知识,密切结合临床患者的状况,针对性地给患者合理选药、正确用药,并监测用药过程,准确判断其疗效与不良反应,从而摸索用药规律,确保患者用药的安全性、有效性和经济性。

国外将临床药学定义为一个与合理用药有关的实践性学科领域。在这个领域里,临床药师提供的服务是有益于优化治疗、促进健康、预防疾病的药学服务。作为一个学科,临床药学的宗旨是致力于改善患者的健康状况与生命质量。

综合国内外的认识,临床药学工作就是药师要利用药学专业知识、技术、方法和药师特有的思维,针对医师、护士、患者在药物治疗各个环节中存在的问题提供具体的药学技术服务与帮助。

### 1.2.2 临床药师

临床药师是走进病房、来到患者床边为患者提供药学服务的药师。在国外,临床药师已有专门的职称系列,而获得临床药师的职称并不容易,要有相应的教育背景与专门的培训,拥有深厚的可以改善患者的健康状况与生命质量的药物治疗知识,拥有确保最佳治疗效果的药物治疗经验与判断能力。

临床药师为患者提供服务的场所是在病区,具有涉及生化、药学、社会行为学与临床医学等相关学科的知识。为了达到理想的治疗目标,临床药师在工作中要综合运用相关专业知识、急救知识、法律法规、伦理学、社会学、经济学等循证治疗原则与指南。因此,临床药师对患者的药物治疗负有直接与间接的(作为顾问或者与其他医务工作者合作)责任。

在医疗系统中,临床药师是药物治疗的专家,可常规提供药物治疗评估服务,并可为患者及医务工作者提供合理用药的建议。临床药师是一个可为安全、有效、适当、经济的药物治疗提供科学的、有效的信息与建议的主要资源。

#### 临床药师的职责

在 2007 年 12 月 26 日卫生部出台的临床药师制系列文件中,对临床药师的职责进行了如下阐述:临床药师是临床医疗治疗团队成员之一,应与临床医师一样,坚持通过临床实践发挥药学专业技术人员在药物治疗过程中的作用,在临床用药实践中发现、解决、预防潜在的或实际存在的用药问题,促进药物合理使用。

临床药师的主要工作职责有以下 7 个方面。

- (1) 深入临床科室了解药物应用动态,对药物临床应用提出改进意见。
- (2) 参与查房和会诊,参加危重患者的救治和病案讨论,对药物治疗提出建议。

- (3) 进行治疗药物监测, 设计个体化给药方案。
- (4) 指导护士做好药品请领、保管和正确使用工作。
- (5) 协助临床医师做好新药上市后的临床观察, 收集、整理、分析、反馈药物的安全信息。
- (6) 提供有关药物咨询服务, 宣传合理用药知识。
- (7) 结合临床用药, 开展药物评价和药物利用研究。

## 国外临床药师的发展

不同国家临床药师的开展程度不同, 发展较好的国家为美国 and 英国。美国的临床药学工作始于 20 世纪 60 年代, 到了 70 年代开始评价药师参与临床服务的效果; 1990 年提出药学监护的概念, 并在 1993 年的国际药学会会议上正式得到肯定; 1997 年美国临床药学院建立了有药师参与的合作药物治疗管理制度; 2001—2003 年, 75% 的州立法确认临床药师制, 现在已有临床药学专业的专家。以下是国外临床药师发展的关键历程。

### 1. 临床药学专家准则

美国 Veterans Administration 于 1985 年颁布临床药学专家准则。其中教育背景是其主要因素之一。多年来, 美国的药学博士 (Pharm. D) 教育已输送了无数名合格的临床药师。国外的经验说明, 临床药学专业的研究生培养是造就临床药师的重要途径。

### 2. 确立药师为新医疗团队中的成员

2004 年在美国新奥尔良举行的第 64 届国际药学会联合会 (International Pharmaceutical Federation, FIP) 上强调了药师在医疗体系中的角色与作用, 确立患者与药师为新医疗团队中的核心。

FIP 很早就明确宣布对临床药学工作的支持。为了提高医疗保健的效率, 药师应该保持与医务人员之间密切合作, 使药师能更多地在药物治疗过程中发挥作用。药师的技能在确保提供可靠的后勤供给以及在治疗过程中给患者提供药物技术服务方面, 至关重要。

### 3. 给予药师处方权

在第 64 届 FIP 大会上, 专家的报告中提及越来越多国家的卫生当局凭着对药师的信任, 授予药师处方权, 以便他们能够随访特定的患者, 并为慢性病患者的治疗提供再配药服务。因此, 药师的作用大大超越了传统的发药的角色。

### 4. 药师开始有医疗文书

在一些国家, 所有患者都有一个记录其保健与医疗数据的“个人医疗档案”。药师可以看到该档案的治疗部分, 并把用药方面的数据添加进去。

### 5. 药历与临床药师的成长

建立药历是临床药师成长的关键环节之一。不同国家药历的格式有所不同, 美国推行的是 SOAP 药历。

S (subjective): 主观性资料, 包括患者的主诉、病史、药物过敏史、药品不良反应史和既往用药史等。

O (objective): 客观性资料, 包括患者的生命体征、各种临床生化检验结果、影像学检查结果、血液和尿液检测结果、粪便培养结果以及血药浓度检测结果等。

A (assessment): 临床诊断以及对药物治疗过程的分析与评价。

P (plan): 治疗方案, 包括选择具体的药品名称、给药剂量、给药途径、给药时间间隔、疗程以及用药指导的相关建议。

从美国药历的建立看, 药师着重临床化, 只有走到病床边, 亲自与患者交流, 才能了解患者的真正需求,

为患者提供更为有效的服务。

### 1.2.3 药学服务

药学服务 (pharmaceutical care, PC) 是药师应用药专业知识向公众 (含医务人员、患者及其家属) 提供直接的、负责任的、与药物使用有关的服务 (包括药物选择、使用的知识和信息), 以提高药物治疗的安全性、有效性与经济性, 实现改善与提高人类生活质量的理想目标。

药学服务的概念最初是由 Mikeal 在 1975 年提出, 1990 年美国的 Hepler CD 和 Strand LM 在《美国医院药学杂志》上对药学服务作了较全面的论述。1993 年, 美国医院药师协会对药学服务的统一定义是: “药师的使命是提供药学服务, 药学服务是提供直接的、负责的与药物治疗有关的服务, 目的是获得改善患者生活质量的确定结果”。这些结果包括治愈疾病, 消除或减轻患者的症状, 阻止或延缓疾病进程, 预防疾病或症状的发生。

药学服务的目的是提高接受药物治疗患者的生活质量, 这就要求药师的工作要从以药品为中心转变为以患者为中心、药师不仅要提供安全有效的药物, 还应提供安全有效的药物治疗, 要在患者用药前、用药过程中和用药后提供全程化的药学服务。为了提供这种负责的药学服务, 就要求药师不但要掌握药学的基本知识、熟悉基础医学和临床医学的知识, 并且要将这些知识转变成为患者制定个体化要素的治疗方案和对患者合理用药的指导, 而临床药物治疗学则是为医学服务的理论和方法。

## 第二章 影响药物作用的常见因素

药物进入人体被吸收后发挥作用是受多种因素影响和制约的，尤其是在临床治疗过程中，影响的因素更为复杂和多变，如患者个体的因素、社会心理因素、药物因素和给药方法等，都可能增强或减弱药物的疗效，甚至还会产生不良反应。因此，了解和掌握这些影响因素，可以更好地进行个体化用药，充分发挥药物的治疗效应，减少不良反应，达到安全、有效地防治疾病的目的。

### 2.1 机体因素

#### 2.1.1 生理因素

##### 年龄

由于儿童和老年人的生理功能与成人有较大差异，因此，国家药典规定年龄在 14 岁以下患儿的用药剂量为儿童剂量，14~60 岁患者用成人剂量，60 岁以上患者用老年人剂量。儿童剂量和老年人剂量应以成人剂量为参考酌情减量。

##### 1. 儿童

儿童的各个器官和组织正处于生长、发育阶段，年龄越小器官和组织的发育越不完全。药物使用不当会造成器官和组织发育障碍，甚至会造成严重损伤，并可能产生后遗症。例如，使用吗啡、哌替啶极易出现呼吸抑制，而对尼可刹米、氨茶碱、麻黄碱等又容易出现中枢兴奋而致惊厥。氨基糖苷类抗生素对第 8 对脑神经的毒性作用极易造成听觉损害。据有关资料报道，国内聋哑患者病因调查结果表明，由此类药物应用不当所致约占 60%。氟喹诺酮类药物因含氟可影响骨骼和牙齿的发育生长，故对婴幼儿应慎重使用。儿童体液占体重比例较大而对水盐代谢的调节能力差。如高热时使用解热药不当引起出汗过多极易造成脱水。此外，儿童还对利尿药特别敏感，易致电解质平衡紊乱。

##### 2. 老年人

老年人的组织器官及其功能随年龄增长而出现生理性衰退，对药物的药效学和药动学产生影响。老年人体液相对减少，脂肪增多，蛋白质合成减少。如丙戊酸钠在老年人血液中游离药物浓度明显高于年轻人，其原因一是白蛋白含量减少，二是白蛋白对药物的亲和力明显降低，三是器官清除能力下降。肝、肾功能随着年龄增长而逐渐衰退，药物代谢和排泄速率相应减慢。因此，老年人使用抗生素时，应根据肝、肾功能状况调整给药剂量。老年人除生理功能逐渐衰退外，多数伴有不同程度的老年性疾病，如心脑血管病、糖尿病、痴呆症、骨代谢疾病、前列腺肥大、胃肠疾病等，对作用于中枢神经系统药物、心血管系统药物等比较敏感。如有心脑血管病的老年人在拔牙时禁用含肾上腺素的局部麻醉（局麻）药。苯丙醇胺易诱发老年人卒中、心肌梗死、肾功

能不全等，说明老年人有心脑血管病、肾病者不宜使用含有这类药物的复方制剂。

## 体重

年龄差异导致体重存在明显差别，即使在同年龄段内体重也会有一定的差别，这种差别可影响药物作用。如果服药者的体形差别不大而体重相差较大时，给予同等剂量药物则体重较轻者血药浓度明显高于重体重者。反之，当体重相近而体形差别明显时，则药物的水溶性和脂溶性在两者的体内分布情况就有差别。因此，比较科学的给药剂量应以体表面积为计算依据，它既考虑了体重因素又考虑了体形因素，如婴幼儿用药一般均采用体表面积来计算。

## 性别

男女性别不同对药物的反应在正常情况下无明显差别，但女性在特殊生理期间，如月经期、妊娠期和哺乳期对药物作用的反应与男性有很大差别。女性在月经期，子宫对泻药、刺激性较强的药物、引起子宫收缩的药物敏感，容易引起月经过多、痛经等反应。在妊娠期使用上述药物还容易引起流产、早产等。此外，有些药物还能通过胎盘进入胎儿体内，对胎儿的生长发育和活动造成影响，严重的可导致畸胎，故妊娠期用药应十分慎重。在分娩前用药应注意药物在母体内的维持时间，一旦胎儿离开母体，则药物无法被母体消除，引起药物在新生儿体内滞留而产生不良反应。在哺乳期的妇女，有些药物可通过乳汁被婴儿摄入体内而引起药物反应。

## 个体差异

有些个体对药物反应非常敏感，所需药量低于常用量，称为高敏性。反之，有些个体需使用高于常用量的药量方能出现药物效应，称为低敏性。

某些过敏体质的人用药后发生过敏反应，又称变态反应。变态反应是机体将药物视为一种外来物所发生的免疫反应。这种反应与药理效应无关，且无法预先知道，仅发生于少数个体。轻度的可引起发热、药疹、局部水肿，严重的可发生剥脱性皮炎（如磺胺药）、过敏性休克（如青霉素）。对于易产生严重过敏反应的药物用药前应做皮肤试验，阳性者禁用，即使阴性者也应小心应用。

还有一类特异体质的人对某些药物发生特异性反应，称为特异质反应。特异质反应是由于这类人的遗传异常所致。如骨骼肌松弛药琥珀胆碱引起的特异质反应是由于先天性缺乏血浆胆碱酯酶所致。

### 2.1.2 心理因素

心理因素主要指患者心理活动变化可对药物治疗效果产生影响。其显著特点是：① 患者受外界环境、医师和护士的语言、表情、态度、信任程度、技术操作熟练程度、工作经验、暗示性等的影响产生心理活动变化，从而影响药物治疗效果。心理因素对药物治疗效果的影响大约占 35%~40%。② 心理因素的影响主要发生在慢性病、功能性疾病及较轻的疾病中，在重症和急症治疗中影响程度很小。例如对轻微疼痛采用一般的安慰性措施效果明显，而对剧烈疼痛无效。③ 心理因素的影响往往与患者的心理承受能力有关。对承受能力强的患者影响相对较小，对承受能力弱的患者影响则较大。④ 心理因素还有先入为主的特点。如果一个医师告诉患

者某药物对其的病情治疗效果不理想时，无论其他医师反复说明也不容易被接受，从而影响该药的效果。⑤心理因素的影响不仅发生在人，在动物身上也存在近似的现象。

除了心理活动变化以外，患者对药物效应的反应能力、敏感程度、耐受程度也对药物治疗效果产生一定的影响。如对疼痛敏感者和不敏感者在应用镇痛药后产生的效果就有很大差异。另外，患者与医护人员的医疗合作是否良好对药物疗效也有着重要的影响。

### 2.1.3 病理因素

#### 心脏疾病

心力衰竭时药物在胃肠道的吸收下降、分布容积减少、消除速率减慢。如普鲁卡因胺的达峰时间由正常时的 1h 延长至 5h，生物利用度减少 50%，分布容积减少 25%，血药浓度相对升高。清除率由正常时的 400~600mL/min 降至 50~100mL/min，半衰期  $t_{1/2}$  由 3h 延长至 5~7h。

#### 肝脏疾病

有些药物需在肝脏转化成活性物质发挥疗效。肝功能不全时这种转化作用减弱，致使血药浓度降低，疗效下降。故肝功能障碍时宜选用氢化可的松或泼尼松龙而不选用可的松或泼尼松。

#### 肾脏疾病

卡那霉素主要经肾排泄，正常人半衰期  $t_{1/2}$  为 1.5h，而肾衰患者延长至 25h。若不改变给药剂量或给药间隔，势必会造成药物在体内的蓄积，还会造成第 8 对脑神经的损害，引起听力减退，甚至导致药源性耳聋。

#### 胃肠疾病

胃肠道内的 pH 值改变可对弱酸性和弱碱性药物的吸收带来影响。胃排空时间延长或缩短也可使在小肠吸收的药物延长或缩短吸收时间。腹泻时常使药物吸收减少，而便秘可使药物吸收增加。

#### 营养不良

如血浆蛋白含量下降可使血中游离药物浓度增加，引起药物效应增加。

#### 酸碱平衡失调

主要影响药物在体内的分布。当呼吸性酸中毒时血液 pH 值下降，可使血中苯巴比妥（弱酸性药物）解离度减少，易于进入细胞内液。

### 电解质紊乱

$\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Cl}^-$  是细胞内、外液中的主要电解质，当发生电解质紊乱时它们在细胞内、外液的浓度将发生改变，影响药物的效应。如当细胞内缺 $\text{K}^+$ 时，心肌细胞最易对强心苷类药物产生心律失常的不良反应。 $\text{Ca}^{2+}$ 在心肌细胞内减少时，使用强心苷类药物加强心肌收缩力的作用降低；若 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度过高时该类药易致心脏毒性。胰岛素降低血糖时也需要 $\text{K}^+$ 协助使血中葡萄糖易于进入细胞内。

### 2.1.4 遗传因素

药物作用的差异有些是由遗传因素引起的。如前述的高敏性、低敏性和特异质反应皆与遗传因素有关。许多药物如安替比林、双香豆素、保泰松、苯妥英、去甲替林、异烟肼、对氨基水杨酸、磺胺、普鲁卡因胺、硝基地西洋、胍屈嗪、甲基硫氧嘧啶、华法林、伯氨喹、阿司匹林、对乙酰氨基酚、呋喃类等其作用均受到遗传因素的影响。

### 2.1.5 时间因素

人体的生理生化活动往往随着不同季节及时间的改变而发生有规律的周期性变化，从而对药物疗效产生影响。很多药物如中枢神经系统药物、心血管系统药物、内分泌系统药物、抗肿瘤药物、抗菌药物、平喘药物等均有昼夜时间节律变化。例如，相同剂量的镇痛药分别于白天和夜间给人用药，其镇痛效果为白天高、夜间低。胃酸的分泌高峰在夜间，某些患胃溃疡的患者易在夜间发病，将 $\text{H}_2$ 受体阻断药西咪替丁在夜间用药能有效抑制胃酸分泌，减少发病。根据药物的时间节律变化来调整给药方案具有重要的临床意义。如肾上腺皮质激素分泌高峰出现在清晨，血浆浓度在 08:00 左右最高，而后逐渐下降，直至 00:00 左右达最低。临床上根据这种节律变化将皮质激素药物由原来的每日分次用药改为每日 08:00 一次给药，提高了疗效，大大减轻了不良反应。

### 2.1.6 生活习惯与环境

饮食对药物的影响主要表现在饮食成分、饮食时间和饮食数量。一般来说，药物应在空腹时服用，有些药物因对消化道有刺激，在不影响药物吸收和药效的情况下可以饭后服用，否则应在饭前服用或改变给药途径。食物成分对药物也有影响，如高蛋白饮食可使氨茶碱和安替比林代谢加快；低蛋白饮食可使肝药酶含量降低，导致多数药物代谢速率减慢，还可使血浆蛋白含量降低，血中游离药物浓度升高。吸烟对药物的影响主要是烟叶在燃烧时产生的多种化合物可使肝药酶活性增强，使药物代谢速率加快。经常吸烟者对药物的耐受性明显增强。长期小量饮酒可使肝药酶活性增强，药物代谢速率加快；急性大量饮酒使肝药酶活性饱和或降低，导致其他药物的代谢速率减慢。饮茶主要影响药物的吸收，茶叶中的鞣酸可与药物结合减少其吸收。



## 2.2 药物因素

### 2.2.1 药物理化性质

因药物的溶解性各不相同,故根据临床需要将药物制备成不同的剂型。每种药物都有保存期限,超过期限药物性质可发生改变而失效。如青霉素 G 在干粉状态下有效期为 3 年,而在水溶液中极不稳定,需临用前配制。有些药物需在常温下干燥、密闭、避光保存;个别药物还需要在低温下保存,保存不当易挥发、潮解、氧化或光解。如乙醚易挥发、易燃;维生素 C、硝酸甘油易氧化;肾上腺素、去甲肾上腺素、硝普钠、硝苯地平易见光分解等。

### 2.2.2 药物剂型

每种药物都有其适宜的剂型给药以产生理想的药效。同种药物的不同剂型对药物的疗效亦有不同的影响,如片剂、胶囊、口服液等均可口服给药,但因药物崩解、溶解速率不同,吸收快慢和吸收量就会不同。注射剂中水剂、乳剂、油剂在注射部位释放速率不同,药物起效快慢和维持时间也就不同。不同厂家生产的同种药物制剂由于制剂工艺配方不同,药物的吸收情况和药效情况也有差别。随着生物制剂学的发展,近年来为临床提供了一些新的制剂,如缓释剂、控释剂。这些制剂的特点是能够缓慢持久释放药物,保持血药浓度的基本稳定,从而产生持久药效。透皮贴剂就是其中的一种,如硝酸甘油透皮贴剂、芬太尼透皮贴剂等。

### 2.2.3 给药方法

#### 给药剂量

剂量指用药量。随着剂量的加大,效应逐渐增强,若超出最大治疗剂量时,便会产生药物的不良反应或毒性反应。如镇静催眠药在小剂量时出现镇静效应,随着剂量的增加,可依次出现催眠、麻醉甚至死亡。

#### 给药途径

给药途径不同,药物的吸收和分布也就不同,药物作用效应就会产生差异。个别药物甚至出现药物效应方面的改变,如硫酸镁。

##### 1. 消化道给药

(1) 口服给药。这是最常用的给药方法,药物经胃肠黏膜吸收。其优点为方便、经济,较注射给药相对安全,无感染发生。其缺点是许多药物易受胃肠内容物影响而延缓或减少吸收,有的药物可发生首过消除,使生物利用度降低,有的药物甚至根本不能吸收。另外,口服给药不适合昏迷、呕吐、抽搐等急重症患者及不合作者。

(2) 舌下给药。药物通过口腔舌下黏膜丰富的毛细血管吸收,可避免胃肠道刺激、吸收不全和首过消除,但要求药物溶解快,无异味,用量少。如硝酸甘油片舌下给药缓解心绞痛急性发作。

(3) 直肠给药。将药栓或药液导入直肠内由直肠黏膜血管吸收,可避免胃肠道刺激及首过消除。此法较适宜小儿给药,可以避免小儿服药时的困难及胃肠刺激。目前国内适于小儿直肠给药的药物栓剂很少,限制了其

使用。

### 2. 注射给药

(1) 肌肉注射。药物在注射部位通过肌肉丰富的血管吸收入血，吸收较完全，起效迅速，其中吸收速度为水溶液>混悬液>油溶液。

(2) 皮下注射。药物经注射部位的毛细血管吸收，吸收较快且完全，但对注射容量有限制，且仅适用于水溶性药物，如肾上腺素皮下注射抢救青霉素过敏性休克。

(3) 静脉注射或静脉滴注。因药物直接进入血液循环而迅速起效，适用于急重症患者的治疗。但静脉给药对剂量、配伍禁忌和给药速度有较严格的规定。

(4) 椎管内给药。将药物注入蛛网膜下腔的脑脊液中产生局部作用，如有些外科手术需要做蛛网膜下腔麻醉（腰麻）。也可将某些药物注入脑脊液中产生疗效，如抗菌药物等。

### 3. 呼吸道给药

即吸入给药。某些挥发性或气雾性药物常采用此种给药方法，主要是通过肺泡扩散进入血液而迅速起效。如全身麻醉药用于外科手术，异丙肾上腺素气雾剂治疗支气管哮喘急性发作等，缺点是对呼吸道有刺激性。

### 4. 皮肤黏膜用药

将药物施放于皮肤、黏膜局部发挥局部疗效，如外用擦剂、滴眼剂、滴鼻剂等。有的药物可通过透皮吸收发挥全身疗效，如硝酸甘油贴膜剂贴敷于心前区，药物通过透皮缓慢吸收，从而起到预防心绞痛发作的作用。

## 给药时间

不同的药物给药时间有可能不同。有的药物对胃刺激性强，应于饭后服。催眠药应在临睡前服；胰岛素应在饭前注射；有明显生物节律变化的药物应按其节律用药，如糖皮质激素类药。

## 给药间隔

一般以药物的半衰期（ $t_{1/2}$ ）为参考依据。但有些药物例外，如青霉素的  $t_{1/2}$  为 30min，由于该药对人毒性极低，大剂量给药后经过数个  $t_{1/2}$  后血药浓度仍在有效范围以内，加之抗菌药物大多都有抗菌后效应，在此期间细菌尚未恢复活力，因此其给药间隔可适当延长。另外，肝、肾功能不全者可适当调整给药间隔时间。给药间隔时间短易致累积中毒；反之，给药间隔时间延长血药浓度波动加大。

## 疗程

疗程指给药持续时间。对于一般疾病和急重症患者，症状消失后即可停止用药；对于某些慢性病及感染性疾病应按规定的持续时间用药，以避免疾病复发或加重。

### 2.2.4 药物相互作用

药物相互作用是指两种或两种以上药物同时或先后应用所出现的药物效应增强或减弱的现象。

药物在体外发生相互影响称为配伍禁忌。是指将药物混合在一起发生的物理或化学反应，尤其容易发生在几种药物合在一起静脉滴注时。如氨基糖苷类抗生素与  $\beta$  内酰胺类抗生素合用时二者不能放在同一针管或

同一溶液中混合, 因为  $\beta$  内酰胺可使氨基糖苷类失去抗菌活性。红霉素只能在葡萄糖溶液中静脉滴注, 若在生理盐水溶液中易析出结晶和沉淀。

药物在体内发生相互影响称为相互作用。主要表现在药动学和药效学方面。药物相互作用的结果只有两种, 或使原有的效应增强称为协同作用, 或使原有的效应减弱称为拮抗作用。在药动学方面的影响主要发生在吸收、分布、代谢和排泄过程。如服用抗酸药改变胃液 pH 值可减少弱酸性药物吸收。吗啡、阿托品减弱肠蠕动可延长药物在肠道中停留时间而增加吸收。若食物中重金属离子 ( $Mg^{2+}$ 、 $Ca^{2+}$ 、 $Al^{3+}$ 、 $Fe^{2+}$ ) 较多时易与某些药物形成配合物而减少吸收。华法林和保泰松可发生血浆蛋白竞争性结合, 从而使华法林血浆游离浓度增加, 导致抗凝血效应加强。能改变尿液 pH 值的药物可以减少或增加弱酸性或弱碱性药物的重吸收。共同通过肾小管主动分泌排泄的药物联合用药也会发生竞争性抑制, 使药效时间延长。药效学方面的影响主要发生在药物作用部位。如受体激动药和受体拮抗药可在同一受体部位产生竞争性拮抗效应。氢氯噻嗪和螺内酯均为利尿药, 合用后氢氯噻嗪排钾的不良反应可以被螺内酯拮抗, 利尿效应增强。磺胺嘧啶与甲氧苄啶合用后, 通过对细菌叶酸代谢的双重阻断作用, 使抗菌效应增强。

### 2.2.5 长期用药

某些疾病需要长期用药, 机体会相应产生一些反应。主要表现在以下三个方面。

(1) 耐受性: 即连续用药后出现的药物反应性下降。若在很短时间内产生称为急性耐受性, 停药后可以恢复, 如麻黄碱、硝酸甘油、垂体后叶素等。反之, 若在长期用药后产生则称为慢性耐受性, 如抗高血压药、降血糖药、苯巴比妥等。胰岛素既可产生急性耐受性又可产生慢性耐受性。病原体和肿瘤细胞在长期用药后产生的耐受性称为耐药性。

(2) 依赖性: 指长期用药后患者对药物产生主观和客观上需要连续用药的现象。若仅产生精神上的依赖性, 停药后患者只表现为主观上的不适, 没有客观上的体征表现, 称为习惯性, 如镇静催眠药。若患者对药物不但产生精神依赖性, 还有躯体依赖性, 一旦停药后, 患者产生精神和躯体生理功能紊乱的戒断症状, 称为成瘾性, 如吗啡类镇痛药。

(3) 撤药症状: 指长期用药后突然停药出现的症状, 又称停药症状。如长期应用肾上腺皮质激素突然停药不但产生停药症状(肌痛、关节痛、疲乏无力、情绪消沉等), 还可使疾病复发或加重, 称为反跳现象。可采取逐渐减量停药的方法避免发生撤药症状和反跳现象。

## 2.3 患者的依从性和用药指导

依从性 (compliance) 也称顺从性、顺应性, 是指患者按医师规定进行治疗, 与医嘱一致的行为, 反映了患者对其医疗行为的配合程度, 是药物治疗有效性的基础。患者能遵守医师推荐的治疗方案及服从医药人员对其进行健康指导时, 就认为患者具有依从性; 反之, 称为非依从性。正确的药物治疗方法是治愈疾病的前提, 若患者不服从治疗, 不能按规定用药, 则不能达到预期的目的和效果。所以, 患者的依从性与患者的治疗和康复有着密切的联系, 是保证药物治疗质量的一个重要条件。非依从性的危害是多种多样的, 轻者贻误病情, 不良反应增加, 耐药性增强, 导致治疗失败; 重者将发生严重中毒, 甚而危及生命。另外, 非依从性也可能加重患者及社会的经济负担, 从而使患者产生对医疗行为的不信任。

### 2.3.1 非依从的主要类型

- (1) 不按处方取药。如由于种种原因，患者擅自取舍处方中的药物。
- (2) 不按医嘱用药。如忘记服用；擅自更改药物剂量、用药次数、用药途径、用药时间或用药顺序及疗程等；认为疗效不好而拒服，嫌药物太贵而不服，急于求成而滥用药物等。
- (3) 不当的自行用药。如患者凭经验或直觉用药。
- (4) 重复就诊。如患者先后就诊于不同医疗机构、科室，或同时正在使用其他药物而不告知就诊医师，导致相同或者相似药物重复使用。

### 2.3.2 产生非依从性的主要原因

患者产生非依从性的原因较多，主要与以下因素有关。

#### 医药人员因素

缺少与患者的沟通，对患者缺乏指导或提供的用药指导不清楚。在日常医疗工作中，常因医药人员对患者联系和指导不力而使患者出现非依从。如在用药过程中，医药人员未向患者说明药物的作用、用法用量、不良反应及注意事项，则患者可能因自我感觉疗效不佳而加大剂量，或出现不良反应而停用，也可能发生用药途径错误，如将栓剂口服或片剂当作栓剂用等。此外，医师在开具处方或书写标签时对用法说明不恰当，如“必要时服用”“遵医嘱”“同前”等均会使患者发生理解错误而造成非依从。

#### 患者因素

患者因求治心切而盲目地超剂量用药、病情好转而中断用药、年迈残障或健忘而不能及时准确用药或重复用药、久病成医或相信他人经验而自行下药或停药、对医师缺乏信任而自行更改用药方案、担心药物不良反应或不良反应难以忍受等。同时，患者的心理因素是产生非依从性的一个重要因素。有的患者对药物治疗期望过高，健康保健要求过强，害怕受疾病折磨的痛苦，要求治疗效果快速，因而出现乱投医、乱用药，听信不规范的药品广告宣传误导，不遵医嘱，盲目自购药品服用，均会对治疗产生一定的影响。

#### 疾病因素

有些疾病本身症状不明显，或经过一段时间治疗后症状减轻或消失，患者缺少症状提醒而导致药物漏服。

#### 药物因素

如药片太大，使患者吞咽困难；如药片太小，使一些患者拿、掰困难；如有些药物制剂带有不良气味或颜色，使患者尤其是儿童不易接受等。

### 药物治疗方案因素

复杂的给药方案，如药物种类多、用药次数频繁、用药量各不相同、用药时间严格、疗程过长、用药方式不便等，均可能增加患者的非依从性。

### 社会和经济的影响

由于受社会上某些不良宣传广告的影响，有的患者盲目听从虚假广告的误导，乱投医，擅自乱服偏方、秘方，不但没有治好疾病，反而导致严重不良后果，致使患者对疾病治疗失去信心。有的患者家庭经济条件较差，治疗费用过高，经济上难以承受而中断或放弃治疗，或擅自换用价格低的药品，从而造成疗效较差、不良反应较多，影响治疗效果。

### 其他

一些特殊职业者，如驾驶员、地质勘探人员、井下作业人员、建筑施工人员等，工作和生活的不规律造成了用药的低依从性。当某些患者用药受周围人员或家属不支持的影响较大时，不按医师处方用药的情况就会增加。如儿童服药是否依从，取决于家长。另外，一般来说，门诊患者的非依从性高于住院患者。

## 2.3.3 提高患者依从性的措施

患者产生不依从的原因很多，改善患者的依从性应针对原因改进工作，可从以下几个方面着手。

### 加强对患者的用药指导

向患者提供用药指导有助于患者正确认识药物，以达到正确使用药物、发挥药物应有疗效的目的，尤其是对一些安全范围较窄、过早停用产生严重后果或需要长期使用的治疗慢性疾病的药物。在对患者进行用药指导时，应根据患者的情况，采用其容易接受的方式来提供有关药物的信息；应以患者能理解的方式进行，如使用亲切的语言、保持温和友善的态度、表现出应有的同情心等，从而使患者感到宽慰。用药指导的主要内容包括五个方面。

#### 1. 药物的作用和用途

对患者来说，由于不理解治疗的重要性而倾向于不依从是主要原因。特别是在慢性疾病治疗和预防中，或进行强迫性治疗时，患者更易不遵循医嘱。药师应告诉患者所服药物的名称和作用等，以消除患者的疑虑，使其认识到药物治疗的必要性和重要性。

#### 2. 药物的用法、用量及用药时间

可在患者的药瓶或药盒上注明每日几次及每次的用量，也可以效仿国外药师通过设计外包装、说明书，以及信息活页等多种形式，传递给患者药物的用法、用量等重要信息。对于口服药，应交代最佳服用时间；对于外用药，应注明正确的用法；对于干粉吸入剂、气雾剂、鼻喷剂等，应向患者演示正确的使用、贮存方法等。

#### 3. 药物的不良反应

有些药物在治疗的同时，不良反应也很多，降低了服药的依从性。有研究表明，药师通过清楚说明药物服用方法及药物的不良反应等举措可以改善患者的依从情况。

#### 4. 相互作用

有些患者同时患有多种疾病，联用药物品种多，有些药物联用会产生有益的作用，有些药物联用则会加重病情。

#### 5. 注意事项

说明用药的要求；如何贮藏药品及识别药品是否过期；用药期间的食物禁忌；是否需要复诊及何时复诊；复诊时需要向医师提供什么信息等。

### 与患者建立良好的关系，赢得患者的信任

医务人员要熟悉患者的心理，尊重患者的感受，理解患者。

### 简化治疗方案

治疗方案复杂是造成患者非依从的主要原因之一。因此，治疗方案应尽可能减少药品种类和用药次数，如减少一些非必需的药物，尽可能采用长效制剂或缓释制剂等。另外，药物的用法要简单、用量易掌握，方便患者的使用。

## 第三章 药品不良反应

### 3.1 药品不良反应的基本概念

药品不良反应最早可追溯到 19 世纪中叶的氯仿事件。曾广泛用于麻醉的氯仿被认为与水一样安全，但 1877 年英国医学协会经过多年调查与研究，认为氯仿是一种危险药物，小剂量会产生心脏毒性，大剂量时可抑制呼吸。随着 20 世纪初制药工业的兴起，特别是磺胺类药物及抗生素的先后问世，标志着疾病的药物治疗进入了一个新纪元。药物挽救了无数患者的健康和生命，但同时也不可避免的带来了药品不良反应。20 世纪 60 年代初，导致数千例海豹肢畸形的沙利度胺（thalidomide）事件发生后，震惊了世界各国。自此，药品不良反应开始受到各国政府管理部门和医药界的重视。此后，世界各国纷纷成立了药品不良反应监测中心或委员会，加强了对药品上市前的安全性试验和上市后的不良反应监测。

#### 3.1.1 药品不良反应（adverse drug reaction, ADR）的定义

世界卫生组织（WHO）对药品不良反应的定义是：药品不良反应是指在预防、诊断、治疗疾病或者调节生理功能的过程中，人接受正常剂量的药物时出现的任何有伤害的和与用药目的无关的反应。这个定义排除了药物过量、药物滥用和治疗错误。2011 年 7 月 1 日起施行的《药品不良反应报告和监测管理办法》对药品不良反应的定义是：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。例如，采用抗菌药物治疗时，抗菌药物引起的患者皮疹、腹泻等反应以及抗肿瘤药物治疗时引起的患者脱发、骨髓抑制等皆属于药品不良反应。

#### 3.1.2 药品不良反应的危害性

药品不良反应的危害很大。从 20 世纪初至今，在全世界范围内引起很多患者死亡或重大伤残事件的药品不良反应达数十起之多。随着制药工业的飞速发展，临床应用的治疗药物品种越来越多，药品不良反应越来越常见和严重。据报道，20 世纪 70 年代美国住院患者中 28% 发生药品不良反应；据 20 世纪 90 年代末美国 150 家医院 39 项研究报告估计，美国每年有 200 多万患者由于药品不良反应导致病情恶化，其中 10.6 万人死亡。WHO 有报告指出，临床用药实践中药品不良反应发生率高达 5%~20%，在住院患者中为 10%~15%。我国每年约 250 万住院患者与药品不良反应有关，每年因药品不良反应消耗的费用超过 15 亿元。近年来，我国陆续报道的严重药品不良反应事件有酮康唑导致肝坏死、左旋咪唑导致间质性肺炎、龙胆泻肝丸导致肾功能损害等。

3.1.3 药品不良反应的分类

按病因学分类

根据病因学，WHO 将药品不良反应分为 A、B、C 三种类型。

1. A 型不良反应

A 型不良反应又称剂量相关性不良反应，是由药物本身或其代谢物所致，是药物固有药理作用的增强和持续所导致。具有明显的剂量依赖性和可预见性，且与药物常规的药理作用密切相关，发生率高而致死率相对较低。例如，镇静催眠药引起的中枢抑制不良反应随剂量增加而加重。本类型不良反应发生的频率和强度与用药者的年龄、性别、机体的生理和病理状态都有很大关系。临床表现为副作用、毒性作用、首剂效应、后遗效应、继发效应等。

2. B 型不良反应

B 型不良反应又称剂量不相关不良反应，是由于药物性质的变化或者用药者的特异体质引起。反应的性质通常与药物的常规药理作用无关，反应的强度与用药剂量无关（对不同的个体来说，本类不良反应的发生以及严重程度与剂量无关；对于同一个敏感个体来说，药物的量与反应的强度相关），难以预见，发生率较低而致死率相对较高。这类不良反应由患者的敏感性增高所引起，表现为药物反应发生质的改变，可能是遗传药理学变异引起的，大多数具有遗传药理学基础的反应一般在患者接触药物后才能发现，因而难以在首次用药时预防这类不良反应发生。例如，先天性缺乏血浆假性胆碱酯酶的患者，在应用琥珀胆碱时易出现严重骨骼肌松弛、呼吸抑制。临床表现为变态反应和特异质反应等。

3. C 型不良反应

C 型不良反应发生机制尚不十分明确，大多是发生在长期用药之后，潜伏期长，且没有明确的时间联系，难以预测。例如，长期服用避孕药导致的乳腺癌、血管栓塞；孕期服用乙烯雌酚会导致子代女婴甚至是第三代女婴发生阴道腺癌。本类型的不良反应主要包括致畸、致癌、致突变。三型药品不良反应的区别如表3-1所示。

表 3-1: 三型药品不良反应的区别

| 项目        | A 型  | B 型 | C 型  |
|-----------|------|-----|------|
| 计量        | 有关   | 无关  | 正常   |
| 潜伏期       | 短    | 不定  | 长    |
| 重现性       | 能    | 能   | 不能   |
| 遗传性       | 无关   | 显著  | 可能   |
| 体质        | 无关   | 有关  | 可能有关 |
| 家族性       | 无关   | 显著  | 可能有关 |
| 种族性 (民族性) | 无关   | 有关  | 无关   |
| 毒理筛选      | 易    | 难   | 不定   |
| 预后        | 一般良好 | 不定  | 不定   |



### 按严重程度分类

根据发生的严重程度，药品不良反应分为轻度、中度、重度三级。

#### 1. 轻度药品不良反应

轻度药品不良反应是指患者可忍受，不影响治疗进程，对患者康复无影响。对于轻度药品不良反应患者，不需特别处理，但应注意观察。

#### 2. 中度药品不良反应

中度药品不良反应是指患者难以忍受，需要撤药或作特殊处理，对患者康复有直接影响。对于中度药品不良反应患者，应立即撤销引起不良反应的药品，并针对其临床表现和类型进行特殊治疗。

#### 3. 重度药品不良反应

重度药品不良反应是指危及患者生命，致残或致死。对于重度药品不良反应患者，需立即停药并紧急处理。

### 3.1.4 药品不良反应的临床表现形式

#### 副作用 (side effect)

副作用是指在治疗量时出现的与治疗目的无关且机体感觉不适的药理反应。如局部麻醉药物引起的头昏、低血压等。随着治疗目的的不同，副作用也可转化为治疗作用。如阿托品具有抑制腺体分泌、解除平滑肌痉挛、加快心率等作用，在全身麻醉时利用它抑制腺体分泌的作用，其松弛平滑肌引起腹胀或尿潴留是副作用；在利用其解痉作用时，口干和心悸成为副作用。副作用是在治疗剂量下发生的，是药物本身固有的作用，一般较轻微并可以预料，所以可采取预防措施来避免或减轻。

#### 毒性反应 (toxic reaction)

毒性反应是指在剂量过大或药物在体内蓄积过多时发生的危害性反应，一般比较严重，但是可以预知并应该避免。急性毒性多损害循环、呼吸及神经系统功能，慢性毒性多损害肝、肾、骨髓、内分泌等功能；致癌 (carcinogenesis)、致畸 (teratogenesis)、致突变 (mutagenesis) 反应，即通常所指的“三致作用”，也属于慢性毒性范畴。企图增加剂量或延长疗程以达到治疗目的是有限度的，过量用药是十分危险的。

#### 后遗效应 (residual effect)

后遗效应是指停药后血药浓度已降至阈浓度以下时残存的药理效应。例如，服用巴比妥类催眠药后，次晨出现乏力、困倦现象；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。

#### 停药反应 (withdrawal reaction)

停药反应也称撤药反应，是指突然停药后原有疾病加剧，主要表现是症状反跳。例如，长期服用可乐定降血压，停药次日血压将激烈回升；癫痫患者长期服用苯妥英钠，突然停用时，诱发更严重的癫痫发作。

### 继发反应 (secondary reaction)

继发反应是由于药物的治疗作用所引起的不良后果, 又称为治疗矛盾。如广谱抗生素可引起菌群失调而致某些维生素缺乏, 进而引起出血和二重感染; 免疫抑制药降低机体的抵抗力也可致二重感染; 阿司匹林诱发雷耶氏综合征等。

### 首剂效应 (first-dose response)

某些药物在开始作用时, 由于机体对药物的作用尚未适应而引起较强的反应。若一开始即按常规剂量易导致过度作用。例如, 哌唑嗪按常用治疗量开始用药, 易致血压骤降, 故对于这些药物应从小剂量开始, 逐渐加量至常用量。

### 变态反应 (allergic reaction)

变态反应是一类免疫反应。非肽类药物作为半抗原与机体蛋白结合为抗原后, 经过接触 10d 左右的敏感化过程而发生的反应, 也称为过敏反应 (hypersensitive reaction)。药物变态反应可波及全身各组织和器官, 可分为全身性反应和皮肤反应两大类。

药物变态反应分为四型: I 型反应为速发反应, 常见药物有青霉素、胰岛素等; II 型反应为细胞毒性反应, 常见药物有青霉素、甲芬那酸等; III 型反应为免疫复合物型反应, 常见药物如磺胺、巴比妥; IV 型反应为迟发型反应, 常见药物如磺胺、四环素等。

### 特异质反应 (idiosyncrasy)

特异质反应是指少数患者由于遗传因素对某些药物的反应性发生了改变。反应性质也可能与常人不同, 但与药物固有药理作用基本一致, 反应严重程度与剂量成比例, 药理性拮抗药救治可能有效。例如, 乙酰化酶缺乏患者服用肼苯达嗪时容易引起红斑狼疮样反应; 红细胞内缺乏葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的患者, 体内还原型谷胱甘肽不足, 服用某些药物如伯氨喹后, 容易发生急性溶血性贫血和高铁血红蛋白血症。

### 药物依赖性 (drug dependence)

连续使用某些作用于中枢神经系统的药物后, 用药者为追求快感而要求定期连续地使用该药, 为精神依赖性。一旦停药会产生严重的戒断症状, 这种反应又称为生理依赖性。

## 3.1.5 药品不良反应因果关系评定

药品不良反应的发生与否与所用药物有关, 怎样评价两者之间的相关性, 这是确定某些药品不良反应的重要一环。

药品不良反应报告因果关系等级评价准则

- (1) 开始用药的时间和不良反应出现的时间有无合理的先后关系。
- (2) 所怀疑的不良反应是否符合该药品已知不良反应的类型。
- (3) 停药或减量后，反应是否减轻或消失。
- (4) 再次接触可疑药品是否再次出现同样的反应。
- (5) 所怀疑的不良反应是否可用并用药的作用、患者的临床状态或其他疗法的影响来解释。

药品不良反应报告因果关系的判定

将因果关系的确定程度分为肯定、很可能、可能、可能无关和肯定无关 5 级标准，可参照表3-2进行判断。

| 表 3-2: 药品不良反应判断标准表 |    |             |     |      |      |
|--------------------|----|-------------|-----|------|------|
| 标准                 | 肯定 | 很可能         | 可能  | 可能无关 | 肯定无关 |
| 合理的时间顺序            | 是  | 是           | 是   | 是    | 否    |
| 属已知药物的反应类型         | 是  | 是           | 是   | 否    | 否    |
| 停药可以改善             | 是  | 是           | 是或否 | 是或否  | 否    |
| 再次给药可重复出现          | 是  | 为患者健康不宜重复给药 |     |      | 否    |
| 以已知疾病可以解释          | 否  | 否           | 是或否 | 是或否  | 是    |

3.1.6 中药不良反应

“是药三分毒”，即使是服用中药，同样有可能产生药品不良反应。在汉代以前曾有记载，在 400 种中药中有毒者占 60 多种。《神农本草经》将中药分成上、中、下三品，“下品多毒，不可久服”，如大戟、莞花、甘遂、乌头、狼毒等，后来的实践证明，当时认为“无毒”、多服和久服不伤人的“上品”也发生了中毒死亡病例，如人参等。而“中品”中的百合、麻黄等也被实践证明是有一定毒性的药物，不可滥用。

3.2 药品不良反应监测方法与报告系统

3.2.1 药品不良反应监测方法

鉴于药品不良反应的严重性，许多发达国家从 20 世纪 60 年代开始，先后开展了药品不良反应的监测工作。我国卫生部于 1988 年在北京、上海两地进行了药品不良反应监测工作的试点，并在全国范围内逐步扩大。我国于 1989 年组建了国家药品不良反应监测中心。1998 年加入 WHO 国际药品监测合作中心。2001 年将药品不良反应报告制度纳入修订的《中华人民共和国药品管理法》中，且已在 31 个省级及 1 个军队系统建立药品不良反应监测中心，并逐渐完善了分支机构，还于 2003 年 9 月开始发布药品不良反应信息通报，

2004 年实施《药品不良反应报告和监测管理办法》。目前，常用的药品不良反应监测方法有自愿呈报系统、集中监测系统、病例对照研究、队列研究、记录联结和记录应用等。

### 自愿呈报系统 (spontaneous reporting system)

自愿呈报系统是一种自愿而有组织的报告系统，国家或地区设有专门的药品不良反应登记处，成立有关药品不良反应的专门委员会或监测中心，委员会或监测中心通过监测报告单位把大量分散的不良反应病例收集起来，经加工、整理、因果关系评定后储存，并将不良反应信息及时反馈给监测报告单位以保障用药安全。目前，世界卫生组织国际药物监测合作中心的成员国大多采用这种方法。

自愿呈报系统的优点是监测覆盖面大、监测范围广、时间长、简单易行。药品上市后自然地加入被监测行列，且没有时间限制。药品不良反应能够得到早期警告。由于报告者及时得到反馈信息，可以调整治疗计划，合理用药。缺点是存在资料偏差和漏报现象。

### 集中监测系统

集中监测系统即在一定时间、一定范围内详细记录药品不良反应的发生情况。根据研究目的分为病源性和药源性监测。病源性监测是以患者为线索，了解患者用药及药品不良反应情况。药源性监测是以药品为线索，对某一种或几种药品的不良反应进行监测。

集中监测系统通过对资料的收集和整理，对药品不良反应的全貌有所了解，如药品不良反应出现的缓急和轻重程度，不良反应出现的部位和持续时间，是否因不良反应而停药，是否延长住院期限，各种药品引起的不良反应发生率及转归等。

### 病例-对照研究 (case control studies)

病例-对照研究是对比有某病的患者组与未患病的对照组的研究，其目的是为了找出两组对先前药物暴露的差异。即在人群中患有拟研究的疾病——患者组（病例组）与未有患那种疾病的人群（对照组）相比较，研究前者拥有假说因素是否更高。在药品不良反应监测中，拟研究的疾病为怀疑药品引起的不良反应，假说因素则是可疑药品。可疑药品在病例组的暴露率与对照组比较，如果两者在统计学上有意义，说明它们的相关性成立。Herbst 等发现母亲孕期服用己烯雌酚与女儿阴道腺癌的关系，就是采用病例-对照法研究的。

### 队列研究 (cohort studies)

队列研究是将样本分为两个组进行观察，一组为暴露于某一药品的患者，另一组为不暴露于该药品的患者，验证两组间结果的差异，即不良事件的发生率或疗效。一般分为前瞻性队列研究、回顾性队列研究和双向性队列研究。前瞻性队列研究在药品不良反应监察中较常用。前瞻性调查是从现在时点起，对固定人群的观察。优点主要有 ① 可收集到所有的资料；② 患者的随访可持续进行；③ 可以估计相对和绝对危险度；④ 假设可产生，亦可得到检验。缺点主要有 ① 资料可能偏性；② 容易漏查；③ 假若药品不良反应发生率，为了得到经得起统计学检验的病例数，就得扩大对象人群或延长观察时间，但有时不易做到；④ 费用较高。英国西咪替丁的上市后监测就是采用队列研究进行的。

### 记录联结 (record linkage)

记录联结是指通过独特方式把各种信息联结起来, 可能会发现与药品有关的事件。通过分析提示药品与疾病间和其他异常行为之间的关系, 从而发现某些药品的不良反应。如通过研究发现安定类药与交通事故之间存在相关性, 证实安定类药有嗜睡、精力不集中的不良反应, 因此建议驾驶员、机器操作者慎用。阿司匹林与脑出血间也存在统计学关系。记录联结是一种较好地监测药品不良反应的方法, 计算机的广泛应用将大大有利于记录联结的实施。

### 记录应用

是指在一定范围内通过记录使用研究药品的每例患者的所有相关资料, 以提供没有偏性的抽样人群, 从而了解药品不良反应在不同人群的发生情况, 计算药品不良反应发生率, 寻找药品不良反应的易发因素。根据研究的内容不同, 记录应用规模可大可小。

## 3.2.2 药品不良反应的报告系统

各国情况不同, 监测系统各不相同。我国药品不良反应监测报告工作由国家食品药品监督管理局主管, 监测报告系统由国家药品不良反应监测中心和专家咨询委员会、省市级中心监测报告单位组成。

### 药品不良反应报告要求

2011 年 7 月 1 日起施行的《药品不良反应报告和监测管理办法》明确指出: 药品生产、经营企业和医疗机构应当主动收集药品不良反应, 获知或者发现药品不良反应后应当详细记录、分析和处理, 填写《药品不良反应/事件报告表》并报告。

### 药品不良反应报告范围

- (1) 新药监测期内的国产药品应当报告该药品的所有不良反应; 其他国产药品, 报告新的和严重的不良反应。
- (2) 进口药品自首次获准进口之日起 5 年内, 报告该进口药品的所有不良反应; 满 5 年的, 报告新的和严重的不良反应。
- (3) 药品生产、经营企业和医疗机构发现或者获知新的、严重的药品不良反应应当在 15d 内报告, 其中死亡病例须立即报告; 其他药品不良反应应当在 30d 内报告。有随访信息的, 应当及时报告。

### 严重药品不良反应的定义

严重药品不良反应是指因使用药品引起以下损害情形之一的反应: ① 导致死亡; ② 危及生命; ③ 致癌、致畸、致出生缺陷; ④ 导致显著的或者永久的人体伤残或者器官功能的损伤; ⑤ 导致住院或者住院时间延长; ⑥ 导致其他重要医学事件, 如不进行治疗可能出现上述所列情况的。

### 新的药品不良反应定义

新的药品不良反应是指药品说明书中未载明的不良反应。说明书中已有描述，但不良反应发生的性质、程度、后果或者频率与说明书描述不一致或者更严重的，按照新的药品不良反应处理。对上市 5 年以上的药品，对已知的比较轻微的不良反不要求报告，如三环类抗抑郁药引起的口干、阿片类药物所致便秘，地高辛引起的恶心等。

## 3.3 药品不良反应的防治

对医师和药师来说，药物治疗所带来的不良反应是个几乎天天面临的课题。药物治疗在取得疗效的同时也伴随着药品不良反应的风险。因此，只有充分认识药品不良反应产生的各种影响因素，才能合理有效地防止药品不良反应。理想的药物治疗是以最小的药品不良反应风险取得最佳的药物治疗效果。

### 3.3.1 引起药品不良反应的常见因素

临床应用的药品种类繁多，用药途径不同，体质又因人而异，因此药品不良反应发生的原因也是复杂的。引起药品不良反应的常见因素主要有三大类，即药物因素、机体因素和其他因素。

#### 药物因素

##### 1. 药物作用的性质

药物在体内的作用具有选择性，当一种药物对机体的组织和器官有多种作用时，若其中一项为治疗作用，其他作用就成为不良反应。如麻黄碱兼有平喘和兴奋中枢作用，当用于防治支气管哮喘时，兴奋中枢神经引起的失眠便为不良反应。这类不良反应常常是难以避免的。

##### 2. 药物剂量与剂型

用药的剂量过大，或者连续用药时间过长发生不良反应的可能性大。同一药物剂型不同，由于制造工艺和用药方法的不同，可以改变药物的生物利用度，影响药物的吸收与血中药物的浓度，如不注意掌握，即会引起不良反应。

##### 3. 药物杂质

由于技术原因，药物在生产过程中常残留微量中间产物或杂质，这些物质虽有限量，但也可引起不良反应。青霉素引起的过敏性休克就是由于发酵生产过程中，由极少量青霉素降解产生的青霉烯酸和酸性环境中部分青霉素分解产生的青霉噻唑酸所引起。另外，由于药物在储存过程中有效成分分解生成的某些物质也会对机体产生不良反应。例如，四环素在温暖条件下保存可以发生降解，生成棕色黏性物质 4-差向脱水四环素，该降解产物可以引起肾脏近曲小管弥漫性损害，称为范科尼综合征。

##### 4. 药物添加剂

药物生产过程中加入的溶剂、赋形剂、稳定剂、增溶剂、着色剂等也可引起各种不良反应。例如 20 世纪 60 年代，澳大利亚某制药公司将苯妥英钠的赋形剂碳酸钙改为乳糖，结果导致癫痫患者用药后出现共济失调、精神障碍和复视等神经系统症状。其原因是碳酸钙能与苯妥英钠形成可溶性复盐减少苯妥英钠的吸收，乳糖则

不与苯妥英钠发生相互作用, 因而使苯妥英钠吸收率增加 20%~30%, 服药后产生不良反应。苯妥英钠注射液静脉注射后, 出现的低血压与其溶剂丙二醇有一定关联。防腐剂对羟基苯甲酸酯则可以引起荨麻疹。

## 机体因素

### 1. 生理因素

(1) 特殊人群。少年、儿童对药物反应与成年人不同, 药品不良反应发生率较成年人高。小儿特别是新生儿和婴幼儿各系统器官功能不健全, 肝脏对药物的解毒作用与肾脏对药物的排泄能力低下, 肝酶系统发育尚未完善, 因而易发生药品不良反应。例如, 新生儿应用氯霉素后易出现灰婴综合征, 这是由于新生儿肝酶发育不完善, 葡萄糖醛酸的结合力差, 以及肾脏排泄能力降低致使氯霉素在体内蓄积而引起循环衰竭。又如四环素和新形成的骨整合, 产生四环素-钙正磷酸盐络合物, 在新生儿可引起骨生长抑制及幼儿牙齿变色和畸形, 但对成人则无影响。老年人不良反应发生率随年龄增加而升高, 50~60 岁药品不良反应发生率为 14.4%, 61~70 岁为 15.7%, 71~80 岁为 18.3%, 81 岁以上为 24%。老年人不良反应发生率高与多种因素有关。老年人肝肾功能减退, 药物的代谢和排泄能力降低; 此外, 老年人组织器官功能改变, 靶器官对某些药物敏感性增高。这些因素均能促进药品不良反应的发生。例如, 地西洋在青年人体内的平均半衰期为 40h, 在老年人体内则可延长至 80h。

(2) 性别。一般而言, 药品不良反应的发生率女性高于男性。例如, 保泰松引起的粒细胞减少及氯霉素引起的再生障碍性贫血, 女性的发生率分别比男性高 3 倍和 2 倍。女性也较男性容易发生药物性红斑狼疮。由于男女生理功能不同, 妇女在月经期和妊娠期对泻药及其他刺激性强烈的药物敏感, 有引起月经过多、流产及早产的危害。女性在妊娠期间应用某些药物还有导致胎儿发育异常的不良反应。

### 2. 遗传因素

(1) 个体差异。不同个体对同一剂量的相同药物有不同反应, 这种生物学差异普遍存在。例如, 水杨酸钠在男性患者中引起不良反应的剂量可相差 10 倍, 75% 的患者在服用水杨酸总量为 6.5~13.0g 时出现不良反应, 少数患者在总量为 3.25g 时出现不良反应, 个别患者在总量达 30.0g 左右时才出现反应。遗传基因的多态性是导致不同个体之间药品不良反应发生差异的重要原因。例如, 编码药物代谢酶、药物转运体、药物受体或离子通道的基因发生突变, 导致由这些基因编码的蛋白功能改变, 进而影响药物的代谢或药物的效应。乙酰化是许多药物, 如磺胺类、异烟肼等在体内灭活的重要代谢途径, 乙酰化的速度也受遗传基因的控制而表现为快型和慢型两种。慢型乙酰化者可能因体内缺乏乙酰化酶, 因此, 消除药物的速度比其他人慢。例如, 慢型乙酰化者长期服用异烟肼, 约有 23% 的患者患多发性外周神经炎; 而对快型乙酰化者, 其发生率只有 3% 左右。

(2) 种族。如果人群的种族不同, 发生的药品不良反应也有所不同。日本人和因纽特人群中有不少人是快型乙酰化者, 使用异烟肼易产生肝功能损害; 而英国人和犹太人群中慢型乙酰化者达 60%~70%, 这些人使用异烟肼易产生周围神经炎。在葡萄糖-6-磷酸脱氢酶 (G-6-PD) 缺乏者中, 非洲黑人主要缺乏 G-6-PD-A, 在服用伯氨喹、磺胺等药物出现溶血性贫血时, 红细胞的损害不太严重; 而高加索人主要缺乏 G-6-PD-B, 使用上述药物时, 红细胞的损害就比较严重。

(3) 特异质反应和变态反应。少数患者的特异性遗传素质使机体产生特异质反应, 这种反应是有害的, 甚至是致命的, 但只在极少数患者中出现。例如, 某些患者体内缺乏 G-6-PD, 患者的红细胞易受氧化性药物 (如伯氨喹、氨苯砜、阿霉素等) 的损害, 最终导致溶血性贫血。卡马西平引起的特异质反应主要表现为肝脏损害、恶血质、多器官超敏反应, 主要由卡马西平代谢产物作为半抗原或全抗原刺激机体而发生的非正常免疫反

应，有时也称过敏反应。药物引起的变态反应占全部药品不良反应的 6%~10%，其发生与剂量无关，而与患者的特异体质和免疫机制有关。

(4) 病理因素。疾病可以造成机体器官功能改变，继而影响药物在体内的药效学和药动学改变，诱发药品不良反应。例如，对于便秘患者来说，口服药物在消化道内停留时间长，吸收量多，易发生不良反应。慢性肝病患者由于蛋白合成作用减弱，血浆蛋白含量减少，使血中游离药物浓度升高，易引起不良反应。肝硬化患者服用地西洋，其  $t_{1/2}$  可达 105h（一般患者  $t_{1/2}$  为 46h），从而易致不良反应。肾病患者因肾功能减退，使许多药物的排泄受到影响，导致药物蓄积而诱发不良反应。如对于多黏菌素，患者的肾功能正常时，其神经系统的不良反应发生率约为 7%，而肾功能不良时可达 80%。因此，肝肾病患者不宜使用与一般患者相同的剂量和用药间隔时间，否则就易发生不良反应。支气管哮喘患者因气道的高反应性，使用普萘洛尔可导致哮喘发作，但普萘洛尔并不明显增加正常人的气道阻力。

(5) 营养状态。饮食的不平衡亦可影响药物的作用。如异烟肼引起的神经损伤，当处于维生素 B6 缺乏状态时则较正常情况更严重；对缺乏烟酸饲养的动物，当用硫喷妥钠麻醉时，作用增强。

## 其他因素

### 1. 给药方法

注射药物配伍使用是临床上最常用的给药方法之一。在实际应用、操作过程中，由于药物配伍不当、溶媒选择不合理等原因，使药物发生沉淀、浑浊、结晶、变色等理化反应，不仅可使药效降低，还可对人体造成损害。万古霉素与美洛西林配伍连续静脉滴注，两药可以相互反应，在输液管中生成白色浑浊乳状液，两者连续使用时存在配伍禁忌。氯化钾用于低血钾者，只宜口服或缓慢静脉滴注给药，若静脉推注可导致心搏骤停，应绝对避免。

给药途径不同关系到药物的吸收、分布，也影响药物发挥作用的快慢、强弱及持续时间。例如静脉给药直接进入血液循环，立即发生效应，较易发生不良反应；口服刺激性药物可引起恶心、呕吐等。

### 2. 联合用药

当多种药物不适当联合应用后，不良反应的发生率亦随之增高。据报告：5 种药物合用，其不良反应的发生率为 4.2%，6~10 种为 7.4%，11~15 种为 24.2%，16~20 种为 40%，21 种以上达 45%。联合用药增加不良反应发生概率的原因是多方面的，其中最常见的原因是药物在体内的相互作用影响了药物在体内的代谢过程，造成血药浓度显著升高，导致不良反应的发生。例如，苯妥英、华法林在体内主要经细胞色素 P450 酶（CYP450）2C9 代谢，氟尿嘧啶可以抑制 CYP450 2C9，当氟尿嘧啶与苯妥英或华法林合用时，可以使后两种药物代谢减少，血药浓度增高，易诱发不良反应。有些药物长期使用后能加速肝药酶的合成并增强其活性，使机体对另一些药物的代谢加速。在临床上酶诱导作用常可使药物稳态血药浓度降低，为了达到和维持疗效，必须加大剂量。一旦停用诱导剂，原来的血药浓度即升高，从而产生不良反应。



### 3.3.2 药品不良反应的预防

#### 新药上市前严格审查

为了确保药物的安全有效，新药上市前必须进行严格、全面的审查。新药的临床试验必须遵循临床前试验和临床试验的指导原则，完成试验后应提供完整的试验研究报告和相关的临床试验观察资料。新药评审专家本着实事求是的原则对每个申报的资料进行全面、翔实、严格的审查，以确保新药的安全性。

#### 新药上市后的监测

由于临床前研究和临床试验存在一定的局限性，故为了确保药物的安全性和有效性，必须进行新药上市后的监测。

#### 询问用药史

用药前应仔细询问患者是否有药物过敏史或家族药品不良反应史。

#### 合理用药

医师不合理使用药物也可能造成药品不良反应的发生。因此，提高医师合理用药的水平，同样能够避免不必要的药品不良反应的发生。

### 3.3.3 药品不良反应的处理

一旦发生不良反应，医护人员必须迅速采取有效措施，积极进行治疗。

(1) 及时停药，及时救治。在药物治疗过程中，若怀疑出现的病症是由于药物所引起而又不能确定为哪种药物时，如果治疗允许，最可靠的方法是首先停用可疑药物甚至全部药物，这样处理不仅可及时终止致病药物对机体的继续损害，而且有助于药品不良反应的识别。若治疗不允许中断，对于 A 型药品不良反应往往可通过减量，或者换用一种选择性更高的同类药物；对于 B 型药品不良反应则必须更换药物。

(2) 加强药物排泄，延缓药物吸收。如口服给药，可经洗胃（1：1000~1：5000 高锰酸钾溶液、稀过氧化氢溶液、浓茶或淡盐水反复洗胃）、催吐等方法加强药物的排泄；有些药物在胃内尚未被吸收而又不能洗胃排空时，可给予解毒剂，常用的解毒剂为活性炭，在必要及有条件时进行人工透析，以排除体内滞留的药物。

(3) 利用药物的相互作用来降低药理活性，减轻不良反应的发生。如阿托品对抗毛果芸香碱的毒性反应，纳洛酮解救吗啡中毒等。

(4) 药物过敏的救治。当发生药物过敏时，可应用抗组胺药、皮质激素、皮肤局部治疗药或抗感染药物进行及时治疗。



## 第四章 药物相互作用

### 4.1 概述

药物相互作用 (Drug-Drug Interaction, DDI) 是指同时或相继使用两种或两种以上药物时, 由于药物之间的相互影响而导致其中一种或几种药物作用的强弱、持续时间甚至性质发生不同程度改变的现象。

药物相互作用有广义和狭义之分。广义药物相互作用是指联合用药时所发生的疗效变化。疗效变化虽然有多种多样表现, 但结果只有两种可能, 即作用加强或作用减弱。从临床角度考虑, 作用加强可表现为疗效提高, 也可表现为毒性加大; 作用减弱可表现为疗效降低, 也可表现为毒性减轻。虽然多药联用的情况非常普遍, 但药物相互作用常常只在对患者造成有害影响时才引起充分注意。狭义的药物相互作用通常是指两种或两种以上药物同时或相继使用时产生的不良影响, 可以是药效降低甚至治疗失败, 也可以是毒性增加, 这种不良影响是单一药物应用时所没有的。

一个典型的药物相互作用对 (interaction pair) 由两个药物组成: 药效发生变化的药物称为目标药 (object drug 或 index drug), 引起这种变化的药物称为相互作用药或促发药 (interacting drug 或 precipitating drug)。一个药物可以在某一相互作用对中是目标药 (如苯妥英钠-西咪替丁), 而在另一相互作用对中是相互作用药 (如多西环素-苯妥英钠)。

#### 4.1.1 按发生机制分类

##### 体外药物相互作用

体外药物相互作用是指在患者用药之前 (即药物尚未进入机体以前), 药物相互间发生化学或物理性相互作用, 使药性发生变化。即一般所称化学配伍禁忌或物理配伍禁忌, 故又称之为物理化学性相互作用。

##### 药动力学相互作用

药物在其吸收、分布、代谢和排泄过程的任一环节发生相互作用, 均可影响药物在血浆或其作用靶位的浓度, 最终使其药效或不良反应发生相应改变。

##### 药效学相互作用

两种或两种以上的药物作用于同一受体或不同受体, 产生疗效的协同、相加或拮抗作用, 而对药物的血浆或作用靶位的浓度可无明显影响。

应当注意的是，有时药物相互作用的发生可以是几种机制并存。

### 4.1.2 按严重程度分类

#### 轻度药物相互作用

造成的影响临床意义不大，无须改变治疗方案。如对乙酰氨基酚能减弱呋塞米的利尿作用，但并不会显著影响临床疗效，也无须改变剂量。

#### 中度药物相互作用

药物联用虽会造成确切的不良后果，但临床上仍会在密切观察下使用。如异烟肼与利福平合用，利福平是肝药酶诱导剂，会促进异烟肼转化为具有肝毒性的代谢物乙酰异烟肼，而利福平本身也有肝功能损害作用，两者合用会增强肝毒性作用，但两药联用对结核杆菌有协同抗菌作用，所以这一联合用药对肝功能正常的结核病患者仍是首选用药方案之一，但在治疗过程中应定期检查肝功能。

#### 重度药物相互作用

药物联用会造成严重的毒性反应，需要重新选择药物，或须改变用药剂量及给药方案。如特非那定与许多药物（大环内酯类、咪唑类、H<sub>2</sub>受体阻断药、口服避孕药等）合用时代谢过程受阻，其原形对心脏毒性较大，可致患者室性心动过速而死亡。骨骼肌松弛药与氨基糖苷类抗生素庆大霉素等合用，可能增强及延长骨骼肌松弛作用，甚至引起呼吸肌麻痹。

此外，按药物相互作用发生的概率大小可分为：肯定、很可能、可能、可疑、不可能等几个等级。这主要是根据已发表的临床研究或体外研究、病例报告、临床前研究等文献结果进行判断。按发生的时间过程，有的药物相互作用可立即发生，如四环素类抗生素与含钙、铝、镁的抗酸药发生络合反应，可使四环素的吸收立即下降。另一些药物相互作用的影响可能需要数小时或几天后才表现出来，如华法林的抗凝作用可被合用的维生素 K 逐渐减弱。

## 4.2 体外药物相互作用

体外药物相互作用是指在患者用药之前（即药物尚未进入机体以前），药物相互间发生化学或物理性相互作用，使药性发生变化。即一般所称化学配伍禁忌或物理配伍禁忌。

### 4.2.1 分类

#### 可见配伍变化

包括溶液混浊、产气、沉淀、结晶及变色。可见配伍变化，应在混合后仔细观察，大多数是可以避免的。有些可见配伍变化不是立即发生的，而是在使用过程中逐渐出现的，更应该引起足够重视。如 20% 磺胺嘧啶

钠注射液 (pH 值为 9.5~11) 加入 10% 的葡萄糖注射液 (pH 值为 3.2~5.5) 中, 由于 pH 值的改变, 可使磺胺嘧啶微结晶析出, 这种结晶输入血管可造成栓塞。

### 不可见配伍变化

包括水解反应、效价下降、聚合变化及肉眼不能直接观察到的直径  $50\mu\text{m}$  以下的微粒等, 潜在的影响药物对人体的安全性和有效性。如在氨基酸注射液中不能加入对酸不稳定的药物, 因为该类药物在氨基酸营养液中容易降解; 维生素 C (pH 值为 5.8~6.9) 与偏碱性的氨茶碱 (pH 值为 9.0~9.5) 溶液混合时, 外观无变化, 但效价降低。

## 4.2.2 常见注射剂配伍变化产生的原因

### 沉淀

#### 1. 注射液溶媒组成改变

因改变溶媒的性质而析出沉淀。某些注射剂内含非水溶剂, 目的是使药物溶解或制剂稳定, 若把这类药物加入水溶液中, 由于溶媒性质的改变而析出药物产生沉淀。如氯霉素注射液 (含乙醇、甘油等) 加入 5% 葡萄糖注射液或 0.9% 氯化钠注射液中, 可析出氯霉素沉淀。

#### 2. 电解质的盐析作用

主要是对亲水胶体或蛋白质药物自液体中被脱水或因电解质的影响而凝集析出。如氟罗沙星注射剂与 0.9% 氯化钠注射液合用可发生盐析作用而出现沉淀。

#### 3. pH 值改变

pH 值发生改变时, 药物的溶解性也会发生改变, 会导致药物的析出。5% 硫喷妥钠 10mL 加入 5% 葡萄糖注射液 500mL 中, 由于溶液 pH 值下降导致产生沉淀。

#### 4. 形成配合物

如米诺环素与  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$  等金属离子形成难溶性配合物而析出沉淀。

### 变色

出现新的颜色, 或原有颜色消失。酚类化合物、水杨酸及其衍生物以及含酚羟基的药物如肾上腺素与铁盐发生配合反应, 或受空气氧化, 都能产生有色物质。

### 产气

碳酸盐、碳酸氢盐与酸类药物配伍, 铵盐与碱类药物配伍, 均可产生气体。

### 效价下降

某些药物在水溶液中不稳定, 易分解失效, 与其他药物合用, 可加速分解, 致药物活性下降。如氨苄西林在含乳酸根的复方氯化钠注射液中, 由于乳酸根可加速氨苄西林的水解, 4h 效价损失 20%。

### 聚合反应

氨苄西林 1% (w/v) 的储备液在放置期间, 会发生变色、溶液变黏稠、形成沉淀, 这是由于形成聚合物所致。

### 4.2.3 注射剂配伍变化的预测

根据注射药物的理化性质, 将预测符号分为 7 类。

AI 类为水不溶性的酸性物质制成的盐, 与 pH 值较低的注射液配伍时易产生沉淀。如青霉素类、头孢菌素类、苯妥英钠等。

BI 类为水不溶性的碱性物质制成的盐, 与 pH 值较高的注射液配伍时易产生沉淀。如红霉素乳糖酸盐、盐酸氯丙嗪、盐酸普鲁卡因等。

AS 类为水溶性的酸性物质制成的盐, 其本身不因 pH 值变化而析出沉淀。如维生素 C、氨茶碱、葡萄糖酸钙、甲氨蝶呤 (MTX) 等。

BS 类为水溶性的碱性物质制成的盐, 其本身不因 pH 值变化而析出沉淀。如硫酸阿托品、硫酸多巴胺、硫酸庆大霉素、盐酸林可霉素等。

N 类为水溶性无机盐或水溶性不成盐的有机物, 其本身不因 pH 值变化而析出沉淀, 但可导致 AS、BI 类药物产生沉淀。如氯化钾、葡萄糖、碳酸氢钠、氯化钠等。

C 类为有机溶媒或增溶剂制成不溶性注射液 (如氢化可的松), 与水溶性注射剂配伍时, 常由于溶解度改变而析出沉淀。如氯霉素、维生素 K<sub>1</sub>、地西洋等。

P 类为水溶性的具有生理活性的蛋白质 (如胰岛素), pH 值变化、重金属盐、乙醇等均可影响其活性或使其产生沉淀。如抗利尿激素、透明质酸酶、催产素、肝素等。

## 4.3 药动学方面的相互作用

药物代谢动力学 (pharmacokinetics, PK) 简称药动学, 是研究药物在体内变化规律的一门学科。药动学的研究内容主要包括: 一是药物的体内过程, 包括吸收、分布、代谢和排泄; 二是药物在体内随时间变化的速率过程。前者主要描述药物在体内变化过程的一般特点; 后者主要以数学公式定量地描述药物随时间改变的变化过程。

机体对药物的处理是药物与机体相互作用的一个重要组成部分, 药动学过程包括药物在其吸收、分布、代谢和排泄过程的任一环节发生相互作用, 均可影响药物在血浆或其作用靶位的浓度, 最终使其药效或不良反应发生相应改变。

### 4.3.1 影响药物吸收的相互作用

药物由给药部位进入血液循环的过程称为吸收。除静脉注射和静脉滴注给药外, 其他血管外给药途径都存在吸收过程。临床常用的血管外给药途径可分为消化道给药、注射给药、呼吸道给药及皮肤黏膜给药, 口服是最常用的给药途径。药物在胃肠道吸收时相互影响的因素有如下几个方面。

### pH 值的影响

药物在胃肠道的吸收主要通过被动转运。药物的脂溶性愈大、非解离型比值越大，越易吸收。胃肠道的 pH 值可通过影响药物的溶解度和解离度，进而影响药物的吸收。如酸性药物在酸性环境以及碱性药物在碱性环境下解离度低，非解离型药物占大多数，因而药物脂溶性较高，较易透过生物膜被吸收；反之，酸性药物在碱性环境或碱性药物在酸性环境下解离度高，因而药物脂溶性低，扩散透过生物膜的能力差，吸收减少。药物与能改变胃肠道 pH 值的其他药物合用，其吸收将会受到影响。如水杨酸类药物在酸性环境下吸收较好，若同时服用抗酸药碳酸氢钠，将减少水杨酸类药物的吸收。

### 配合作用与吸附作用的影响

含有 2、3 价的阳离子（ $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Al}^{3+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$  等）能与四环素类抗生素、异烟肼、喹诺酮类抗菌药物等形成不溶性或难以吸收的配合物，从而影响药物吸收。如口服的四环素与金属离子（ $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Al}^{3+}$ 、 $\text{Mg}^{2+}$  等）配合，使其吸收减少。

阴离子交换树脂如考来烯胺、考来替泊，对酸性分子如阿司匹林、地高辛、华法林、环孢素、甲状腺素等有很强的亲和力，妨碍了这些药物的吸收。药用炭、白陶土等吸附剂也可使一些与其一同服用的药物吸收减少，如林可霉素与白陶土同服，其血药浓度只有单独服用时的 10%。

这些药物相互作用可采用增加给药时间间隔的方法来避免。

### 胃肠运动的影响

大多数口服药物主要在小肠上部吸收，因此改变胃排空和肠蠕动速度的药物能影响目标药物到达小肠吸收部位的时间和在小肠滞留的时间，从而影响目标药物吸收程度和起效时间。

一般而言，胃肠蠕动加快，药物起效快，但在小肠滞留时间短，可能吸收不完全；胃肠蠕动减慢，药物起效慢，吸收可能完全。这在溶解度低和难吸收的药物中表现得比较明显。如地高辛片剂在肠道内溶解度较低，与促进胃肠蠕动的甲氧氯普胺等合用，地高辛的血药浓度可降低约 30%，有可能导致治疗失败；而与抑制胃肠蠕动的溴丙胺太林合用，地高辛的血药浓度可提高 30% 左右，如不调整地高辛剂量，就可能中毒；而口服快速溶解的地高辛溶液或胶囊，则溴丙胺太林对其吸收的影响相对较小。但是，对那些在胃的酸性环境中会被灭活的药物如左旋多巴，抑制胃肠蠕动的药物可增加其在胃黏膜脱羧酶的作用下转化为多巴胺（DA），从而降低其口服生物利用度。

### 肠吸收功能的影响

抗肿瘤药物如环磷酰胺、长春碱以及对氨基水杨酸、新霉素等能破坏肠壁黏膜，引起吸收不良。如环磷酰胺可使合用的地高辛吸收减少，血药浓度降低，疗效下降。

### 食物的影响

一般情况下食物可减少药物的吸收。如利福平、异烟肼等可因进食而吸收缓慢，但对药物吸收总量未有影响。但某些脂溶性药物，如灰黄霉素与高脂肪的食物同服，可明显增加吸收量。

### 肠道菌群的影响

消化道的菌群主要位于大肠内,胃和小肠内数量极少。因此,主要在小肠内吸收的药物较少受到肠道菌群的影响。口服地高辛后,在部分患者的肠道中,地高辛能被肠道菌群大量代谢灭活,如同时服用红霉素等能抑制这些肠道菌群的抗生素,可使地高辛血浆浓度增加一倍。

部分药物结合物经胆汁分泌,在肠道细菌的作用下可水解为有活性的原药而重吸收,形成肠肝循环。抗菌药物通过抑制细菌可抑制这些药物的肠肝循环。如抗生素可抑制口服避孕药中炔雌醇的肠肝循环,导致循环血中雌激素水平下降。

### 其他因素的影响

消化液是某些药物重要的吸收条件。硝酸甘油片舌下含服,需要充分的唾液帮助其崩解和吸收,如同服抗胆碱药,则由于唾液分泌减少而使之降效。

某些药物合并用药可影响胃肠道黏膜内外酶和酶系统,从而影响药物的吸收。如秋水仙碱能抑制肠黏膜中多种酶系统(如蔗糖酶、麦芽糖酶、乳酸酶等),导致维生素 B12 的吸收不良。

另外,口服以外的给药途径也有可能因相互作用而影响吸收。如应用局麻药时,常加入微量肾上腺素以收缩血管,延缓局麻药的吸收,达到延长局麻药作用时间、减少不良反应的效果。

## 4.3.2 影响药物分布的相互作用

药物吸收后,通过各种生理屏障经血液转运到组织器官的过程称为分布(distribution)。分布过程中的药物相互作用方式,可表现为相互竞争血浆蛋白结合部位,改变游离型药物的比例,或改变药物在某些组织的分布量,从而影响它们在靶部位的浓度。

### 竞争血浆蛋白结合部位

药物经吸收进入血液循环后,大部分药物或其代谢产物均不同程度地与血浆蛋白发生可逆性结合,称结合型药物;另一部分为游离型药物。

当药物合用时,它们可在蛋白结合部位发生竞争,结果是与蛋白亲和力较强的药物可将另一种亲和力较弱的药物从血浆蛋白结合部位上置换出来,使后一种药物的游离型增多。由于游离型的药物分子才能跨膜转运,产生生物活性,并能被分布、代谢与排泄,因此这种蛋白结合的置换可对被置换药物的药动学和药效学产生一定的影响。

通过体外试验很容易证明,许多药物间均存在这种蛋白结合的置换现象。因此,过去一度认为它是临床上许多药物相互作用的一个重要机制。但近年来,更严谨的研究得出结论:大多数置换性相互作用并不产生严重的临床后果,因为置换使游离型药物增多的同时,相应分布、消除的比例也增加,仅引起血药浓度的短暂波动。

保泰松与华法林的相互作用研究是对蛋白结合置换现象的临床意义进行重新认识的典型例子。保泰松可以增强华法林的抗凝作用而致出血不止。过去一直认为,保泰松将华法林从其血浆蛋白结合部位置换出来,游离型华法林浓度升高导致出血。并据此认为任何非甾体抗炎药(NSAID)均以这种方式增强华法林的抗凝作用。现在的研究认识到,华法林是 R 和 S 两种异构体的混合物, S 异构体的活性较 R 强 5 倍;保泰松除了竞



争置换出华法林外，还可抑制 S-华法林的代谢（由 CYP2C9/18 催化）而促进 R-华法林代谢（由 CYP1A2、CYP3A4 催化），这样表面上药物总的半衰期不变，但血浆中活性高的 S-华法林的比例增大，因而抗凝作用增强。

药物在蛋白结合部位的置换反应能否产生明显的临床后果，取决于目标药的药理学特性，那些蛋白结合率高、分布容积小、半衰期长和安全范围小的药物被置换下来后，往往发生药物作用的显著增强而导致不良的临床后果。表4-1列出了一些常见的通过血浆蛋白置换而发生药物相互作用的实例。

表 4-1：血浆蛋白置换引起的药物相互作用

| 目标药（被置换药物） | 相互作用药       | 临床后果   |
|------------|-------------|--------|
| 甲苯磺丁脲      | 水杨酸、保泰松、磺胺药 | 低血糖    |
| 华法林        | 水杨酸、水合氯醛    | 出血倾向   |
| MTX        | 水杨酸、呋塞米、磺胺药 | 粒细胞缺乏症 |
| 硫喷妥钠       | 磺胺药         | 麻醉时间延长 |
| 卡马西平、苯妥英钠  | 维拉帕米        | 两药毒性增强 |

改变组织分布

1. 改变组织血流量

某些作用于心血管系统的药物可通过改变组织血流而影响与其合用药物的组织分布。如去甲肾上腺素减少肝脏血流量，使得利多卡因在肝脏的分布量减少，导致代谢减慢、血药浓度增高；而异丙肾上腺素增加肝脏血流量，增加利多卡因在肝脏中的分布及代谢，使其血药浓度降低。

2. 组织结合位点上的竞争置换

与药物在血浆蛋白上的置换一样，类似的反应也可发生于组织结合位点上，而且置换下来的游离型药物可返回到血液中，使血药浓度升高。由于组织结合位点的容量一般都很大，通常对血药浓度影响不大，但有时也能产生有临床意义的药效变化。例如奎尼丁能将地高辛从骨骼肌的结合位点上置换下来，可使 90% 患者的地高辛血药浓度升高约 1 倍，两药合用时，地高辛用量应减少 30%~50%。

4.3.3 影响药物代谢的相互作用

药物在体内发生化学结构的改变称为代谢，或称为生物转化。药物代谢的主要场所是肝脏，肝脏进行药物代谢主要依赖于微粒体中的多种酶系。药物经代谢后可转化为无活性物质；或使原来无药理活性的药物转变为有活性的代谢产物；或将活性药物转化为其他活性物质；或产生有毒物质。影响药物代谢的相互作用占药动学相互作用的 40%，是一种具有重要临床意义的药动学相互作用。

酶诱导

某些药物能增加肝药酶的合成或提高肝药酶的活性，称之为酶诱导。酶诱导使目标药的代谢加快，一般是导致作用减弱或作用时间缩短。具有酶诱导作用的常见药物如表4-2所示。如口服抗凝血药双香豆素期间加服苯巴比妥，后者使血中双香豆素的浓度下降，抗凝作用减弱，表现为凝血酶原时间缩短。因此，如果这两类药物合用，必须应用较大剂量才能维持其治疗效应。

表 4-2: 常见的酶诱导及相互作用

| 药物种类     | 受影响药物                | 相互作用结果             |
|----------|----------------------|--------------------|
| 巴比妥类     | 巴比妥类、洋地黄毒苷、类固醇激素     | 血药浓度下降、药效减弱或不良反应减轻 |
| 保泰松、苯妥英钠 | 口服降血糖药、氢化可的松、茶碱      |                    |
| 利福霉素     | 口服抗凝药、地高辛、普萘洛尔、美托洛尔等 |                    |
| 灰黄霉素     | 口服抗凝药                |                    |

需要指出的是，酶诱导促使药物代谢增加，但不一定均导致药物疗效下降，因为有些药物的药效是由其活性代谢物引起的。如环磷酰胺在体外无活性，只有经肝药酶代谢活化生成磷酰胺氮芥，才能与 DNA 烷化发挥药理作用，抑制肿瘤细胞的生长增殖。另外，如果药物经代谢生成毒性代谢产物，与酶诱导剂合用就可能会导致不良反应增加。如异烟肼产生肝毒性代谢物乙酰异烟肼，若与利福平合用，后者的酶诱导作用将加重异烟肼的肝毒性。

酶抑制

一些药物能减少肝药酶的合成或者降低肝药酶的活性，称之为酶抑制。临床上因肝药酶的抑制而引起的药物相互作用较肝药酶诱导所引起的药物相互作用常见。肝药酶被抑制，将使另一药物的代谢减少，因而加强或延长其作用。具有酶抑制作用的常见药物如表4-3所示。如氯霉素与双香豆素合用，明显加强双香豆素的抗凝血作用，这是由于氯霉素抑制肝药酶，使双香豆素的半衰期延长 2~4 倍。

表 4-3: 常见的酶抑制及相互作用

| 药物种类      | 受影响药物                  | 相互作用结果             |
|-----------|------------------------|--------------------|
| 西咪替丁、阿司匹林 | 苯二氮草类药物                | 血药浓度上升、药效增强或出现毒性反应 |
| 氯霉素、异烟肼   | 苯妥英钠、口服降血糖药            |                    |
| 别嘌醇       | 口服抗凝药、AZA <sup>1</sup> |                    |
| 肾上腺皮质激素   | 三环类抗抑郁药、环磷酰胺           |                    |

有些药物在体内通过各自的灭活酶而被代谢，若这些酶被抑制，将加强相应药物的作用。食物中的酪胺在

<sup>1</sup>AZA 表示硫唑嘌呤 (azathioprine)

吸收过程中被肠壁和肝脏的单胺氧化酶所灭活，因而不呈现作用。但在服用单胺氧化酶抑制剂期间，若食用酪胺含量高的食物如奶酪、红葡萄酒等，由于肠壁及肝脏的单胺氧化酶已被抑制，被吸收的酪胺不经破坏，大量到达去甲肾上腺素能神经末梢，引起末梢中的去甲肾上腺素大量释放出来，使动脉血压急剧升高，产生高血压危象，危及患者生命。

虽然酶抑制可导致相应目标药自机体的清除减慢，体内药物浓度升高，但酶抑制能否引起有临床意义的药物相互作用取决于多种因素。

#### 1. 目标药的毒性及治疗窗的大小

药物相互作用能产生临床意义的药物通常其治疗窗很窄，即治疗剂量和中毒剂量之间的范围很小；或其剂量-反应曲线陡峭，药物浓度虽然只有轻微改变，但是其效果差异变化显著。如抗过敏药阿司咪唑具有心脏毒性，与酮康唑、红霉素等酶抑制剂合用时，由于代谢受阻血药浓度显著上升，可出现致死性的心脏毒性。而酮康唑抑制舍曲林的代谢则不会引起严重的心血管不良反应。

#### 2. 是否存在其他代谢途径

如果目标药可由多种肝药酶催化代谢，当其中一种酶受到抑制时，药物可代偿性经由其他途径消除，药物代谢速率所受影响可不大。但对主要由某一种肝药酶代谢的药物，如果代谢酶受到抑制，则容易产生明显的药物浓度和效应的变化。

#### 3. 与能抑制多种肝药酶的药物合用

有些药物能抑制多种肝药酶，在临床上容易发生与其他药物的相互作用。如 H<sub>2</sub> 受体阻断剂西咪替丁，其结构中的咪唑环可与肝药酶中的血红素部分紧密结合，故能抑制多种肝药酶而影响许多药物在体内的代谢。目前已报道有 70 多种药物的肝清除率在与西咪替丁合用后，出现不同程度的下降。临床上当药物与西咪替丁合用时，应注意调整剂量，必要时可用雷尼替丁代替西咪替丁。

酶抑制引起的药物相互作用常常导致药物作用的增强及不良反应的发生，但也有例外。如奎尼丁是酶抑制剂，而可待因须经肝药酶代谢生成吗啡产生镇痛作用，两者合用可使可待因的镇痛作用明显减弱，药效降低。

### 4.3.4 影响药物排泄的相互作用

药物及其代谢产物经机体的排泄器官或分泌器官排出体外的过程称为排泄。大多数影响药物排泄的相互作用发生在肾脏。当一种药物改变肾小管液的 pH 值、干扰肾小管的主动转运过程或重吸收过程或影响到肾脏的血流量时，就能影响一些其他药物的排泄，尤其对以原形排出的药物影响较大。

#### 改变尿液 pH 值

尿液的 pH 值通过影响解离型/非解离型药物的比例，改变进入肾小管内药物的重吸收。这主要是因为大多数药物为有机弱电解质，在酸性尿液中，弱酸性药物（pK<sub>a</sub> 为 3.0~7.5）大部分以非解离型存在，脂溶性高，易通过肾小管上皮细胞重吸收；而弱碱性药物（pK<sub>a</sub> 为 7.5~10）的情况相反，大部分以解离型存在，随尿液排出多。临床上可通过碱化尿液增加弱酸性药物的肾清除率，如苯巴比妥多以原形自肾脏排泄，当过量中毒时，可用碳酸氢钠碱化尿液，减少重吸收，促进苯巴比妥的排泄而解毒。同理，酸化尿液可促进碱性药物的排泄。

但在药物的相互作用中，尿液 pH 值改变的临床意义甚小，因为除小部分药物直接以原形排出，大多数

药物经代谢失活后，最终从肾脏消除；同时能大幅度改变尿液 pH 值的药物在临床上也很少使用。

### 干扰肾小管分泌

肾小管分泌是一种主动转运过程，要通过肾小管的特殊转运载体，包括酸性药物载体和碱性药物载体。当两种酸性药物合用时（或两种碱性药物合用），可相互竞争酸性（或碱性）载体，竞争力弱的药物，经由肾小管分泌的量减少，肾脏排泄减慢，有可能增强其疗效或毒性。如痛风患者合用丙磺舒和吡罗昔美，两者竞争酸性载体，可使吡罗昔美的分泌减少，排泄减慢，不良反应发生率明显增加。

但是有些药物间的这种竞争可被用于产生有益的治疗目的。如丙磺舒和青霉素竞争肾小管上的酸性转运系统，可延缓青霉素的经肾排泄过程，使其发挥持久的治疗作用。

### 改变肾脏血流量

减少肾脏血流量的药物可妨碍药物的经肾排泄，但这种情况在临床上并不多见。肾脏的血流量部分受到肾组织中扩血管的前列腺素生成量的调控。有报道指出，如果这些前列腺素的合成被吡罗昔美等药物抑制，则锂的肾排泄量会降低，并伴有血清锂水平的升高。这提示合用锂盐和 NSAIDs 的患者，应密切监测血清锂水平。

## 4.4 药效学方面的相互作用

药效学方面的药物相互作用是指不同药物通过与疾病相关药物靶点的影响，使一种药物增强或减弱另一种药物的效应或不良反应的现象。相互作用结果可分为药物效应的相加、协同和拮抗。

### 4.4.1 相加或协同作用

相加作用（addition effect）或协同作用（synergistic effect）是指作用于疾病相关靶点的两种药物合用的效果等于（相加）或大于（协同）单用效果之和。相加或协同作用是临床用药的主要目的。

#### 表现为药理作用的增强

如磺胺甲噁唑（SMZ）和甲氧苄啶（TMP）通过双重阻断机制（SMZ 抑制二氢叶酸合成酶，TMP 抑制二氢叶酸还原酶），协同阻断敏感菌的四氢叶酸合成，抗菌活性是两药单独等量应用时的数倍至数十倍，甚至呈现杀菌作用，且抗菌谱扩大，并减少细菌耐药性的产生。常将 SMZ 与 TMP 按 5：1 的比例制成复方磺胺甲噁唑（SMZco）用于临床。另外，临床上常用青霉素和庆大霉素联用抗感染、异烟肼和利福平联用抗结核，这些联用都表现为治疗效应的增强。

#### 表现为药理作用的相加

如应用一般治疗剂量的巴比妥类药物或其他具有中枢神经系统抑制作用的药物时，饮用少量酒即可引起昏睡，因为乙醇具有非特异性中枢神经系统的抑制作用，致使药理作用的相加。

表现为增加药物不良反应的风险

如治疗帕金森病的抗胆碱药物，与具有抗胆碱作用的其他药物（如氯丙嗪、H1 受体阻断药、三环类抗抑郁药）合用时可产生性质协同的相互作用，常可出现过度的抗胆碱能效应，在老年患者甚至可能出现抗胆碱危象。口服广谱抗生素抑制肠道菌群后，可使维生素 K 合成减少，从而增加香豆素类抗凝药的活性，应适当减少抗凝药的剂量。临床常见的药物相加或协同作用如表4-4所示。

表 4-4: 临床常见的药物相加或协同作用

| 相互作用药物              | 药理效应      |
|---------------------|-----------|
| NSAIDs 和华法林         | 增加出血的风险   |
| 血管紧张素转换酶抑制剂和氨苯蝶啶    | 增加高血钾的风险  |
| 维拉帕米和 $\beta$ 受体拮抗剂 | 心动过缓和停搏   |
| 氨基糖苷类和呋塞米           | 增加耳、肾毒性   |
| 骨骼肌松弛药和氨基糖苷类        | 增加骨骼肌松弛作用 |
| 乙醇与苯二氮草类            | 增强镇静作用    |
| MTX 与复方磺胺甲噁唑        | 骨髓巨幼红细胞症  |

4.4.2 拮抗作用

拮抗作用是指两种或两种以上药物合用所产生的效应小于其中一种药物单用的效应。在临床上，通常要尽量避免药物治疗作用的相互拮抗。根据作用机制，可将药物的拮抗作用分为两类。

竞争性拮抗

两种药物在共同的作用部位或受体上产生了拮抗作用。本类相互拮抗作用可发挥治疗作用，如在治疗虹膜炎时，交替使用毛果芸香碱和阿托品，可防止虹膜粘连；也可产生药理性拮抗作用，在药物中毒时抢救患者的生命。如用苯二氮草类受体拮抗剂氟马西尼抢救苯二氮草类过量中毒；用  $\alpha$ -肾上腺素受体激动剂去甲肾上腺素对抗氯丙嗪过量引起的低血压。

非竞争性拮抗

作用物与拮抗物不是作用于同一受体或同一部位，也可出现拮抗作用。如较大剂量的氯丙嗪用于治疗精神分裂症时，因阻断黑质-纹状体通路的多巴胺受体，使中枢乙酰胆碱作用相对增强，可引起锥体外系反应，而苯海索具有中枢抗胆碱作用，可减轻锥体外系反应；氨茶碱可因兴奋中枢而引起失眠，常合用催眠药加以对抗；维生素 B6 能增加外周多巴脱羧酶活性，加速左旋多巴在外周部位脱羧，减少左旋多巴进入中枢的量，降低左旋多巴的疗效，产生对抗左旋多巴的作用。



## 第五章 疾病对临床用药的影响

疾病是影响临床用药的重要因素，其通过改变药物在体内的吸收、分布、生物转化及排泄过程，导致药物代谢动力学的改变；同时也通过改变某些组织器官受体数目和功能，导致药效动力学的改变。因此，只有充分认识在治疗过程中病理状态对临床用药的影响，及时调整药物剂量、给药途径及给药间隔，才能达到对患者实施合理性、个体化药物治疗的方案，获得最佳治疗效果和最低治疗风险的目的。

### 5.1 疾病对药动学的影响

#### 5.1.1 疾病对药物吸收的影响

##### 改变胃排空时间

延长胃排空时间的疾病如胃溃疡、抑郁症、帕金森病、创伤或手术恢复期等，能推迟药物的吸收时间，使得药物达峰时间延长，药物起效时间变慢；而缩短胃排空时间的疾病如甲状腺功能亢进、胃酸过多及处于焦虑兴奋状态等则相反。

##### 改变小肠的药物吸收

小肠是药物吸收的主要部位，能改变小肠吸收功能的疾病，如节段性回肠炎，可减慢克林霉素、甲氧苄啶及磺胺类药物的吸收；慢性胰腺炎或胆囊纤维化的患者，可明显减少头孢氨苄、头孢噻肟的吸收。

##### 胆汁分泌减少

胆汁缺乏的患者可发生脂肪泻及并发吸收障碍综合征，而对一些脂溶性高的药物如脂溶性维生素、地高辛等，一般难以吸收。

##### 慢性疾病

慢性肝功能不全、肾功能不全、肾病综合征、心力衰竭、营养不良伴有低蛋白血症的患者，血浆中游离型药物浓度升高，降低了药物透过肠黏膜的浓度梯度，使口服药物吸收减少。肾功能减退者维生素 D 羟化不足，导致肠道 $\text{Ca}^{2+}$ 吸收减少；慢性尿毒症患者常伴有胃肠功能紊乱，如腹泻、肠黏膜水肿等，能减少药物吸收，同时由于胃内氨的含量增高，使 pH 值升高，可减少弱酸性药物在胃内的吸收。

### 心力衰竭

心力衰竭患者由于胃肠道瘀血，影响药物吸收，药物生物利用度可减少达 50%。

### 营养不良

营养不良、恶性贫血、糜烂性胃炎的患者，由于内因子分泌减少，可造成 B12 缺乏。

### 药物吸收量与注射部位血流量有关

当患者处于休克状态时，由于周围循环衰竭，皮下或肌肉注射药物吸收受阻，应采取静脉给药的方式才能达到抢救目的。

## 5.1.2 疾病对药物分布的影响

药物的体内分布主要受血浆蛋白含量、体液 pH 值、药物脂溶性等多种因素影响。其中血浆蛋白含量及其与药物结合能力是影响药物体内分布的最重要因素之一，药物与血浆蛋白结合率稍有改变，就可能明显改变药物的药理作用。

### 疾病对药物血浆蛋白结合率的影响

肝脏疾病时，蛋白合成减少，从而使血浆蛋白结合率降低，游离型药物增加，可使药物的组织分布范围扩大。血浆蛋白含量低的患者，按常规剂量用药时，有可能发生不良反应。低白蛋白血症患者使用地西泮、泼尼松等药物，可出现明显毒性反应，使用苯妥英钠、华法林及洋地黄等蛋白结合率高的药物也可出现此种现象。故此类患者用药应注意减少用量，从最小有效剂量开始，必要时做血药浓度监测。

### 疾病对血液 pH 的影响

肾病可引起血液 pH 值的变化，影响药物解离度及药物向组织的分布，如肾病伴酸中毒可使水杨酸和苯巴比妥等弱酸性药物分布到中枢组织，可能增加中枢毒性。

## 5.1.3 疾病对药物代谢的影响

### 影响肝脏功能的疾病

肝脏在药物的代谢中起着重要的作用，大多数药物在肝脏内经过生物转化后转变为无活性的代谢产物而排出体外。肝脏功能减退时，肝药酶数量减少、活性下降，药物在肝脏的代谢灭活减少，可使药物效应增强，甚至毒性反应增加。如肝硬化患者的地西泮半衰期可显著延长，药效也随之延长，这时常规剂量的药物也可导致昏迷。此外，能影响肝血流量的疾病对药物代谢也有一定的影响，如甲状腺功能亢进的患者交感神经兴奋，心率加快，肝血流量随心输出量增加而增加，利多卡因、维拉帕米、普萘洛尔、吗啡、哌替啶等药物在肝脏代谢



加快，半衰期缩短；而充血性心力衰竭的患者，上述药物在肝脏代谢则减慢。有些药物须经肝脏活化才具有药理作用，如泼尼松等，故肝功能不全的患者，血液中活化的泼尼松龙浓度下降，因而药理作用降低。

### 影响肾脏功能的疾病

肾脏是仅次于肝脏的药物代谢器官。肾脏能代谢很多药物。近曲小管含有高浓度的葡萄糖醛酸转移酶，使药物大量与葡萄糖醛酸结合。例如，静脉注射呋塞米，20%在肾脏葡萄糖醛酸化，50%胰岛素的消除是通过肾脏代谢。肾脏疾病时，药物在体内的转化速度和途径均可以发生改变，如尿毒症患者对苯妥英钠的氧化代谢加快，表现为常规剂量下难以控制癫痫发作。

### 呼吸系统疾病

呼吸系统疾病也可以影响药物的代谢，如慢性呼吸功能不全患者对普鲁卡因的代谢减慢；慢性哮喘对甲苯磺丁脲的代谢加快；急性肺水肿患者，因肺血气交换减少，影响肝内血供，使氨茶碱代谢减慢，半衰期延长。

## 5.1.4 疾病对药物排泄的影响

药物有多种排泄途径，如尿液、胆汁、肠液、唾液、汗腺等，其中最主要的排泄器官是肾脏。肾功能不全的患者，主要是经肾脏排泄的药物容易在体内蓄积，药物半衰期延长，药理效应增强，甚至发生毒性反应。许多药物的不良反应发生率明显高于肾功能正常者，而且与肾功能损害程度密切相关。

### 肾小球滤过率（GFR）改变

急性肾小球肾炎及严重肾功能减退患者的 GFR 下降，主要经肾小球滤过而排出体外的药物如地高辛、氨基糖苷类等排泄减慢，半衰期延长，药效增强。因此，肾功能减退患者使用上述药物时，应根据肾功能调节剂量。肾病综合征时，肾小球毛细血管通透性增加，致使药物排除增多，药效降低。

### 肾小管分泌的改变

肾小管分泌是主动转运过程，需要有载体参加，一般不受血浆蛋白结合的影响。弱酸性或弱碱性药物从肾小管主动分泌，各自的分泌通道并不相同，但同类分泌通道却缺乏特异性。如弱酸类利尿药呋塞米及氢氯噻嗪一般通过有机酸转运机制分泌进入肾小管管腔达到作用部位，但在尿毒症时，体内积蓄的内源性有机酸阻止其达到作用部位，以致要增大药物剂量才能在管腔内达到有效浓度，发挥利尿作用。

### 肾小管和集合小管的重吸收改变

尿液 pH 值能影响非解离型药物的比例，从而影响药物的被动重吸收。弱酸性药物在碱性环境中易解离，当患者 pH 值升高时，排泄增多。弱碱性药物（吗啡、可待因、氨茶碱）在碱性环境中难解离，当 pH 值升高时排泄减少。故临床上可通过调节尿液 pH 值的方法来治疗药物中毒，如碳酸氢钠碱化尿液治疗苯巴比妥中毒。

### 肾血流量减少

休克、心力衰竭、肾动脉病变均可使肾血流量减少，肾小球滤过、肾小管分泌和肾小管重吸收等功能均可发生障碍，从而影响药物的经肾排泄。

### 肝脏疾病影响药物经胆汁排泄

某些药物以原型或其代谢产物的形式按主动转运经胆汁排泄，如红霉素。当肝功能减退时，由于肝血流量减少，进入肝细胞的药物减少，同时药物从肝细胞到胆汁的主动转运过程发生障碍，可使药物经胆汁排出减少，药物的肝肠循环减弱。如肝功能正常者服用地高辛后 7d 内从胆汁中的排出量为给药量的 30%；而肝功能减退者服用同等剂量后，7d 内的排出量仅为 8%。任何影响肝血流量、肝细胞对药物的摄取、药物在肝内的代谢、药物向胆汁的转运、胆汁形成的速度等因素，均可影响药物自胆汁的排泄。

## 5.2 疾病对药效学的影响

### 5.2.1 疾病引起受体数目改变

大多数药物与靶细胞上的受体结合，激动或阻断受体，产生药理效应。而组织细胞内受体的数目、亲和力及内在活性可因疾病的影响而产生改变。研究发现，某些疾病产生针对自身受体的抗体，可阻断受体与药物的正常结合，某些疾病还可以引起体内 cAMP、IP<sub>3</sub>/DG 和 G 蛋白等细胞内信使的活性产生改变，此种状态下用药，药物效应必然发生改变。例如，甲状腺功能亢进患者的  $\beta$  受体比正常人多 1 倍，用了  $\beta$  受体激动剂很容易引起心律失常。因此，疾病对药物靶受体的影响是改变药物效应的一个重要因素。

### 高血压病

高血压病患者交感神经活性增高，使  $\beta$  受体暴露于高浓度的肾上腺素和去甲肾上腺素中，致使  $\beta$  受体下调。普萘洛尔的降压作用是通过阻断  $\beta$  受体数目实现的，有利于  $\beta$  受体数目的向上调节。对于内源性儿茶酚胺高的患者，其减慢心率、降低血压的作用相当显著，而对体内儿茶酚胺浓度不高的患者，其治疗效果较差。

### 支气管哮喘

哮喘患者支气管平滑肌上的  $\beta$  受体数目减少，且与腺苷酸环化酶的偶联有缺陷，体内 cAMP 含量降低，使  $\alpha$  受体的功能相对占优势，引起支气管收缩，诱发哮喘。治疗时应用  $\beta$  受体激动剂如沙丁胺醇等舒张支气管平滑肌的同时，加用  $\alpha$  受体阻断药或糖皮质激素后可出现良好的治疗效果，因为糖皮质激素能使 cAMP 含量升高，哮喘得以缓解。而大剂量  $\beta$  受体激动剂可拮抗机体内源性糖皮质激素的功能，对哮喘产生不良效果，故目前临床不主张大剂量使用  $\beta$  受体激动剂。

## 5.2.2 疾病引起机体对药物的敏感性改变

### 肝脏疾病

肝病患者体内氨及短链脂肪酸等代谢异常,使脑功能处于非正常状态,对较常用的镇静催眠药、镇痛药和麻醉药的敏感性几乎都增强,甚至诱发肝性脑病。如慢性肝炎患者,尤其是发生肝性脑病的患者,在使用氯丙嗪和地西泮镇静时,使用常规剂量就会使患者产生木僵和脑电波减慢,宜选用奥沙西泮,但仍需慎重给药,宜从小剂量开始。肝硬化水肿和腹腔积液的患者使用过强的利尿剂治疗,由于过度失钾,能加重肝性脑病症状,诱发肝昏迷,应用保钾利尿剂治疗。

### 肾脏疾病

肾功能衰竭引起尿毒症时,引起电解质和酸碱平衡紊乱,导致机体内各种生物膜的电位及平衡机制改变,以致改变机体对药物的敏感性。由于血脑屏障有效性降低,对镇静催眠药的中枢神经系统抑制效应更敏感。由于凝血机制的改变,使机体对抗凝血药更敏感,使用阿司匹林和其他非甾体类抗炎药(NSAIDs)更易引起胃肠出血。

### 心脏疾病

心脏自律性紊乱与心肌损害相伴,并会被药物增强。地高辛的心脏毒性会被低钾血症和高钙血症所增强,低钾血症还能明显减弱许多抗心律失常药的效应,故在治疗心律失常时要注意电解质的平衡,同时药物的剂量需要适当调整。有严重缺氧疾患者,地高辛更易引发心律失常。对药物敏感性的显著改变也可由治疗的终止而诱发。如冠心病患者长期使用 $\beta$ 受体阻断药治疗停止后,会持续数日对肾上腺素有高敏性。此类患者必须缓慢地减少 $\beta$ 受体阻断药的治疗剂量,以免引起反跳。

## 5.2.3 疾病引起受体后效应机制改变

疾病引起受体后效应机制改变可以地高辛对不同类型心力衰竭的效应为例。不同原因所致的心力衰竭,其 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶后效应机制受到抑制或损害的程度也不一致,使用强心苷的临床疗效也不一样。对低心输出量型心力衰竭,如高血压、心瓣膜病、先天性心脏病等心脏长期负荷过重引起的心力衰竭,应用强心苷治疗效果较好,药物强心苷受体后效应机制没有受损,它能增加心肌收缩力,降低前后负荷,增加心输出量;而高心输出量型心力衰竭,如甲状腺功能亢进、贫血继发的心力衰竭、肺源性心脏病所致心力衰竭,由于存在心肌缺氧或能量代谢障碍,使强心苷受体后效应机制受到严重影响,因而应用强心苷治疗效果较差,易引发毒性反应,应治疗原发病。

## 5.3 疾病状态下的临床用药

肝脏是药物代谢的主要场所,肾脏是药物排泄的主要器官,肝肾疾病或其他脏器的病变引起肝肾功能减退时,药物代谢排泄必然受到影响,从而影响药物的药理效应,甚至造成药物在体内的蓄积,引起严重毒性反应。

### 5.3.1 肝脏疾病的临床用药

#### 肝脏疾病对临床用药的影响

肝脏疾病可引起肝血流量减少或肝药酶活性降低,使药物的肝清除率减少,药物在体内蓄积。如钙通道阻滞药非洛地平、硝苯地平、尼莫地平等在肝硬化患者的血浆清除率和首过消除明显降低,半衰期显著延长。肝硬化患者口服这些药物时,剂量仅为正常剂量的 25%~50%。

急性病毒性肝炎或肝硬化时,许多药物的血浆蛋白结合率降低,血浆中游离型药物浓度增高,这与肝病时血浆蛋白合成减少、血浆蛋白结合部位减少或内源性抑制物蓄积有关。为确保肝病时用药安全,肝硬化患者应从小剂量开始用药,并随时观察临床反应以便及时调整剂量及给药间隔,必要时可进行血药浓度监测。

口服给药存在首过消除,肝病患者首过消除减少,药物的生物利用度增加,药物的血药浓度升高,故对肝病患者使用普萘洛尔、美托洛尔、拉贝洛尔、阿司匹林、利多卡因、氯丙嗪、吗啡、哌替啶等具有明显首过消除效应的药物时,应减少给药剂量、并延长给药间隔时间。

#### 肝功能不全时用药注意事项

肝脏疾病时,药物的消除速率减慢,血药浓度升高,药物的半衰期延长,但只要血药浓度的变化不超出 2~3 倍,且机体没有受体敏感性的改变,则该血药浓度的变化并没有太大的临床意义。但据统计,药物引起肝功能损害占药物不良反应的 10%~15%,而多数药物都能引起不同程度的肝功能损害。肝脏疾病用药应注意以下几点:① 禁用或慎用具有肝功能损害作用的药物,如必须应用,应进行生化监护;② 慎用经肝脏代谢且不良反应多的药物;③ 禁用或慎用可诱发肝性脑病的药物。

### 5.3.2 肾脏疾病时的临床用药

#### 肾脏疾病对临床用药的影响

肾脏是药物排泄的主要器官,肾功能减退时,药物的吸收、分布、生物代谢、排泄以及机体对药物的敏感性均可能受到影响。肾功能不全患者,药物易在体内蓄积,药物半衰期延长,药效提高,甚至发生毒性反应。例如,肌酐清除率近似正常值的患者( $Q_c = 83\text{mL/min}$ )肌内注射卡那霉素  $7\text{mg/kg}$ ,  $t_{1/2}$  为 1.5h,而肾功能衰竭患者( $Q_c = 8\text{mL/min}$ )  $t_{1/2}$  可达 25h。

#### 肾功能不全时选药原则

肾功能不全的患者在选择治疗药物及制定用药方案时,应遵循以下几点原则:① 尽可能选用肾毒性较低或无肾毒性的药物;② 选择那些在较低浓度即可生效且不良反应容易辨认的药物;③ 评估患者的肾功能,确定适当的给药剂量及给药间隔时间。

**肾功能减退时给药方案调整**

肾功能减退时，如仍按照常规方案给药，可因药物在体内蓄积而引起毒性反应。故对肾功能不全的患者使用主要经肾排泄且毒性较大的药物，应先评估患者的肾功能，然后根据患者的肾功能减退程度调整给药方案，确定适当的给药剂量及间隔时间。



## 第六章 特殊人群用药

### 6.1 妊娠期和哺乳期妇女用药

#### 6.1.1 妊娠期临床用药

妊娠期由于母体变化、胎儿胎盘的存在及激素的影响，药物代谢和转运与非妊娠时期有很大差别。在全妊娠过程中，母体、胎盘、胎儿三者相互关联组成一个生物学、药物代谢动力学的组合单位。除极少数药物（例如胰岛素、肝素）不通过胎盘到胎儿，大多数药物均能通过胎盘进入胎儿体内。因此，孕妇用药必须了解药物的药代动力学，了解药物经胎盘到胎儿体内对胎儿及新生儿的药理作用，选择安全有效的药物，适时、适量地用药。

#### 药物在胎盘的转运与代谢

胎盘由羊膜、属于子体部分的绒毛膜和属于母体部分的底蜕膜构成，将母血与胎儿血分开，称“胎盘屏障”。胎盘通透性与一般的血管生物膜相似，相当多的药物能够通过“胎盘屏障”进入胎儿体内。感染、缺氧常能破坏“胎盘屏障”，能使正常情况下不易通过“胎盘屏障”的抗生素容易通过。

##### 1. 影响药物通过胎盘的因素

药物多以被动转运方式经胎盘转运，其速度受以下因素影响。① 药物脂溶性高低。脂溶性药物，如安替比林及硫喷妥钠，能很快地以扩散方式通过胎盘。② 药物分子的大小。较小分子量药物比大分子量药物扩散速度快。③ 药物离子化程度。④ 与蛋白结合能力。药物与蛋白质结合能力的高低与通过胎盘的药量成反比。⑤ 胎盘血流量。合并先兆子痫、糖尿病等全身性疾病的孕妇，麻醉或脐带受压迫时引起子宫胎盘血流量的改变，也可以使胎盘输送功能受到不同程度的影响，减缓药物转运。

##### 2. 药物在胎盘的代谢

有些药物需要在胎盘经过代谢转化，才能成为容易输送的物质。胎盘有无数有活力的酶系统，具有生物合成及降解药物的功能。有些药物通过胎盘代谢降低活性，有些药物则增加活性。如天然或人工合成的肾上腺皮质激素，皮质醇及泼尼松通过胎盘转化为失活的 11-酮衍化物；地塞米松通过胎盘则不需要经过代谢就能进入胎儿体内。因此，为了治疗孕妇疾病可用泼尼松，治疗胎儿疾病宜应用地塞米松。胎盘能代谢的仅限于几类酶所作用的物质，主要承担甾体类及多环碳氢化合物的代谢。

## 母体药代动力学

### 1. 药物吸收

妊娠期因孕激素影响胃肠系统的张力及活动力减弱,胃酸分泌减少,使口服药物的吸收延缓,达峰时间延长。但难溶性药物(如地高辛)因药物通过肠道的时间延长而生物利用度提高。

妊娠妇女由于肺潮气量和每分通气量明显增加,心排出量和肺血流量也增加,可使呼吸道吸入给药经肺泡摄取的药量增加。在妊娠妇女吸入麻醉时麻醉药的剂量通常应减少。

### 2. 药物分布作用

药物吸收后进入较非孕期增多的血浆、体液及脂肪组织中,使药物的分布容积增大,血药浓度低于非妊娠期。

### 3. 药物与蛋白结合

妊娠期虽然生成白蛋白的速度加快,但因血浆容积增加,形成生理性血浆蛋白低下。同时妊娠期很多蛋白结合部位被内分泌素等物质所占据,所以使妊娠期药物蛋白结合能力下降,游离药物增多,药效和不良反应增强。

### 4. 肝的代谢作用

肝微粒体酶降解的药物可能减少,妊娠期雌激素水平使胆汁在肝脏郁积,药物从胆汁排出减慢,从而使药物在肝脏清除减慢。

### 5. 药物排出

肾血流量及肾小球滤过率均增加,肾排泄药物或代谢产物加快,使主要以原形从尿中排出的药物消除加快,血药浓度不同程度降低(妊娠征除外)。晚期妊娠期仰卧位时肾血流量减少而使由肾排出的药物作用延长,孕妇可采用侧卧位以促进药物的消除。

## 药物在胎儿体内的转运与代谢

胎儿体内的药物大部分经胎盘转运而来,也有少量药物经羊膜转运进入羊水中,而被胎儿吞饮经胃肠道吸收,或直接经皮肤吸收。

### 1. 肝脏中的代谢

药物通过胎盘经脐静脉进入胎儿血循环中。胎儿肝脏中酶的水平为成年人的30%~50%,胎儿对药物代谢能力较成年人低,所以胎儿体内药物浓度较母体高。因胎儿肝细胞缺乏催化葡萄糖醛酸苷类生成的酶,对药物解毒能力很差,如巴比妥、水杨酸类和激素等,易在胎儿体内达到毒性浓度。

### 2. 肝外的代谢

胎儿肝脏以外的代谢部位为肾上腺,胎儿肾上腺有很高活性的细胞色素P-450,在胎儿肾上腺内代谢的酶作用物质可能与肝脏是相同的。

### 3. 排泄

胎儿的肾小球滤过率甚低,肾排泄药物功能极差。许多药物在胎儿体内排泄缓慢,容易造成蓄积,如氯霉素、四环素等药物在胎儿体内排泄速度较母体明显减慢。胎儿进行药物消除的主要方式是将药物或其代谢物经胎盘返运回母体,由母体消除。



## 胎儿治疗学

胎儿治疗学指妊娠期孕妇用药，其目的不为治疗孕妇，而是为了给胎儿用药。胎儿治疗学所选用药物应注意其药代动力学，必须是经胎盘转运到胎儿，未经胎盘代谢，保持原有药效作用。已证实有效的治疗药物，如预计要早产的孕妇，妊娠期用肾上腺皮质类固醇促使胎儿肺提前成熟，选用肾上腺皮质类固醇时用地塞米松而不用泼尼松。

### 妊娠期合理用药的条件

鉴于许多药物可以通过胎盘，故在用药前应考虑以下几点。

- (1) 采用疗效肯定、不良反应小且对于药物代谢有清楚说明的药物，避免使用尚难确定有无不良影响的新药。
- (2) 已证明药物对灵长目动物胚胎是无害的。但没有任何一种药物对胎儿的发育是绝对安全的。
- (3) 用药时需清楚地了解妊娠周期。因为很难确定何时是胚胎器官形成的最终时刻，所以用药最好能在妊娠足 4 个月以后开始，在怀孕的前 3 个月内应避免应用任何药物。
- (4) 用药需有明确指征。用可能对胎儿有影响的药物时，要权衡利弊后给药，只有药物对母亲的益处多于对胎儿的危险时才考虑在孕期用药。

### FDA 颁布的药物对妊娠的危害等级标准

- (1) A 级：在有对照组的研究中，妊娠 3 个月的妇女未见到对胎儿有危害的迹象（并没有在其后的 6 个月有危害性的证据），可能对胎儿的影响甚微。
- (2) B 级：在动物繁殖性研究中（并未进行孕妇的对照研究），未见到对胎儿的不良影响。在动物繁殖性研究中发现有不良反应，但这些不良反应并未在妊娠 3 个月的妇女得到证实（也没有对其后 6 个月的危害性证据）。
- (3) C 级：动物研究证明对胎儿有危害性（致畸或杀死胚胎），但并未对对照组妇女进行研究，或没有对妇女和动物平行地进行研究。本类药物只有在权衡了对孕妇的好处大于对胎儿的危害后方可应用。
- (4) D 级：对胎儿的危害性有明确的证据，尽管有危害性，但孕妇用药后有绝对好处。例如孕妇受到死亡的威胁或患有严重疾病，应用其他药物虽然安全但无效，因此需要用此类药物。
- (5) X 级：在动物或人的研究中均表明它可造成胎儿异常，或根据经验认为对人或动物是有危害性的，给孕妇应用这类药显然无益。本类药物禁用于妊娠或即将妊娠的患者。

## 6.1.2 哺乳期临床用药

大部分药物均能从乳汁排出并能测出药物浓度，一般药物由乳汁排出的浓度低，不超过母体 1d 内药量的 1%。如果哺乳期需要用药，而且是一种比较安全的药，应在婴儿哺乳后（即下次哺乳前 3~4h）用药。个别药物在乳汁中可达到较高浓度，如甲硝唑、异烟肼、红霉素及磺胺类等药物，它们在乳汁中的浓度可达到乳母血药浓度的 50%。有时也可利用药物进入乳汁来治疗乳儿疾病。如用苯海拉明治疗婴儿皮肤过敏性疾患时，可让母亲服用常用量（25~50mg），通过哺乳，乳儿可获得治疗量的药物。

## 6.2 老年人用药

老年人由于年龄的增长,其生理功能处于逐渐衰退的状况,肌体对于药物的吸收、生物转化和排泄功能等各项指标都在下降,对药物处置能力及药物的反应性相应降低。在用药过程中由于多种疾病的存在使药物的体内过程复杂化,且多种疾病的并存往往需要同时使用多种药物治疗,由此产生的药物相互作用不仅影响老年人的药物治疗效果,同时药物不良反应所带来的用药风险性也随之增加。

### 6.2.1 老年人药代动力学改变

#### 吸收

老年人胃肠吸收功能减退,药物吸收减少。但由于胃肠蠕动减慢,药物在胃肠中停留时间及与肠道吸收表面接触时间均延长,故对大多数药物(被动转运吸收的药物)总吸收的影响不明显,老年人和成年人相比无明显差异。但对靠主动转运来吸收的药物(如铁、木糖、钙以及维生素 B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>12</sub>、C 等),由于老年人吸收这些药物所需的酶和糖蛋白等载体分泌减少,故吸收机能减弱。由于药物在胃肠内滞留时间延长,对胃肠道刺激增加,胃肠道反应增加。

#### 分布

老年人机体组成成分发生改变,细胞内液减少,身体总水量减少,脂肪组织增加。故水溶性药物分布容积减少,血药浓度增加,如吗啡、乙醇、水杨酸盐、青霉素等;脂溶性药物分布容积增大,作用持续较久,半衰期延长,易在体内蓄积中毒。如老年人使用利多卡因时毒性反应明显增加,70 岁以上者发病率为 80%。

老年人血浆白蛋白含量减少,病情严重或极度虚弱的老年人下降尤为明显。应用血浆白蛋白结合率高的药物时,血中游离型药物浓度增大,易出现不良反应。如华法林,老年人用成人剂量时不良反应大,有引起出血的危险。此类药物还有普萘洛尔、苯妥英钠、安定、保泰松、地高辛和水杨酸盐,用时应注意减量。

#### 代谢

老年人肝细胞减少,肝微粒酶的活性降低,肝血流量减少,使代谢能力下降,药物代谢减慢,造成药物蓄积,引起不良反应。对肝清除率高、首过效应明显的药物影响尤为显著。如老年人服用利多卡因、咖啡因、氨基比林、普萘洛尔等,要注意减少用量,或延长服药的间隔时间。

#### 排泄

老龄所致的最大药代动力学改变在于药物的排泄,是老年人发生药物中毒反应的最重要因素。人的年龄达到 40 岁后,肾小球滤过率和肾小管排泄能力按每年 1%的速度降低。因此,老年人药物清除率降低,即使无肾脏疾病,使用主要经肾排泄的药物时,易在体内蓄积而造成中毒。如地高辛、氨基糖苷类抗生素、青霉素 G、苯巴比妥、西咪替丁及磺酰脲类降糖药等,都可因肾功能减退而排泄减少,半衰期显著延长,并有蓄积中毒的危险,均应相应减少用量或延长给药间隔时间。

## 6.2.2 与增龄相关的系统改变

### 药物的相互作用

老年人多病，常多药并用，药物的相互作用不仅影响老年人的药物治疗效果，同时使不良反应发生率上升，用药风险性随之增加。

### 疾病因素

老年人某些疾病的发病率亦迅速增加，使药物在体内过程复杂化。

(1) 神经系统：衰老时中枢神经有某种病理变化的缓慢发展，对用药的影响表现在：① 因记忆力差，引起服药的差错增多，对需要有稳态血药浓度的药物易因漏服而出现症状或因过量而出现不良反应；② 应慎用对神经有毒性的药物，以防毒性叠加；③ 对药物的反应性有变化，如服用地西洋有引起脑功能失调的报道。

(2) 心血管系统：老年人应激时调节最大心律的能力下降；平均收缩压较高，对血压调节功能降低，易出现体位性低血压。应慎用降压药和利尿药，避免引起体位性低血压；应注意控制甲状腺功能亢进、感染（特别是肺部）等疾病和输液用量，避免加重充血性心力衰竭。

(3) 肾脏：主要由肾脏消除的药物应调整剂量，同时应关注体液和电解质平衡的紊乱。

(4) 消化系统：肝脏清除药物减慢，主要经肝脏消除的药物必要时需调整剂量；慎用易引起便秘的药物。

(5) 血液系统：造血组织的总量有所减少，但血液成分的变化不明显。对用药的影响主要为慎用有骨髓抑制不良反应的药物。

## 6.2.3 老年人在临床治疗中需特别注意的常用药物

### 抗菌药物

(1) 青霉素类：主要经肾清除，老年人肾功能减退引起其消除半衰期延长，血药浓度增高，易出现神经精神症状，如幻觉、抽搐、昏睡、知觉障碍等。当控制感染需较大剂量青霉素类时，必须减少剂量或延长给药间隔时间。肌酐清除率可以作为其可靠的衡量指标。老年人处理电解质平衡的能力低，要注意避免处方含钠青霉素类而致钠过多，而处方羧苄西林或替卡西林时应注意有无血钾过低。

(2) 头孢菌素类：所有头孢菌素都会抑制肠道菌群产生维生素 K，因此具有潜在的致出血作用。服用阿司匹林、华法林等抗凝药物的老年人在给予头孢菌素类药物抗感染时，尤其需密切监测凝血酶原时间的变化，以免发生出血等严重不良反应。

(3) 氨基糖苷类：均有不可逆的耳毒性和不同程度的肾毒性，肌酐清除率降低，使药物排泄受到一定限制；对耳毒药物更为敏感，更易发生上述毒性反应。65 岁以上老年人应慎用此类药物，临床上对确需使用氨基糖苷类药物的老年患者应考虑采用每日 1 次的给药方案，以减小其耳肾毒性。同时注意避免与呋塞米、依他尼酸、顺铂等其他耳、肾毒性药物联合应用。

(4) 喹诺酮类：该类药物具有脂溶性，脑脊髓中浓度高，并抑制脑内抑制性递质  $\gamma$ -氨基丁酸与其受体的结合，从而增加中枢神经系统的兴奋性。老年人存在不同程度的脑萎缩或脑动脉硬化，且肾清除药物的能力降低，因此老年人静脉滴注喹诺酮类药物，引起精神紊乱或中枢神经系统兴奋等不良反应的发生率较年轻人高。

### 地高辛

地高辛是临床上治疗充血性心力衰竭的常用药物，但治疗窗窄，中毒反应严重。地高辛中毒的发生率随年龄增加而增高，因此，老年人使用地高辛时，需监测地高辛血药浓度，且老年人的地高辛血药浓度的治疗范围可适当降低（ $< 2.0\text{ng/mL}$ ）。

### 镇静催眠药

老年人感觉较为迟钝，智力反应减低，应用镇静催眠药更易发生不良反应。老年人使用巴比妥类药物会发生兴奋激动，不宜常规应用。老年人对地西洋的中枢抑制作用比年轻人更敏感，应用时需谨慎，给药的时间间隔要加长。

### 氨茶碱

氨茶碱是慢性支气管炎和心源性哮喘患者的常用药，被肝脏的混合功能酶代谢。老年人肝功能都有不同程度的降低，半衰期因此延长。所以老年人服用氨茶碱后容易出现氨茶碱中毒，表现出烦躁、呕吐、忧郁、记忆力减退、定向力差、心律失常、血压急剧下降等现象乃至死亡。静脉注射速度过快或浓度太高可引起心悸、惊厥等严重反应。因此，对于急性心肌梗死、低血压、甲状腺功能亢进的患者禁用。老年人应用氨茶碱一定要慎重，开始用药要小剂量试用，询问氨茶碱的用药史。一旦发现有胃部不适或兴奋失眠，可用安定、复方氢氧化铝等药物来对抗或停药。氨茶碱主要通过肝药酶 CYP1A2 代谢，当与 CYP1A2 酶抑制剂（如环丙沙星等喹诺酮类抗菌药物）联合用药时，适当减少茶碱给药剂量或调整给药间隔，并密切监测茶碱血药浓度，以避免茶碱血药浓度过高而引起不良反应。

### HMG-CoA 还原酶抑制剂（他汀类）

他汀类药物是目前最强有力的调脂药物，肌病和横纹肌溶解是他汀类的最严重不良反应。他汀类通过 CYP3A4 药酶代谢（普伐他汀类除外），如果联用 CYP3A4 抑制剂，如大环内酯类的红霉素或克拉霉素、唑类抗真菌药（伊曲康唑、氟康唑、酮康唑等）、贝特类调脂药，可潜在地引起肌病和随后的横纹肌溶解。应控制剂量，对高龄老人慎用或减量，尽量避免与 CYP3A4 酶抑制剂或贝特类药物联用，如必须与 CYP3A4 酶抑制剂合用可选择普伐他汀。用药期间定期检测肝肾功能及血清肌酸激酶，他汀类药物也是可以安全使用的。

## 6.2.4 老年人临床合理用药原则

### 不应当随意加服药物

如因情绪不稳定、过度紧张、过度疲劳、睡前用脑过度而影响睡眠，出现失眠的情况，可以通过改变生活方式、心理慰藉来改善睡眠障碍，不应滥用安眠药。

### 减少用药数量和剂量

《中国药典》规定 60 岁以上老年人用药剂量为成年人的 3/4, 中枢神经系统抑制药应当以成年剂量的 1/2 或 1/3 作为起始剂量。

### 加强宣传教育

加强对老年人合理用药的宣传教育, 应告知其按医师嘱咐合理用药。

### 必要的血药浓度监测指导用药

一些安全范围很窄的药物, 应当做血药浓度监测, 以调整用药剂量或更换药物治疗, 并做到给药方案的个体化, 如抗心律失常药普鲁卡因胺。

### 合理使用抗生素

老年人抗生素应用频率很高, 但由于老年人肾功能呈生理性退行性改变, 药物排出减少, 血药浓度易在体内增高, 易产生不良反应, 一般用正常治疗剂量的 2/3~1/2 为宜, 包括头孢菌素、青霉素等  $\beta$ -内酰胺类, 应尽量减少用毒性大的抗菌药物如万古霉素及氨基糖苷类等品种。

### 传统医药的应用

老年人常服用补虚扶正中成药, 但也不应太过或随意服用, 一般提倡应用调补药品。但所用补药剂量不应过大。老年人用中药也宜从小剂量开始, 因人、因时、因地不同而辨证论治。

### 中西药的相互作用问题

临床配合应用中西药物的现象很多, 但对其相互作用研究不多。如在中药汤药中, 习惯用甘草调和诸药, 如果患者同时用呋塞米等利尿药, 血钾浓度可能下降; 并用降糖药者, 其效用可能减低。

## 6.3 儿科用药

从胎儿到青春期 (14 岁) 为儿科范围, 药物治疗是儿科防病治病的主要手段。因小儿正处于生长发育的重要时期, 所以用药时须特别注意。小儿时期具体包括新生儿期 (出生至生后 28d)、婴儿期、幼儿期、学龄前期、学龄期和少年期, 应注意不同年龄分期, 结合儿童的具体情况, 如营养状况、体质等, 根据药物的性质、用药方式作调整, 才能取得满意效果。给药途径取决于病情的轻重缓急、用药目的及药物本身性质。一般情况下, 有小儿剂型的药物不使用成人剂量分成几等份后服用。

### 6.3.1 小儿药代动力学特点

小儿时期，其器官和组织均处在不断发育和成熟的过程，新生儿期尤其是一个特殊阶段。为保证用药安全，应根据小儿生理的特征及药物在体内的药动学和药效学特点合理选择药物。

#### 吸收

新生儿胃排空时间长，通过胃肠道吸收的药物比成人慢，肠壁相对长而薄，通透性高，可使一些药物的吸收增加。各种消化液分泌量少，胃液及酶的浓度小，消化能力弱。胃酸 pH 值较高，对遇酸不稳定的青霉素分解少，吸收好；对弱酸性药物，由于在胃液中解离增加，吸收少。

#### 分布

小儿的体液总量和细胞外液量较成人比例高，可影响药物的分布。新生儿体脂含量低，脂溶性药物不能充分与之结合，因而分布容积小，游离药物浓度高，易出现中毒。同时，新生儿脑组织占身体比重较大，血脑屏障发育不完善，使脂溶性药物易进入大脑，出现神经系统反应。新生儿药物血浆蛋白的结合力低于成年人，营养不良和低蛋白血症的新生儿更低，对某些药物的敏感性增加。因此，在成人被认为是安全的、很低的血浆药物浓度，对新生儿可能引起不良反应。

#### 代谢

新生儿肝容积与体重的比例较成人大，部分酶类较成人多，使一些完全在肝脏代谢的药物血浆半衰期缩短。同时，新生儿肝内混合功能氧化酶和化合酶代谢药物的活性比成人低得多，又使很多药物代谢缓慢，血浆半衰期延长。除了代谢程度，新生儿药物代谢与成人相比还有本质上的差别，如新生儿使用茶碱，将有一部分代谢为咖啡因，还需考虑咖啡因的药理作用。所以，对新生儿用药时，应考虑品种和剂量的选择，以防药物蓄积中毒。

#### 排泄

新生儿的肾小球滤过功能和肾小管的分泌功能均不足，对主要在肾脏排泄的药物清除慢，引起中毒的危险，药物剂量需进行调整。

### 6.3.2 小儿用药的特殊反应

#### 药物敏感性和耐受性改变

新生儿对酸、碱和水电解质平衡的调节能力差，过量水杨酸类药物可致酸中毒，利尿剂可致缺钠或缺钾，氯丙嗪易引起麻痹性肠梗阻，氯霉素致灰婴综合征和再生障碍性贫血，长期使用皮质激素易引起胰腺炎等。

儿童对铁盐耐受性很差，成年人可耐受 50g 之多，而婴儿口服 1g 即可引起严重中毒反应，2g 以上可致死，原因是可溶性铁盐引起婴幼儿肠道黏膜的损伤，甚至严重呕吐、腹泻、胃肠出血导致失水、休克。

小儿应用解热镇痛药后，可因体温骤降、出汗引起虚脱。应注意的是，阿司匹林、吲哚美辛可收缩血管，使新生儿动脉导管迅速关闭，致肺动脉高压，使新生儿病死率增加。解热镇痛药之间有交叉过敏反应，如对阿司匹林过敏，应用吲哚美辛、萘普生等也可能过敏。所以，在用药的过程中，要密切观察，防止少数患儿因过敏致死。

儿童因苯巴比妥过敏反应较多，故很少用。使用苯妥英钠常见的不良反应是癫痫发作频率增加，如果此时未检测血药浓度，则往往认为是剂量不足，再增加剂量则症状更显著，所以使用也相对较少。通常用丙戊酸钠，其不良反应发生率较低，但有肝毒性，2岁以下儿童在合用其他抗癫痫药时较易发生，用药期间应注意监测肝功能。

### 溶血反应

主要发生在红细胞 G-6-PD 缺乏的新生儿，使用维生素 K、磺胺类、噻嗪类、利尿类、茶碱类、呋喃唑酮等有氧化性的药物时，可使红细胞膜发生破裂，引起溶血。

已知在妊娠后期，临床应用容易引起新生儿溶血或黄疸的药物包括较大剂量的解热镇痛药，如非那西丁、阿司匹林、氨基比林、安替比林、辛克芬；抗疟疾药，如奎宁、伯氨喹等；抗微生物药物，如头孢菌素类、青霉素、新生霉素、金霉素、氯霉素、四环素；中枢神经系统抑制剂，如吩噻嗪类、地西洋、苯巴比妥、苯妥英、乙醇、氯仿、水合氯醛；洋地黄毒苷类；性激素类等。其中，可引起免疫性溶血的药物包括青霉素、头孢菌素、磺胺药、异烟肼、奎宁、甲基多巴、非那西丁等。

### 核黄疸

新生儿本来就有黄疸的因素，在使用一些与胆红素竞争血浆蛋白的药物时，血中游离的胆红素升高，进入脑内与基底核结合导致胆红素脑病或核黄疸。维生素 K<sub>3</sub>、磺胺类、新生霉素都能影响胆红素代谢，加重新生儿黄疸，故慎用。

### 神经系统反应

新生儿血脑屏障发育不成熟，药物易透过血脑屏障直接作用于脆弱的中枢神经系统，引起神经系统反应。如阿片类药物易引起呼吸抑制；抗组胺药、苯丙胺、氨茶碱、阿托品可致昏迷及惊厥；皮质激素易引起手足抽搐；氨基糖苷类抗生素易引起听神经损伤等。

### 牙色素沉着

四环素、多西环素、米诺环素等可沉积于骨组织和牙齿，引起永久性色素沉着，如牙齿发黄，四环素还可抑制骨的生长发育。故妊娠 4 个月后，哺乳期妇女和 8 岁以下儿童除眼科局部用药外，不得应用四环素。





## 第七章 合理用药

长久以来,合理用药都是临床需要解决又无法圆满解决的一大难题,这主要是因为合理用药无客观准确的评价标准,完全取决于医师的学识、经验和道德。药物数量的激增,诊疗任务的繁重,临床医师很难有足够的时间去全面深入地了解每一种治疗药物,同时,复杂的临床情况,如患者的个体差异、病理生理的改变、心理因素及依从性等,无时不在干扰着医师的治疗决策和用药效果,从而使得药物疗效下降,药品不良反应和药物滥用现象越来越多。因此,在明确诊断的前提下,详细了解患者的个体情况,做到安全、有效、经济、方便地选用药物,对提高药物疗效、减少药品不良反应、减轻患者经济负担、节约社会资源,具有非常重要的现实意义。

### 7.0.1 临床用药不合理的常见表现

#### 忽视循证医学证实的用药方法

为了追求用药的“新”与“贵”,临床上常忽视一些已经循证医学证明有价值的用药方法,使其得不到充分应用。例如,急性心肌梗死患者选用 $\beta$ 受体阻断药防止病情恶化,急性支气管哮喘患者选用吸入性糖皮质激素治疗,儿童急性腹泻时使用有效、安全、经济的口服补盐液以防失水等。

#### 无明显用药指征时使用抗生素及激素类药物

据调查,国内抗生素的合理应用率不到40%。滥用抗生素的情况无处不在,主要表现为:①无细菌或抗生素敏感病原体感染的疾病,如发热未明的患者,或已明确为病毒感染而又无合并细菌感染的患者,使用抗生素。②无感染指征的预防性应用抗生素。如外科病例几乎常规地将抗生素用于无菌手术前,甚至开始于手术前的好几天。③局部使用抗生素等。

#### 应用药物种类过多或过杂

目前,临床治疗中合并应用多种药物日益普遍。合并用药的目的是提高疗效、扩大治疗范围或减少不良反应,因此,合并用药不当,可使药效减弱、毒性增高或出现严重不良反应,甚至引起药源性死亡。例如,磺酰脲类降糖药与氯噻酮合用时,可使降血糖的效果降低。然而,临床上合并用药更常见的是药品不良反应的增加。据调查,合并应用药物的种类愈多,不良反应的发生率也愈高。

### 选药对患者缺乏安全性

医师选用药物时,不仅要考虑用药的适应证,同时也要注意药物的禁忌证及易引起不良反应的生理或病理因素等。例如,新生儿易发生药物性溶血性贫血,因而不宜使用磺胺及呋喃类抗菌药物;老年人因生理性肾功能减退,肾小球滤过率降低,连续反复应用氨基糖苷类或与第一代头孢菌素合用,则易发生听力损害及肾功能衰竭;妊娠妇女如选药不当可导致畸胎等,这些现象都是因年龄不同或生理变化而选药不当导致的结果。病理状态下,特别是肝、肾疾患时的选药问题更不容忽视。此外,患者的用药史、药物过敏史等都是选药时必须注意的问题,否则将会引起药物的过敏反应或其他不良反应。

### 给药方案的不合理

给药方案是指给药途径、给药剂量和用药间隔时间的方案。许多医师认为,疾病一旦确诊,治疗用药只需“按章”执行而已,因此,“协定处方”等就应运而生。据了解,不合理用药产生的不良后果中,不合理的用药方案仍占重要比例。例如:① 药物配伍不合理,产生体外的药物相互作用,使药物产生理化性质变化或疗效降低。如庆大霉素与青霉素类药物混合进行静脉滴注时,庆大霉素可被灭活。② 剂量未个体化。患者的生理或病理状态不同,药物在体内的药动学参数可能发生变化,医师必须根据患者的情况来调整剂量或用药间隔时间,这对于治疗范围较窄的药物来说尤为重要,如地高辛、苯妥英钠等;否则,将会出现药理作用过强,甚至严重中毒。③ 忽视用药途径的药动学特征。不同的给药途径能使剂量相同的药物达到不同的血药浓度,甚至达到不同的治疗目的。例如,硫酸镁口服给药时,因为不吸收而仅作为容积性泻剂使用;但注射用药时,则可使神经-肌肉传导阻滞而具有抗惊厥效果。因此,正确选择给药途径,对保证疗效非常重要。

## 7.0.2 合理用药的益处

### 合理用药可提高药物疗效

临床治疗中常可以看到,对某一疾病,若选用的药物不同,或所选药物的剂量、给药方法及疗程不同,其疗效会出现明显差异。例如,使用青霉素 G 时,现主张分次给药,即在每日总给药量不变的情况下,分次将青霉素 G 加入到 50~100mL 葡萄糖溶液中,并于 30min 内静脉滴注完毕。这一给药方案更符合青霉素的杀菌作用特点,即在短时间内大量杀灭进入繁殖期的细菌,从而提高了疗效。又如,对需要中长期用药的患者,糖皮质激素(泼尼松、泼尼松龙)采用隔日早晨一次顿服法,更符合人体内分泌激素的时辰规律,既提高了疗效,又降低了药品不良反应。

### 合理用药可降低药品不良反应,减少药源性疾病的发生

临床医师不合理用药导致药品不良反应增加,主要源于以下两个方面:① 对疾病的认识不正确,以致盲目选药。如对病毒感染者使用抗生素,或对发热未明者进行抗菌治疗,结果易引起细菌耐药性或产生其他不良反应。② 对药物的药理学知识了解不够,不能正确合理地使用药物。如对肝、肾功能减退患者选用具有肝、肾毒性的药物,必然会加重患者的肝肾功能损害。因此,如果医师具有扎实的专业知识和药理学与药物治疗学知识,以及丰富的临床治疗经验,就能较好地做到合理用药,大大降低药品不良反应的发生率或不良反应的严重

度。

### 合理用药可降低医疗费用，减轻患者经济负担，节约社会资源

随着大量新药的不断上市，临床治疗可供选择的药物品种越来越多。但新药因研究和开发费用高，故价格一般比老药贵。因此，所选药物除了安全有效外，还应考虑药物价格，后者对低收入患者来说不能忽视。例如，对可选用青霉素或广谱青霉素治疗有效的感染，就不必使用价格昂贵的第三代头孢菌素；大多数细菌感染用一种抗菌药物即可控制，就无须采用二联或三联疗法，这样，不仅降低了医疗费用，避免不必要的资源浪费，又可降低药品不良反应及细菌耐药性。同时，合理用药可加速疾病愈合，缩短住院或治疗时间，大大减轻了患者的经济负担，节约了社会资源。

### 7.0.3 合理用药的基本原则

合理用药的重要性如此明确，然而临床医师要真正做到合理用药却并非易事。特别是在病情诊断不明确，用药指征不足而又必须迅速做出决定的情况下，医师用药往往要冒极大的风险，这需要医师的学识、经验和智慧。近年来，循证医学的兴起以及临床药学服务的开展，为临床合理用药提高了依据和保障，极大地促进了临床治疗水平的提高。尽管目前合理用药没有具体客观的评价指标，但一般应符合以下一些基本原则。

#### 合理选药

合理选药是根据患者的具体情况，安全、有效、经济、方便、及时地选用药物。药物都会有不良反应，特别在某些情况下，如年老体弱者、婴幼儿、病情严重者，药品不良反应会更严重。因此，临床用药时优先考虑的是药物的安全性。对同时患有多种疾病的患者选用药物时需要慎重考虑，所选药物既要对该病有效，又要不影响其他疾病的疗效。选用药物时，还应考虑到所选药物使用是否方便。使用方便的药物，患者的依从性好，其疗效也会较好，特别是对同时服用多种药物的患者尤为重要。药物价格高低也是衡量选药是否合理的一个重要指标。

#### 联合用药

联合用药在临床治疗中已十分普遍，合理的联合可提高药物疗效，减少不良反应的发生。例如，在抗高血压、抗肿瘤及抗感染治疗中，有很多有效的联合用药方案，取得了较为满意的临床效果。反之，不合理的联合用药就会降低药物疗效，增加药品不良反应。因此，在联合用药时一定要注意以下几点：①详细了解病情，确定联合用药指征；②应熟知所用药物的作用特点及不良反应；③联合用药时各药物剂量、用法、疗程是否正确合理。

#### 用药个体化

由于生物个体存在着差异性，一般的用药原则并不总是合适某些特殊的个体。有时即使是患有相同疾病的患者，因个人的条件、习性或病理生理的差异，对药物的反应就可能不同。所以，在具体治疗每一位患者时，

应根据患者的具体情况用药。用药个体化主要是根据医师的治疗经验和治疗药物监测来决定。用药个体化的含义很广，如药物的选择以及药物的剂量、用法、疗程、联合用药等。

### 合理停药

在临床治疗中，根据病情的发展变化需要更换药物时，或治疗目的已达到而需停药时，合理停药就显得非常重要。若停药不合理，可引起停药后不良反应，出现所谓“反跳现象”，如糖皮质激素长期治疗后突然停药。有些药物的毒性作用在停药后仍可产生，如氨基糖苷类药物的耳、肾毒性。在联合用药中，由于药物之间的相互协同或相互制约关系，停用某药时，就必须相应减少或增加另一药物的剂量，建立新的平衡关系。例如，苯巴比妥的酶促作用可加速安乃近的代谢，两药合用时就应增加安乃近的用量；而当突然停用苯巴比妥时，酶促作用消失，安乃近就须相应减少用量。

## 第八章 抗菌药物的合理应用

### 8.1 抗菌药物的相互作用

药物相互作用 (drug-drug interaction, DDI) 是指同时或相继使用两种或两种以上药物时, 由于药物之间的相互影响而导致其中一种或几种药物作用的强弱、持续时间甚至性质发生不同程度改变的现象。可分为体外相互作用与体内相互作用两大类。前者指药物在体外配伍时直接发生的物理性变化或化学性相互作用, 又称配伍禁忌。后者多由于配伍用药物在体内过程生成效应环节发生的相互影响, 包括药动力学相互作用和药效学相互作用。

#### 8.1.1 抗菌药物的配伍禁忌

应用一种药物疗效不佳时, 常采用几种药物合理配伍, 有些配伍使作用降低, 导致治疗失败; 有些配伍使毒副作用增强, 引起严重的不良反应; 还有些使作用过度增强, 超出机体所能耐受的能力, 引起不良反应, 乃至危害患者生命, 均属配伍禁忌。

##### 分类

##### 1. 物理性配伍禁忌

药物配伍使用时所产生的分散状态或其他物理性质改变, 导致药物外观、性质、药效发生变化, 即属于物理性配伍禁忌。物理性配伍禁忌一般不改变药物成分, 但会造成制剂的外观或均匀性发生变化, 亦可能影响疗效或对患者造成损伤, 并引起患者疑虑。

##### 2. 化学性配伍变化

药物配伍使用时所引起的药物成分的化学变化, 导致疗效降低、毒副作用增大等不良反应后果, 这些就属于化学性配伍禁忌。

##### 常见药物配伍举例

##### 1. 理化配伍禁忌

理化配伍禁忌多是由液体 pH 值、离子电荷等条件改变引起的混浊、沉淀、漂浮物、变色等 (见表8-1)。

表 8-1: 理化配伍禁忌

| 配伍药物      | 配伍药物         | 结果     |
|-----------|--------------|--------|
| 阿莫西林克拉维酸钾 | 庆大霉素         | 沉淀     |
| 头孢曲松      | 万古霉素         | 沉淀     |
|           | 喹诺酮类         | 沉淀     |
| 美洛西林      | 氨基糖苷类        | 絮状沉淀   |
| 头孢哌酮      | 维生素 B6       | 白色沉淀   |
|           | 氨溴索、氧氟沙星     | 白色混浊   |
| 环丙沙星      | 维生素 C、5%碳酸氢钠 | 沉淀     |
|           | 氨苄西林         | 环丙沙星沉淀 |
| 亚胺培南西司他丁  | 乳酸钠注射液       | 沉淀     |
| 万古霉素      | 氨茶碱          | 沉淀     |

2. 中药注射液的配伍禁忌

中药因其历史悠久、标本兼治、不良反应相对较小而被广泛应用。随着制剂水平的提高，中药注射剂已成为临床工作中常用的品种，新的配伍禁忌也不断出现（见表8-2）。

表 8-2: 中药注射液的配伍禁忌

| 配伍药物  | 配伍药物    | 结果   |
|-------|---------|------|
| 复方丹参  | 喹诺酮类注射液 | 沉淀   |
| 灯盏花素  | 甲硝唑注射液  | 立即沉淀 |
| 双黄连   | 氨基糖苷类药物 | 黄色沉淀 |
|       | 氨苄西林    | 混浊   |
|       | 林可霉素    | 混浊   |
|       | 喹诺酮类药物  | 沉淀   |
| 盐酸川穹嗪 | 头孢哌酮    | 沉淀   |
| 穿琥宁   | 氨基糖苷类   | 沉淀   |
|       | 喹诺酮类注射液 | 沉淀   |
| 莪术油   | 头孢哌酮    | 变棕色  |

8.1.2 抗菌药物的体内相互作用

DDI 通常由药动学和（或）药效学方面的改变引起的，药效学方面的相互作用包括无关、协同、相加和拮抗 4 种。药动学方面主要由于药物在吸收、分布、代谢和排泄方面的相互影响引起。

## 药动学方面的影响

### 1. 影响吸收的相互作用

口服给药为常见的给药途径，影响因素也较多。介导药物肠道吸收的转运方式主要有简单扩散和主动转运两种。简单扩散主要受胃肠道功能及理化环境的影响，主动转运则主要受转运体功能状态的影响。

(1) 胃肠道 pH 值改变。以简单扩散方式吸收的药物，吸收速度受胃肠道 pH 值影响。一般情况下，弱酸性药物在酸性环境下，解离度低，吸收快。碱性药物在碱性环境下，解离度低，易吸收。因此，弱酸性药物与抑酸药或碱性药物联用，吸收速度与程度明显下降；若与酸性药物联用，吸收速度与程度明显增加。弱碱性药物则相反。

(2) 肠道转运体竞争现象。肠道内存在多种转运体参与药物吸收，介导药物肠道主动转运的转运体及相关药物，不过有临床意义的实例尚鲜有报道。

(3) 吸收与配合作用。多价钙、镁、铝、铁、铝等阳离子可与喹诺酮类药物形成不溶性配合物，减少后者的吸收，使其生物利用度降低，应避免联用。同时钙、镁、铝等离子也可与四环素结合形成溶解度低的沉淀物或复合物，可干扰后者的吸收。

(4) 胃肠道功能。胃排空速度影响药物进入小肠的时间，因而影响药物的吸收。

### 2. 影响分布的相互作用

药物进入血液后，部分溶于血浆转运至作用部位或进入其他无效部位而贮存。但大部分与血浆蛋白，特别是白蛋白形成可逆性结合，使血浆中游离的药物以及蛋白质结合的药物之间形成动态平衡。当两种药物同时存在时，与蛋白质亲和力较大的药物，可将另一亲和力较小的药物自结合状态置换出来，这样就可使后一种药物的游离浓度相对增高，到达作用部位的药物浓度也就相应增多。如保泰松及水杨酸盐类，可自血浆蛋白中置换磺胺类药物，从而增强后者的抗菌作用。

### 3. 影响药物代谢的相互作用

药物的生物转化主要在肝脏进行。已知肝脏有多种药物代谢酶，参与药物代谢的 CYP 酶主要有 CYP3A4、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP2D6 五种。其中，约 55% 药物由 CYP3A4 代谢，20% 药物由 CYP2D6 代谢，15% 药物由 CYP2C9 和 CYP2C19 代谢。倘若所用的药物中，有的能促使或抑制肝微粒体酶的活性，就必然会影响到另一药物的代谢或其本身的代谢，转而缩短或延长药物的作用时间。如利福平对氯霉素代谢酶的诱导，而降低氯霉素在血和脑脊液中的浓度。

### 4. 影响排泄的相互作用

肾脏是药物排泄的主要器官，药物的排泄与尿液的 pH 值有关。如酸性尿使保泰松、磺胺类及水杨酸类的排泄减少，而碱性尿则使之增加。如两药竞争同一主动转运系统，则一种药物可抑制另一种药物的主动转运，减少其排泄，延长其作用时间。临床常见案例为丙磺舒与  $\beta$  内酰胺类药物的联用。两药在临床治疗剂量使用时竞争主动转运系统，使两药的血药浓度均明显增加，故丙磺舒可增强和延长  $\beta$  内酰胺类药物的疗效。

## 药效学方面的影响

### 1. 相加作用

指两种药物联用的效应等于单用各药双倍效量的效应。相加作用的两药联用时均应减量，否则可引起药物中毒。如阿托品与氯丙嗪合用可引起胆碱能神经功能低下的中毒症状。

2. 协同作用

指两种药物联用后的药物效应大于各药单用双倍剂量的效应。如头孢菌素与氨基糖苷类抗生素联用可增强杀菌作用；降压药与利尿药联用，可增强降压作用。

3. 拮抗作用

指两种药物联用时的药效小于各药单用的效用。如甲苯磺丁脲的降糖作用是通过促进胰岛  $\beta$  细胞释放胰岛素，但这一作用可被氢氯噻嗪类利尿药所拮抗，可抑制胰岛  $\beta$  细胞释放胰岛素。

总之，为减少不良反应的发生，增强某种药物的疗效，经常通过合并用药以达到最佳临床效果，但配伍不当易产生不良后果。流行病学研究提示，配伍用药品的种类越多，不良反应发生率越高，发生相互作用种类越复杂（见表8-3）。

表 8-3: 生理配伍禁忌

| 配伍药物     | 配伍药物     | 结果          |
|----------|----------|-------------|
| 亚胺培南西司他丁 | 更昔洛韦     | 引起癫痫发作      |
| 氨苄西林     | 10%葡萄糖溶液 | 过敏反应增加      |
| 第一代头孢菌素  | 氨基糖苷类    | 肾毒性增加       |
| 阿米卡星     | 林可霉素     | 毒性增加        |
| 克林霉素     | 氨基糖苷类    | 对神经肌肉阻滞作用增加 |
| 喹诺酮类     | 氨茶碱      | 氨茶碱毒性增加     |
| 氨基糖苷类    | 异丙嗪      | 掩盖耳毒性       |
| 氨基糖苷类    | 葡萄糖苷     | 肾毒性增加       |
| 红霉素      | 氨茶碱      | 毒性增加        |
| 林可霉素     | 糖皮质激素    | 抑制免疫作用增加    |

8.1.3 抗菌药物体内相互作用的发生机制

由于药效学方面的 DDI 比较明显，临床药师和医师很容易掌握和趋利避害。临床常见的 DDI 主要出现在药动学方面，即药物在吸收、分布、代谢和排泄方面的相互影响，其中代谢方面的 DDI 约占全部 DDI 的 40%，最具有临床意义。绝大多数药物在肠道和（或）肝脏中要经过细胞色素 P450（CYP 酶系）代谢，CYP 酶系被抑制或被诱导是导致代谢性 DDI 的主要原因，而其中酶抑制作用所致 DDI 的临床意义远远大于酶诱导作用，约占代谢性相互作用的 70%，酶诱导引起的 DDI 约占 23%。

药物转运蛋白也是产生 DDI 的一个重要的因素。多药耐药现象（multidrug resistance, MDR）就是其中的一个重要方面。MDR 的机制是由位于细胞膜上的一系列 ATP 结合膜转运蛋白将药物从细胞内外排，其中主要是 MDR 和多药耐药相关蛋白（multidrug resistance associated-protein, MRP）家族，MDR 主要转运疏水性阳离子化合物，MRP 既转运疏水性非带电化合物，也转运水溶性的阴离子化合物。现在研究最多的 MDR 是 P-糖蛋白（P-glycoprotein, P-gp）。另外，肝脏通过药物转运蛋白对某些药物具有主动摄取和浓集的作用，药物对这些转运蛋白的抑制也是产生 DDI 的重要原因之一。



### 细胞色素 P450 酶系

药物在体内的代谢包括两相反应：Ⅰ相反应是氧化还原反应，主要涉及 CYP 酶家族；Ⅱ相反应是结合反应，涉及谷胱甘肽、葡萄糖醛酸、硫酸盐和甘氨酸等。通常情况下，一种药物要经过多个 CYP 酶代谢，仅少数药物经单一的药酶代谢。估算认为，大约有 60% 的处方药需经过 CYP 酶代谢。现在已经确定的细胞色素 P450 家族为 18 个家族 42 个亚族。参与代谢的 CYP 酶主要是 CYP3A4、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 五种，占 CYP 酶的 95%。其中大约 55% 的药物经 CYP3A4 代谢，20% 经 CYP2D6 代谢，15% 经 CYP2C9 和 CYP2C19 代谢。

药物对 CYP 酶的抑制包括 ① 相互竞争性抑制：通常发生在两种药物都是同一酶的底物时。② 作用机制基础上的抑制：也叫自杀性抑制，如红霉素等大环内酯类抗生素在肝脏经 CYP3A4 代谢，脱去氨基糖分子中的叔胺基的 N-甲基，代谢物与酶分子中血红蛋白的亚铁形成亚硝基复合物，从而使酶失活。14 元环的红霉素和克拉霉素作用最强，罗红霉素和 16 元环的交沙霉素、乙酰螺旋霉素次之，15 元环的阿奇霉素最弱，基本没有抑制作用。③ 非选择性抑制：指药物对多个 CYP 亚族酶都有抑制作用。如西咪替丁咪唑环上的 N 与 CYP 亚铁血红素部分的配体非选择性结合，引起酶活性障碍。由于每个 CYP 都有这个配位，因此西咪替丁对所有的 CYP 都有影响，但主要是影响 CYP3A4，其次是 CYP2D6；另外酮康唑、咪康唑、伊曲康唑、克霉唑中的杂环氮原子与 CYP 血红蛋白中的铁原子结合，从而非选择性抑制酶活性。特比萘芬不含杂环氮原子，没有酶抑制作用。

### P-gp

P-gp 是一种细胞膜上的磷糖蛋白 (phosphor-glycoprotein) 相对，分子质量为 170000，由 1280 个氨基酸组成，它是 ATP 结合盒转运蛋白超家族成员之一。推测 P-gp 以类似药泵模型的方式转运药物，但其转运药物的确切分子机制迄今尚未完全阐明。

#### 1. 吸收方面

P-gp 的底物广泛，它所介导的药物外排是口服药物吸收差异和生物利用度变异的一个主要原因。P-gp 的底物如地高辛、环孢素、他克莫司等吸收很容易受到 P-gp 的抑制剂（如维拉帕米）或诱导剂（如利福平）的影响，导致生物利用度增加或减少。对于一些治疗指数窄的药物，生物利用度的改变可以引起血药浓度的相应改变而导致中毒或治疗无效。

P-gp 对药物的转运存在饱和性，给予高剂量的口服药物，肠道中药物的浓度远远大于其代谢速率常数 ( $K_m$ ) 时，P-gp 的转运即可到达饱和，但是对于一些水溶性差、分解慢、分子量大的药物如紫杉醇和环孢素，其中游离药物浓度始终低于  $K_m$ ，即使给予高剂量 P-gp 仍影响药物的吸收。

#### 2. 分布方面

P-gp 广泛分布在血脑屏障、胎盘屏障、血睾屏障等毛细血管内皮细胞，这些部位的 P-gp 可以减少药物在脑内、胎盘、睾丸等部位的分布，导致这些部位血药浓度降低。如 P-gp 降低长春新碱、鬼臼毒素等脂溶性高的药物在脑组织中的含量；而维拉帕米等 P-gp 抑制剂可减少 P-gp 的外排作用，提高药物的疗效或产生毒性。

#### 3. 代谢方面

P-gp 对代谢的影响主要体现在肠道的首过效应，P-gp 虽然不直接参与药物的代谢，但是 P-gp 和肠道

中的 CYP3A4 酶分布相近,有共同的底物和调控机制,大部分药物在进入肠腔上皮细胞后,被 P-gp 泵出肠腔,部分药物会被重新吸收,在反复的泵出和重吸收过程中,延长了药物和 CYP3A4 酶的作用时间,增加了药物的肠道首过效应。

#### 4. 排泄方面

分布在肾脏近端小管上皮的 P-gp 主要参与药物的排泄。实验发现,阿霉素在 MDR (-/-) 小鼠中的分泌要比 MDR (+/+) 低。实验还发现,阿奇霉素、长春新碱、柔红霉素和地高辛的胆汁排泄也受 P-gp 影响,清除率在 MDR (+/+) 的小鼠要大于 MDR (-/-) 小鼠。静脉给予地高辛后,野生型小鼠在 90min 内有 16% 的地高辛排泄到肠腔,而基因敲除小鼠的肠腔中没有发现地高辛。因此,可以认为 P-gp 介导的药物从肠道细胞的泵出功能不仅是吸收功能,也是药物的一种清除模式。

#### 5. P-gp 的诱导、抑制及其应用

P-gp 具有广泛的底物专属性,临床上的抗癌药物、免疫抑制剂、抗高血压药物、抗过敏药物、抗感染药物大部分是 P-gp 的底物或抑制剂。P-gp 的转运具有饱和性,临床给药剂量通常超过该药的  $K_m$  值,因此底物之间也存在竞争性的抑制作用。P-gp 的过度表达也是肿瘤化疗失败的原因之一,临床可以利用 P-gp 抑制剂来提高靶组织的药物浓度。如脂溶性高的长春新碱容易通过血脑屏障,利用 P-gp 抑制剂可以减少长春新碱的外排,提高对脑内肿瘤的治疗浓度;P-gp 抑制剂也可以提高口服紫杉醇、环孢素、他克莫司和地高辛等药物的生物利用度。P-gp 抑制剂主要包括维拉帕米、缬沙坦、奎尼丁等,但是亲和力低,达到所需要的抑制效果时会产生很大的毒性。水果蔬菜、草药和其他食物中的一些成分如黄酮醇、香豆素类都能调节 P-gp 的活性,进而影响药物的体内处置。常用抗菌药物中,红霉素、利福平、左氧氟沙星是 P-gp 的底物,红霉素、伊曲康唑、酮康唑是 P-gp 的抑制剂。

### 8.1.4 药物相互作用的预防和解决方法

(1) 尽可能减少不必要的联合用药,或者延长合用药物的给药间隔,并密切观察患者的病情和药物不良反应。

(2) 应用常见药物相互作用数据库即时监测,对临床需要进行联合用药的处方进行即时审查,以减少潜在 DDI 的发生。

(3) 根据理论基础上的药物相互作用模型,利用体外试验数据预测体内潜在的 DDI。考虑到潜在代谢产物的影响,体外实验仅仅可以用于证实无某种药物相互作用;如果体外实验显示有可能存在某种相互作用,则需进行充分的体内实验。

## 8.2 抗菌药物的不良反应及防治

抗菌药物的应用的确为临床感染性疾病的防治做出了很大的贡献,使很多严重感染(如鼠疫、炭疽等),以及以往认为无法根治或挽救的疾病(如结核性脑膜炎、感染性心内膜炎等)的预后得到了很大的改观。但抗感染药物应用的同时也带来很多不良反应或后果,严重时致残或致死。抗菌药物除可以产生毒性反应和变态反应外,还可引起人体内菌群失调而导致的二重感染和病原微生物对药物产生或增加耐药性等。因此,在应用抗菌药物时除了要考虑其治疗作用,还应对其不良反应给予足够的重视,以减少药物不良反应给患者带来的伤害。

### 8.2.1 毒性反应

药物（包括抗感染药物）的毒性反应是指药物引起的生理、生化等功能异常和（或）组织、器官等的病理改变，其严重程度随剂量增大和疗程延长而增加。其机制可为药物的化学刺激、人体细胞蛋白质合成或酶系功能受阻等，也可因宿主原有的遗传缺陷或病理状态而诱发。毒性反应和变态反应常互相掺杂，有时不易截然区分，如大环内酯类的胆汁淤积、磺胺类药物的肾功能损害、氯霉素的贫血等。

#### 毒性反应的分类

毒性反应是抗菌药物所引起的各种不良反应中最常见的一种，主要表现在肝、肾、神经系统、血液、胃肠道、给药局部等方面。

##### 1. 肝脏

肝为体内的主要代谢器官，对口服药尤甚。很多药物包括抗菌药物及其代谢物可引起肝脏损害，或影响其代谢酶的功能。其机制一般可分为：① 中毒，主要由药物代谢引起。② 过敏，与剂量大小虽无关系，但剂量大者的发生率有时较高。③ 药物对代谢酶的影响，分“酶促”和“酶抑”两类。能引起肝脏损害的药物主要有四环素类、红霉素酯化物、磺胺类药物、抗结核药（异烟肼、利福平等）、呋喃唑酮等，其他尚有 $\beta$ -内酰胺类（青霉素类、头孢菌素等）、两性霉素 B 等。临床表现主要有黄疸、上腹痛、肝大、转氨酶升高，重者可有全身出血倾向。伴变态反应者可有发热、皮疹、关节痛及嗜酸性粒细胞增多等。

静脉注射量较大或长期口服四环素有可能引起急性或亚急性肝脂肪变性，孕妇、长期口服避孕药者、肾功能或肝功能减退者及血浆蛋白低下者尤易发生。临床表现与急性病毒性肝炎相似，病情进展迅速，有中等程度黄疸、上消化道出血及全身出血倾向等，妊娠者多早产死婴，病死率高。病理检查可见肝细胞内广泛分布小脂滴，主要为三酰甘油，细胞核仍位于中心。免疫荧光检查显示四环素定位于线粒体，干扰细胞内蛋白质合成，进而使脂蛋白合成减少，加以三酰甘油排泄受损，因而导致脂类在肝脏中沉积。

红霉素的酯化物可引起胆汁郁积性黄疸，鉴于其发生率较高，因此有人认为属毒性反应。但由于① 初次发病一般在服药 10~20d 以后，再次用药则发病时间提前；② 发病与剂量大小无关；③ 肝组织学检查偶见肝细胞坏死，主要为胆汁淤积及嗜酸性粒细胞浸润，故不少人认为是变态反应所致。临床表现主要有黄疸、瘙痒、上腹痛，可伴发热，上腹痛较显著者可误诊为胆管疾病；恢复迅速，无后遗症，周围血象示嗜酸性粒细胞增多。大环内酯类中最易引起本病者为依托红霉素（俗称“无味红霉素”），其他如红霉素乳糖酸盐、交沙霉素、罗红霉素等偶也可引起。

磺胺类药物也有引起肝脏损害的可能，临床表现类似肝炎，肝活检呈肝细胞坏死，可伴诱发热、关节痛、皮疹、嗜酸性粒细胞增多等，严重者可发展为急性或亚急性重型肝炎。大环内酯类与磺胺类引起肝功能损害的发病机制可能与毒性反应和变态反应均有关系。

肝脏损害是抗结核药物应用过程中最常见的并发症，典型的药物有异烟肼、利福平、对氨基水杨酸、吡嗪酰胺、乙胺丁醇等。异烟肼在肝内分解为异烟酸和乙酰肼，乙酰肼可与大分子物质以共价键结合而引起肝功能损害，快乙酰化者由于乙酰肼积聚较多，故发生率较高。异烟肼的肝毒性可分为轻型和肝炎型两种，前者占应用者中 10%，后者约 1%~2%。轻型可完全无症状，仅有转氨酶升高；而肝炎型则可出现病毒性肝炎的各种表现。利福平对肝脏毒性的发生率更高，可达 20%，其临床表现为转氨酶升高、肝大、黄疸等，以一过性转氨酶升高最为多见；与异烟肼合用尤易发生。此外，利福平尚可使胆红素增多而导致高胆红素血症。

呋喃唑酮、呋喃妥因等的导致肝功能损害可能是一种免疫反应，主要表现为胆汁淤积，偶伴有散在性肝细胞坏死，多发生在用药后数周。临床上可出现发热、皮疹、黄疸、嗜酸性粒细胞增多等，预后良好。

两性霉素 B 的疗程一般较长，在过程中常出现肝毒性，如转氨酶升高、黄疸、肝大等，剂量较大时尤为常见。

其他抗菌药物如  $\beta$ -内酰胺类（青霉素类、头孢菌素等）、氟喹诺酮类（依诺沙星、氧氟沙星等）、林可霉素类、大环内酯类（麦迪霉素、乙酰螺旋霉素、红霉素及其新衍生物罗红霉素、克拉霉素、阿奇霉素等）、灰黄霉素等均偶可引起肝功能损害，表现为一过性或短暂的血清转氨酶升高。

## 2. 肾脏

肾脏血管丰富，是大多数抗菌药物的主要排泄途径，药物在肾皮质内常有较高浓度积聚，因此肾毒性相当常见，表现轻重不一，轻者呈单纯尿常规和（或）血生化异常，重者可有不同程度肾功能减退至尿毒症等。肾毒性所造成的病变时，以肾小管病变最为常见，还有间质性肾炎、肾间质水肿等，其他造成肾功能损害的因素有肾血流灌注减少、药物结晶阻塞肾小管或尿路等。

发生肾毒性的抗菌药物主要有氨基糖苷类、多黏菌素类、两性霉素 B、万古霉素、头孢菌素类、青霉素类、四环素类、磺胺类药物和利福平等。大多为可逆性，停药后可逐渐恢复。

(1) 氨基糖苷类与肾小管的刷边膜易于结合，局部浓度高，从而直接损伤肾小管上皮细胞，严重时引起肾小管坏死和急性肾功能衰竭，其毒性大小与药物浓度成正比。老年人、脱水者、两种以上肾毒性药物联用者尤易发生。庆大霉素较阿米卡星和奈替米星更易引致肾毒性。

(2) 多黏菌素类常量即可引起肾毒性，应用后肌酐清除率多有下降；约有 20% 的患者在用药后 4d 内发生蛋白尿、血尿和少尿等，约 2% 出现肾小管坏死。

(3) 两性霉素 B 可改变肾小管上皮细胞通透性，导致排泄障碍而增加尿钾排泄，从而引起多种肾功能损害，发病率高，剂量较大时可能导致不可逆的急性肾功能衰竭。还可引起肾血管收缩，导致肾皮质缺血和肾小球滤过率减少，影响浓缩功能而出现肾性尿崩症。

(4) 头孢菌素类中的头孢噻啶由于肾毒性强现已基本不用，其他第一代头孢菌素如头孢噻吩和头孢唑林在用量较大时也具有一定肾毒性，与其他肾毒性药物如氨基糖苷类、强利尿剂等合用时尤宜注意。

(5) 青霉素类中甲氧西林主要引起急性间质性肾炎，与应用剂量大小无关，使用者约有 10%~15% 发病，氨苄西林、阿莫西林等偶也可引起。一般于用药 7~10d 后发生皮疹、发热、嗜酸性粒细胞增高、血尿等，甚至导致进行性肾功能损害。

(6) 磺胺类药物的肾毒性主要由药物在肾小管内析出结晶，引起血尿或梗阻性肾病，甚至发生少尿或急性肾功能衰竭。本类药物还可通过免疫反应引起急性间质性肾炎、肾小球炎、坏死性血管炎等。

(7) 其他如四环素和土霉素，在肾功能中重度减退时应用，可因其抗合成代谢作用而加剧氮质血症、酸中毒等。利福平引起的间质性肾炎，常伴有流感样综合征，因在肾小球基膜处曾找到沉积的相应抗体，故可认为可能有免疫反应参与。万古霉素与其他多肽类抗生素（多黏菌素类、杆菌肽等）一样，主要损及肾小管，其肾毒性发生率一般为 5%，与庆大霉素合用可增至 30% 以上。

肾毒性（氨基糖苷类、两性霉素 B、万古霉素等）的最早表现为蛋白尿和管型尿，此时尿量可无明显改变，继而尿中出现红细胞，并发生尿量改变（增多或减少）、pH 值改变（大多自酸性转为碱性）、氮质血症、肾功能减退、尿钾排泄增多等，其损害程度与剂量及疗程成正比（间质性肾炎除外）。一般于给药后 3~6d 发生，停药后 5d 内消失或逐渐恢复。少数患者可出现急性肾功能衰竭、尿毒症等。

### 3. 神经精神系统

(1) 中枢神经系统。青霉素全身用药剂量过大和(或)静脉注射速度过快时,可对大脑皮质产生直接刺激作用,出现肌痉挛、惊厥、癫痫、昏迷等严重反应,称为“青霉素脑病”,一般用药后早则 8h,迟至 9d 发生。尿毒症时肾排泄青霉素类的功能降低,血浆蛋白对该类药物的结合力下降,致使游离药物浓度增高,因而有较多药物通过血脑屏障,脑膜有炎症时更甚。当脑脊液中的青霉素浓度超过 8IU/mL 时,可因大脑皮质兴奋性增高而诱发癫痫发作。异烟肼、环丝氨酸等的剂量过大可使脑内谷氨酸脱羧酶的活性减低、维生素 B6 缺乏和  $\gamma$ -氨基丁酸的含量减少而导致癫痫。

亚胺培南西司他丁和氟喹诺酮类易透过血脑屏障,在中枢神经系统的浓度过高,容易出现头痛、头晕、焦虑、烦躁、失眠等症状,当采用相应剂量(按肾功能计算)较大时,可发生惊厥、癫痫。

鞘内或脑室内注入青霉素类、氨基糖苷类、多黏菌素 B、两性霉素 B 等,常用量时即可引起一些脑膜刺激征如头痛、颈项轻度强直、呕吐、感觉过敏、背和下肢疼痛、尿频、发热等,脑脊液中的蛋白和细胞也有增加,注射后即刻或数小时内发生,多次注射后蛛网膜下组织可发生粘连。用量较大时可发生高热、惊厥、昏迷、尿潴留、呼吸和循环衰竭,甚至导致死亡,

(2) 脑神经。第 8 对脑神经损害或耳毒性为氨基糖苷类的重要毒性反应之一,与其他耳毒性药物如强利尿剂(呋塞米、依他尼酸等)、水杨酸类、抗癌药(长春碱、长春新碱)、砷、汞、奎宁、万古霉素、多黏菌素类等合用时毒性反应将加剧,噪音、失水、缺氧、肾功能减退等均系诱发因素,老年人和婴儿尤易发生。对高敏感者及有家族史者更应特别注意。对肾功能不全者应严密观察氨基糖苷类的耳毒性,但必须指出耳、肾毒性可同时出现于耳、肾功能原来正常的患者。耳毒性的发生机制与内耳淋巴液中药物浓度较高有关,但内耳组织并无浓缩药物的功能,只是因为药物在内耳淋巴液中的半衰期远较血浆半衰期长(10~15 倍)而已。

由于药物在内耳中的滞留,从而引起一系列的生化和组织学的反应,以柯蒂器受累最显著。早期变化为可逆性,但当柯蒂器毛细胞消失后则不能再生,使耳聋成为进行性和永久性。耳前庭损害的主要病变在周围迷路感觉上皮。

氨基糖苷类均具有一定耳毒性,分为耳蜗损害和前庭损害。耳蜗损害较为严重者有新霉素、卡那霉素、阿米卡星等。其临床表现的先兆为耳饱满感、头晕、耳鸣等,也可并无预兆,高频听力先有减退,继以耳聋。孕妇应用氨基糖苷类药物可通过胎盘而影响胎儿耳蜗。对耳前庭损害较显著者为链霉素和庆大霉素。氨基糖苷类中以奈替米星的耳毒性为弱。其他抗生素如万古霉素、多黏菌素类、米诺环素、卷曲霉素等也具有一定耳毒性,红霉素,氯霉素等偶也引起。耳前庭损害的表现有眩晕、头痛、急剧动作时可发生恶心、呕吐,伴眼球震颤;严重者可致平衡失调,步态不稳,每一动作停止后似仍在继续进行,向左右转侧有持续滚动感,前俯有倾跌感。大多为暂时性,少数可持续较长时间。

在较大量和较长期应用时,抗菌药物对视神经偶也可产生一定毒性。氯霉素长期口服或滴眼,可引起视神经炎、视神经萎缩甚至失明的可能。口服乙胺丁醇 2~6 月内可能发生球后视神经炎、视网膜出血及色素变化,应用较大量者更甚。链霉素、异烟肼等也可引起视神经炎及视神经萎缩。磺胺类药物、卡那霉素、新霉素、四环素等对视神经也有影响。

(3) 神经肌肉接头。大剂量氨基糖苷类静脉快速注射,因神经肌肉接头阻滞,可表现为四肢软弱、周围血管性血压下降,以及心肌抑制症状等,严重者可因呼吸肌麻痹而危及生命。除氨基糖苷类外,多黏菌素、林可霉素类、四环素类等也偶可引起。神经肌肉接头的阻滞现象现已少见,但重症肌无力和肌营养不良者应用氨基糖苷类等时仍需注意这一现象的可能发生。

(4) 周围神经。链霉素、多黏菌素类、庆大霉素等注射后可引起口唇及手足麻木, 严重者伴头昏、面部和头皮麻木、舌颤等。异烟肼和乙胺丁醇可因维生素 B6 缺乏而导致周围神经炎。

(5) 神经症状。首先必须辨别精神症状是否为原发性疾病或其他药物所引起。抗菌药物如氯霉素、青霉素、异烟肼等有时可引起精神症状, 如幻视幻听、定向力丧失、烦躁吵闹、失眠、猜疑等; 或表现为抑郁症, 可有自杀企图。链霉素和四环素类偶可引起精神失常或欣快感。

#### 4. 血液系统

(1) 贫血。很多抗菌药物可以引起贫血, 发病机制也有多种。氯霉素是其中突出的一种, 可引起红细胞生成抑制所致的贫血、再生障碍性贫血(再障)、G-6-PD 缺乏所致的贫血。当氯霉素血浓度较高, 特别在较长期使用, 氯霉素分子中的“硝基苯基团”或“苯环对位基团”可损害红细胞的线粒体抑制其生成。血红素合成酶(铁螯合酶)紧密结合在线粒体内膜上, 线粒体受损与剂量大小和疗程长短有关, 一般在用药期间发生, 停药后大多恢复。除周围血象呈明显贫血外, 骨髓象可示红细胞成熟受阻, 早期红细胞内出现空泡; 实验室检查可出现血清铁和血浆饱和铁升高。

氯霉素是最易引起再障的抗菌药物, 与剂量大小无关, 发生率虽低, 但病死率高于 50%。多见于 12 岁以下的女性儿童, 患者大多有慢性荨麻疹、湿疹等过敏性疾病。G-6-PD 参与红细胞无氧酵解途径, 通过还原型谷胱甘肽而保持红细胞的稳定性。G-6-PD 缺乏时红细胞已处于不稳定状态, 氯霉素可使还原型谷胱甘肽氧化, 因而易于诱发溶血性贫血。在 G-6-PD 缺乏时可诱发溶血性贫血的抗菌药物尚有磺胺类药物、呋喃类等。

两性霉素 B 可与红细胞膜上的固醇结合, 使细胞膜的通透性发生改变而发生溶血。

$\beta$ -内酰胺类如青霉素类、头孢菌素类等偶可引起溶血性贫血。其机制为附着于红细胞膜上的抗原和相应抗体, 或免疫复合物在补体的作用下非特异地吸附在红细胞膜上, 并与其发生作用而引起。

(2) 白细胞计数和血小板计数减少。很多抗菌药物如氯霉素、磺胺类药物、 $\beta$ -内酰胺类、大环内酯类、氟胞嘧啶、氨基糖苷类、四环素类、两性霉素 B、灰黄霉素等均可引起白细胞和(或)血小板计数减少, 但发生率较低, 停药后恢复快, 临床上可全无症状。白细胞计数减少以氯霉素所致者较多见, 该药品可抑制幼粒细胞的蛋白质合成, 在后者的胞质中出现空泡, 并发生退行性改变。头孢菌素所致的血小板计数减少与免疫机制有关。药物与血浆蛋白的结合成为全抗原, 抗原与相应抗体结合为免疫复合物, 在补体的参与下覆盖在血小板膜上而导致血小板破坏。此外, 氯霉素、灰黄霉素等偶可引起粒细胞缺乏症而出现高热、咽痛、口腔糜烂等。

(3) 凝血机制异常。由于  $\beta$ -内酰胺类(主要为青霉素类和头孢菌素类)的抗菌活性强、毒性低、用量较大, 应用后有因凝血酶原减少、血小板凝集功能异常等发生出血, 如鼻出血、消化道出血(包括大便隐血阳性)等的可能, 虽大多属轻、中度, 但仍值得重视。文献报道较多的是头孢菌素类中的拉氧头孢, 其他尚有头孢哌酮、头孢孟多、头孢唑林等, 以及青霉素类中的青霉素、羧苄西林、替卡西林、甲氧西林、阿洛西林等, 大多与用量较大有关。

$\beta$ -内酰胺类可抑制肠道内产生维生素 K 的菌群, 而维生素 K 是肝细胞微粒体羧化酶必需的辅助因子, 参与凝血酶原前体中谷氨酸的  $\gamma$  羧化反应, 因而其缺乏将使凝血酶原的合成减少和依赖维生素 K 的凝血因子 II、VII、IX、X 等的水平降低。拉氧头孢、头孢哌酮、头孢孟多等的结构中尚含有 N-甲基硫化四氮唑, 后者与谷氨酸的结构相似, 因而可干扰维生素 K 所参与的羧化反应。

二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)是诱导血小板凝集的重要刺激因子, 现已发现多种  $\beta$ -内酰胺类可阻断这一作用, 剂量增大时更甚。现已证实, 拉氧头孢、青霉素、羧苄西林等能非特异性地与血小板膜结合, 从而阻断了 ADP 与特异性受体的结合, 使血小板的凝聚功能发生障碍。

### 5. 胃肠道反应

大多数抗菌药物口服或注射后胆汁中浓度较高者均可引起一些胃肠道不良反应,如恶心、上腹不适、胀气、腹泻等,偶伴呕吐。化学性刺激是胃肠道反应的主要原因,但也可是肠道菌群失调的后果,或二者兼而有之。四环素类(多西环素、金霉素)引起的胃肠道反应最为常见。大环内酯类中以红霉素口服后的不良反应最常见,乙酰麦迪霉素、罗红霉素、阿奇霉素、克拉霉素等的胃肠道不良反应较少且轻微。氯霉素、氨基糖苷类(链霉素、新霉素、卡那霉素、庆大霉素等)、磺胺类药物等口服后也易发生胃肠道反应,但反应程度较四环素类为轻。

除菌群交替性腹泻外,很多抗菌药物(不仅是林可霉素类)偶可引起假膜性肠炎。

### 6. 局部刺激

很多抗菌药物肌肉注射、静脉注射或气溶吸入后可引起一些局部反应。肌肉注射后发生局部疼痛者相当多见,可伴硬结形成,青霉素钾盐尤为突出,应用后诉剧痛者达20%。静脉滴注红霉素乳糖酸盐时,浓度过高或速度过快可导致血栓性静脉炎,伴不同程度的疼痛和静脉变硬。气溶吸入氨基糖苷类、两性霉素B等的浓度过高,易出现咽痛、呛咳等上呼吸道刺激症状。

### 7. 其他

其他毒性反应尚有乳齿黄染及牙釉质发育不全、灰婴综合征、颅内压升高、心脏损害、不纯制剂的发热反应、内毒素导致的治疗休克等。另外,抗菌药物的相互作用也有可能出现一些毒性反应。

四环素类可沉积在牙齿及骨质内,影响牙釉质及骨骼的发育。新生儿短期应用四环素类即可引起乳齿的色素沉着,染成黄或棕黄色。儿童服药次数较多者则除乳齿黄染外,并可导致牙釉质发育不全,从而易促成龋齿和使恒齿失去光泽而成暗灰色。妊娠25周以上的妇女服用四环素后,药物也可沉积于胎儿乳齿中。幼儿服用四环素类后,部分儿童可出现骨骼生长抑制现象。用于婴幼儿还可导致前凶隆起伴呕吐;用于成人偶有头痛、呕吐、视神经盘水肿等,除颅内压升高外无异常,因停药后症状迅速消失,故也称“良性颅内压升高症”。

早产儿和新生儿应用氯霉素每日剂量大于100mg/kg时,用药3~4d后出现呕吐、进行性苍白、发绀、循环衰竭、呼吸不规则,一般于症状出现后数小时内死亡,及时停药则有迅速恢复的可能。早产儿和新生儿由于肝内酶系发育不全,影响了葡萄糖醛酸与氯霉素的结合,加以早产儿和新生儿的肾脏排泄药物的功能较差,故血中氯霉素浓度常显著升高而导致此严重反应。

某些抗菌药物如两性霉素B、万古霉素等不易提纯,或其本身即是一种致热源,应用后(一般为静滴)数小时内即可出现寒战、高热等反应;应注意与变态反应中的药物热区别。

某些抗菌药物能够对心脏引起直接和间接损害,但发生率均较低。直接损害的如两性霉素B,可引起心肌损害,静脉滴注过快时有导致心室颤动、心脏骤停的可能。万古霉素静脉滴注也有引起心脏骤停的报道。青霉素大量静脉滴注时偶可引起暂时性心电图变化,可能是冠状动脉水肿导致的心肌缺血。动物实验显示氨基糖苷类可使心肌收缩力减弱。间接的心脏损害乃电解质紊乱所致,如两性霉素B、氨基糖苷类所引起的低血钾症等。

## 毒性反应的防治原则

(1) 抗菌药物应用后均可发生一些毒性反应,某些是比较严重的。因此,应用任何抗菌药物前应充分了解其可能发生的各种反应及其防治对策,这对新上市的药物尤为重要。剂量宜按生理和病理状况(特别是肝、肾功能)而确定。因药动学的个体差异较大,故有条件时应定时监测血药浓度,毒性较大的抗菌药物如氨基糖苷类、万古霉素、氯霉素用于新生儿等有此指征。疗程必须适当,并及时停药。在疗程中严密观察可能发生的一

切反应及其预兆,并作必要的血、尿常规,以及血小板计数和肝、肾功能的检查。

(2) 毒性较强的抗菌药物如氨基糖苷类、两性霉素 B、万古霉素、多黏菌素类等,对老年人、婴幼儿、孕妇等尤应特别注意。联用抗菌药物时应警惕协同毒性及相互作用的可能发生。早产儿和新生儿以不用氯霉素为宜,必须应用时要监测血药浓度;孕妇和乳妇应避免用四环素类。

(3) 发生轻度毒性反应时一般可采用对症处理,中至重度毒性反应及时减量、停药或改用毒性反应较低的抗菌药物,必要时可加用肾上腺皮质激素。大多数毒性反应于停药后可迅速减轻或消失。

(4) 除少数例外,避免在鞘内、脑室内应用抗菌药物,在胸腹腔、关节腔内注入抗菌药物一般无必要。

(5) 氨基糖苷类、氟喹诺酮类、亚胺培南西司他丁等的静脉滴注速度宜慢,一次给药时间不宜少于 1h。氨基糖苷类所致的神经肌肉接头阻滞可采用新斯的明静脉注射或肌肉注射处理,成人每次 0.125~1mg。后者引起的惊厥或癫痫一般在减量、停药和应用地西泮静注(成人每次 5~10mg)后可望控制。

链霉素注射后的手足麻木可应用葡萄糖酸钙、氯化钙等以减轻症状;异烟肼等引起的周围神经炎可用较大量的维生素 B<sub>6</sub> 治疗;药物引起的血小板计数减少及出血可考虑输血或血小板;口服抗菌药物宜采用最小适宜量以减少反应,但一般不宜与氢氧化铝制剂或牛奶同服;肌肉注射疼痛显著者可加用局麻药(如利多卡因等);氯霉素引起的精神症状,患者可能有自杀企图,宜严加防卫。

### 8.2.2 变态反应

变态反应是应用抗菌药物后除毒性反应外最常见的不良反应,其发病机制为外来的抗原性物质与体内抗体间所发生的一种非正常的免疫反应。抗菌药物的分子结构比较简单,虽非蛋白质,但大多可作为半抗原,与体内(偶或体外)的蛋白质结合而成为全抗原,从而促使人体产生特异性抗体(或致敏淋巴细胞);当人体再次接触同种抗菌药物后即可产生各种类型的变态反应,所以几乎每一种抗菌药物均可引起一些变态反应。此类反应药理学上难以预测,与剂量无关,减少剂量后症状不会改善,必须停药。药物变态反应可波及全身各器官、组织,最多见者为皮疹,其他尚有过敏性休克、血清病型反应、药物热、血管神经性水肿、嗜酸性粒细胞增多症、溶血性贫血、再生障碍性贫血、接触性皮炎等。按其发病机制分属于四种类型。

#### 1. I 型变态反应

I 型变态反应又称速发型(immediate type hypersensitivity),包括过敏性休克、支气管哮喘、喉头水肿、即刻型荨麻疹等。

过敏原(抗菌药物)可刺激人体 B 细胞产生 IgE,再次接触后过敏原可与吸附在肥大细胞和嗜碱性粒细胞表面的 IgE 结合,致使细胞内环磷腺苷(cAMP)的生成锐减。cAMP 具有有效控制肥大细胞和嗜碱性粒细胞颗粒内组胺释放的作用,组胺可作用于呼吸道和消化道的黏膜及皮肤,引起支气管哮喘、黏膜水肿、呕吐、腹泻、皮肤红肿、荨麻疹等。肥大细胞内的嗜酸性粒细胞趋化因子也同时释放,从而加重了局部组织的水肿及嗜酸性粒细胞浸润。血清素、慢反应物质的相继释出和缓激肽激活等使支气管痉挛及喉头水肿等进一步加剧,并导致小血管扩张、血管通透性增加。上述生物活性物质的共同作用导致有效血循环量减少、微循环障碍、组织缺血、血压下降,造成过敏性休克。

过敏性休克一般呈闪电样发作,甚至在注射针头尚未拔出即可发生,也可在皮试时出现。约半数患者的症状发生在注射后 5min 内,注射后 30min 内发生者占 90%,但也有个别病例于数小时内或连续用药的过程中(甚至 3 周后)发病。多见于 20~40 岁的成年人,女性多于男性。各种用药途径均可引起,注射最多见。



为防止过敏性休克的发生,应用抗菌药物,特别是青霉素、链霉素等前必须详细询问既往史,其内容包括① 以往用药史,是否用过青霉素类、氨基糖苷类药物;② 应用后有无荨麻疹、瘙痒、胸闷、发热等反应;③ 对其他抗菌药物如磺胺类药物、解热镇痛药等有无过敏;④ 个人有无变态反应性疾病如支气管哮喘、过敏性鼻炎、湿疹等;⑤ 家属中有无上述类似病史。有对照的青霉素皮试对预测包括过敏性休克在内的变态反应有一定价值,皮试阴性仍宜提高警惕。使用青霉素类各种制剂前必须先做皮试,已停用 7d 以上(小儿 3d 以上)而需要再次使用时应重做皮试;换用另一种批号也以再做皮试为妥。鉴于过敏性休克 90%于给药后 30min 内发生,故应观察 30min 才可放行。

过敏性休克必须分秒必争就地抢救,切忌远道运输。肾上腺素为首选药物,成人患者可立即肌内注射 0.1% 的肾上腺素 0.5~1.0mL,病情严重者于静脉内给药。本药可重复应用,剂量同上。其他选用药物有血管活性药物、扩容剂、肾上腺皮质激素、抗组胺药物、葡萄糖酸钙等。喉头水肿严重引起窒息时,应及早做气管切开术。

青霉素(G)以往在临床上的应用最广,发生过敏性休克也最为多见,发生率为 0.004%~0.015%,病死率为 5%~10%。链霉素、庆大霉素等氨基糖苷类和头孢菌素类次之,磺胺类、四环素类、林可霉素类、大环内酯类、链霉素、利福平等也偶可发生过敏性休克。青霉素类与头孢菌素类之间可发生交叉变态反应,发生率虽然不高,仍应密切注意。

皮疹,常见荨麻疹、斑丘疹、麻疹样皮疹,也有红斑、猩红热样皮疹、天疱疮样皮疹、湿疹样皮疹、结节样红斑、多形性红斑、紫癜、剥脱性皮炎、大疱性表皮松解萎缩性皮炎、渗出性红斑等,以后三者的预后较严重。每一种抗菌药物均可引起皮疹,青霉素所致者以荨麻疹及麻疹样皮疹最为常见,发生率为 2%;链霉素所致者则多表现为广泛的斑丘疹,发生率约 5%;氨苄西林所致者多为斑丘疹或荨麻疹,口服后发生率约 7%,注射给药时可达 20%;磺胺类药物所致者以麻疹样皮疹较多见,发生率为 1.5%~2.0%。

皮疹多于治疗开始后 10d 左右出现,在以往曾接受同一抗菌药物的患者中,则可于数小时到 1 或 2d 内迅速出现;一般持续 5~10d 后消退。在抗菌药物应用过程中所发生的稀疏皮疹虽多数可自行消退,但因少数患者可发展为剥脱性皮炎而危及生命,故应及时停药为妥。对有轻型皮疹而必须继续用药者,则宜有相应挽救措施(肾上腺皮质激素、抗组胺药物等),并严密观察;如皮疹继续发展,并伴有其他变态反应和发热者应立即停药,同时加强抗过敏治疗。

血管神经性水肿是较常见的一种变态反应,绝大多数为青霉素所引起,其后果一般并不严重,但波及呼吸系统及脑部时有危及生命的可能。过敏性休克的呼吸道阻塞显然也是血管型水肿所致。四环素、氯霉素、红霉素、链霉素等也偶可引起本病。

## 2. II 型变态反应

II 型变态反应又称细胞毒性型(cytotoxic type hypersensitivity)。临床表现有溶血性贫血以及白细胞和血小板计数减少等,系由于吸附于细胞表面的过敏原(抗菌药物)与相应的抗体 IgG、IgM 或 IgA 结合后,在补体的参与下引起细胞表面的破坏和溶解所致。溶血性贫血临床少见,且很少伴有其他过敏反应,持续时间可达数周,停药后溶血可停止。青霉素类与某些头孢菌素类可引起此类变态反应。

## 3. III 型变态反应

III 型变态反应又称免疫复合物,包括血清病样反应和药物热。

血清病样反应的发病机制为:大抗原决定簇刺激人体产生特异性 IgG,两者结合成可溶性复合物,沉积在毛细血管壁上,并激活补体系统,生成血管活性物质,导致局部充血与水肿。嗜中性趋化因子等的产生和释

放可造成局部中性粒细胞浸润。粒细胞溶酶体酶的释放可引起组织的炎症和破坏。血清病样反应 90% 的病例见于应用青霉素的患者,另有一些见于青霉素、链霉素联用。其症状与血清病疾病相同,有发热、关节疼痛、荨麻疹、淋巴结肿大、腹痛、蛋白尿、嗜酸性粒细胞增多等。除并发喉头水肿或脑部的血管神经性水肿者外,血清病样反应是一种较轻的变态反应,脱离与药品接触外无须特殊处理。其他如四环素、氯霉素、红霉素和新生霉素等偶可引起。

几乎每一种抗菌药物都可以引起药物热,以青霉素最多,链霉素、新生霉素、多黏菌素 B、氨苄西林次之,其他青霉素类、头孢菌素类、庆大霉素、卡那霉素、四环素类也可引起。药物热的潜伏期一般为 7~12d,短则 1d,长者达数周。热型大多为弛张热或稽留热。多同时伴有皮疹,皮疹的出现且可先于发热。停药后 2 或 3d 内大多可以退热,周围血象中嗜酸性粒细胞没有增多。药物热的主要诊断依据如下:① 应用抗菌药物后感染得到控制,体温下降后又再上升。② 原来感染所致的发热未控制,应用抗菌药物后体温反而较未用前为高。③ 发热或热度增高不能用原有感染解释,而且也无继发感染的证据。患者虽有高热,但其一般情况良好。④ 某些患者尚伴有其他变态反应,如皮疹、嗜酸性粒细胞增多等,停用抗菌药物后热度迅速下降或消退。

#### 4. IV 型变态反应

IV 型变态反应又称迟发型、细胞介导型,主要为经常接触抗菌药物如青霉素、链霉素等患者发生的接触性皮炎。

药物可与皮肤组织结合成复合抗原,并引起针对这一抗原的细胞免疫。当皮肤再次接触同一药物时,致淋巴细胞在局部被激活,产生一系列淋巴细胞,导致单核细胞浸润性皮炎。由于组织分化、增殖需要一定时间,故反应出现较迟,是一种迟发型变态反应。一般于接触后 3~12 个月内发生。皮炎一般出现于双手、手臂、眼睑、颈部等处,表现为皮肤瘙痒、发红、丘疹、眼睑水肿、湿疹等,停止接触后皮炎逐渐消退。

## 8.3 抗菌药物临床应用管理

### 8.3.1 概述

#### 抗菌药物不合理使用的表现

(1) 适应证。掌握不严格,如一些非细菌感染性疾病大量应用抗菌药物。

(2) 药物选择。对于治疗来说没有根据药物的药代、药效特性、病原学依据来选药,特别是经验治疗,存在着过于广覆盖的问题。对于预防用药,存在着缺乏针对性、选药档次偏高、用药时机不当、用药时间过长等问题。

(3) 联合用药。所选的联合应用的药物,不能达到增强疗效、减少不良反应的目的,或者病程没有必要联合用药。如相同药理作用的药物重复使用,加重了药物的不良反应,而没有扩大抗菌谱或增强疗效。

(4) 给药方案。存在着药液配制溶媒选择不当、配制方法不妥、剂量应用不当以及药液浓度过高或滴速过快、给药间隔不当等问题。

(5) 换药。存在着换药过于频繁的情况。抗感染药物的使用,要在用药 3d 后根据临床表现、化验指标等因素确定疗效,再根据实际情况判断是否换药。

(6) 过敏史。存在着未询问患者过敏史的情况。抗菌药物在应用中,有些要求做皮肤过敏试验,有些没要

求。但过敏反应在此类药物中很常见，详细询问过敏史非常重要。有些不良反应就是因为不知患者过敏史所造成的，特别要注意药物的交叉过敏问题。

### 抗菌药物滥用的结果

#### 1. 耐药性增加

尽管细菌耐药是一种自然的生物现象，它的发生是不可避免的，但抗菌药物的不规范使用，可以加速细菌耐药性的产生。过量使用或长时间使用抗菌药物，会使一些细菌发生变异，导致常用的抗菌药物耐药性产生或增加；频繁更换药物而未完成疗程，或者使用亚有效量的抗菌药物，均会使与之接触而未被杀灭的细菌对其产生耐药。随着广谱抗菌药物的广泛应用，细菌耐药现象日趋严重。目前，细菌耐药产生的速度远远高于新药开发的速度。近年来陆续出现的耐药革兰阳性菌 MRSA、VRE，产 ESBLs 和头孢菌素酶的革兰阴性菌，超广谱抗生素广泛应用选择出来的嗜麦芽窄食单胞菌以及鲍曼不动杆菌、多药耐药铜绿假单胞菌等，已成为临床抗感染治疗的难点，严重影响着抗感染治疗的有效率与感染导致的病死率的升高。由于耐药现象的出现，使得一些本来得以控制的感染性疾病又变得困难起来，如结核杆菌引起的传染性肺结核，多年前已基本得以控制，但是近年来不仅结核的发病率明显增加，而且随着耐药结核杆菌的出现，治疗非常困难。这不仅会增加患者医疗上的花费（治疗耐药性结核花费的社会资源是治疗非耐药结核的 10 倍以上），而且增加了患者遭受不良反应的痛苦（抗结核药肝脏毒性明显），甚至可引起病死率增加。长此以往，可能会退回到 20 世纪 80 年代以前的状态，没有抗生素使用，人类将再一次面临很多感染性疾病的威胁。

#### 2. 不良反应增加

抗菌药物同其他药物一样，是一把双刃剑。抗菌药物进入人体以后，在抑制、杀灭细菌发挥治疗作用的同时，也会引起很多的不良反应，甚至造成药源性疾病，导致患者死亡。用的药物越多，引起不良反应的机会越高。我国药品不良反应监测中心的记录显示，我国的药品不良反应三分之一是由抗菌药物引起的，这个比例和抗菌药物的使用比例是一致的。

#### 3. 增加卫生资源的浪费与医疗花费

由于抗菌药物使用的起点高以及超时、超量等不合理应用现象，导致药物不良反应发生率增加，不仅延长了患者的住院时间，增加了患者的痛苦，而且增加了我国有限卫生资源的耗费，增加了患者的经济负担。据 1998 年一项统计表明，仅不合理使用第三代头孢菌素一项就使我国每年浪费卫生资源 7 亿元人民币。

#### 4. 医疗纠纷增加

近年来，因用药不合理引起的医疗纠纷在国内时有发生。我国 2002 年统计全国各级人民法院受理的医疗诉讼案件多达 170 万件，其中 37% 涉及临床用药。通过具体案例分析，不少医学事件确与临床选药不当、剂量错误、药物配伍不当或用药对象错误等有关，按现有医学知识判断这些临床用药失误，均属可防范事件，而在发生的这些案例中有相当的比例是由抗菌药物的选择与应用不当引起。

### 8.3.2 抗菌药物的应用管理

#### 严格掌握抗菌药物治疗的适应证

抗菌药物治疗的适应证主要为细菌感染，其次为支原体、衣原体、立克次体、螺旋体、真菌等病原微生物感染，非上述感染原则上不用抗菌药物。临床应用时，必须重视病原学检查并进行细菌药敏试验，根据致病菌的变化以及细菌耐药性的变迁选用适当的抗菌药物。

##### 1. 临床诊断明确

应用抗菌药物，必须根据临床诊断，严格掌握适应证，除病情危重且高度怀疑上述致病原感染外，发热原因不明者不宜采用，否则会使感染的临床表现不典型，干扰诊断，延误正确治疗。抗菌药物对各种病毒性感染并无疗效，除合并继发性细菌感染外，病毒性疾病不宜选用，临床医师切忌盲目迎合患者心理而轻率用药，从而真正走出“应用抗菌药物追求品种多、产品新、价格贵、疗效长”的治疗误区。

##### 2. 预测病原菌进行经验治疗

细菌等感染性疾病经临床初步诊断明确后，在尚未有细菌鉴定和药敏报告的情况下，应根据临床表现和临床标本涂片，预测病原菌种类，进行经验治疗，参考本医疗机构近期药敏统计资料，选择可能敏感的广谱抗菌药物，如大环内酯类、 $\beta$ -内酰胺类、半合成青霉素类等。待药敏结果报告出来以后再调整用药，选择敏感抗菌药物，或经过充分使用后，如未见效再换用其他敏感抗菌药物。获得性感染或初治患者，可选用抗菌药物；对医疗机构内感染、严重感染、难治性感染应根据临床表现及感染部位，推断可能的病原菌及其耐药情况，选用抗菌活性强、安全性好的杀菌剂，必要时可以联合用药；轻中度感染尽量选择生物利用度高的口服制剂，病情较重可用注射剂。由多种药物可供选择时，应优先选用抗菌作用强、窄谱、不良反应少的抗菌药物。制定抗菌药物治疗方案时，应考虑药物的成本-效果比。

##### 3. 尽快分离病原菌

为获得准确的病原学诊断，力争在应用抗菌药物之前尽早尽快采集相应的临床标本（如血、浓汁、痰、尿、脑脊液等），立即送至微生物实验室进行涂片染色检查及细菌鉴定，必要时可连续多次采样送检，进行细菌技术、细胞学检查等，迅速明确致病原。在一般细菌培养连续呈阴性而又不能排除细菌感染时，除作涂片镜检外，还应进行微需氧菌、厌氧菌及真菌培养，同时鉴别致病菌及污染菌；对于特殊种类致病源（如军团菌属、支原体、衣原体等）还可配合血清学检查进行诊断。未获得结果前或危急的情况下，可根据临床诊断推测最可能的病原菌，先进行经验治疗；一旦明确病原菌，应根据临床用药效果并参考药敏试验结果，调整用药方案，再进行目的治疗。临床无感染表现而病原检查获阳性结果者，应排除污染菌、正常菌和定植菌的可能。

##### 4. 常规进行药敏试验

病原菌查明后应进行常规药敏试验。体外药敏试验是临床选用抗菌药物的重要依据，选用敏感抗菌药物治疗，临床治愈率可以达到 80% 以上。药敏试验方法必须标准化，以期各实验室获得的结果具有可比性。医师根据药敏报告，尽量选用敏感、窄谱的抗菌药物，因广谱抗菌药物易导致微生态平衡失调及二重感染。对一些严重感染以及混合感染，常用抗菌药物联合治疗，两药联合时可出现协同、拮抗、相加或无关 4 种效应，故联合用药最好用参考药敏试验，以供临床选择用药时参考。

#### 根据患者的生理、病理状况合理用药

##### 1. 抗菌药物在不同生理状况患者中的应用

(1) 新生儿患者抗菌药物的应用。① 新生儿期肝、肾均未发育成熟, 肝药酶分泌不足或缺乏, 肾清除功能较差, 因此新生儿感染时应避免应用毒性大的抗菌药物, 包括主要经肾排泄的氨基糖苷类、万古霉素、去甲万古霉素等, 以及主要经肝代谢的氯霉素。确有应用指征时, 必须进行血药浓度监测, 据此调整给药方案, 个体化给药, 以确保治疗安全、有效。不能进行血药浓度监测者, 不宜选用上述药物。② 新生儿期禁用可影响生长发育的四环素类、氟喹诺酮类, 避免应用可导致胆红素脑病及溶血性贫血的磺胺类药和呋喃类药。③ 新生儿期由于肾功能尚不完善, 需减量应用主要经肾排出的青霉素类、头孢菌素类等  $\beta$ -内酰胺类药物, 以防止药物在体内蓄积而导致严重中枢神经系统毒性反应的发生。④ 新生儿的体重和组织器官生长发育很快, 抗菌药物在新生儿的药动学亦随日龄增长而变化, 因此使用抗菌药物时应按日龄调整给药方案。

(2) 小儿患者抗菌药物的应用。① 氨基糖苷类抗生素有明显耳、肾毒性, 万古霉素和去甲万古霉素也有一定耳、肾毒性, 小儿患者应尽量避免应用。临床有明确指征且又无其他毒性低的抗菌药物可供选用时, 方可选用该类药, 并在治疗过程中严密观察不良反应。有条件者应进行血药浓度监测, 根据监测结果个体化给药。② 四环素类抗生素可导致牙齿黄染及牙釉质发育不良, 不可用于 8 岁以下小儿。③ 氟喹诺酮类抗菌药物对骨骼生长发育可能产生不良影响, 避免用于 18 岁以下未成年人。

(3) 妊娠期患者抗菌药物的应用。① 妊娠期应避免应用对胎儿有致畸或明显毒性作用的药物, 如四环素类、氟喹诺酮类等。② 妊娠期应避免应用对母体和胎儿均有毒性作用的药物, 如氨基糖苷类、万古霉素、去甲万古霉素等, 确有应用指征时, 须在血药浓度监测下使用, 以保证用药安全、有效。③ 妊娠期感染时可选用毒性低、对胎儿及母体均无明显有害影响的药物, 如青霉素类、头孢菌素类等  $\beta$ -内酰胺类和磷霉素等。

(4) 哺乳期患者抗菌药物的应用。哺乳期患者接受抗菌药物后, 药物可自乳汁分泌, 存在对乳儿潜在的影响, 并可能出现不良反应, 因此治疗哺乳期患者时应避免选用氨基糖苷类、氟喹诺酮类、四环素类、氯霉素、磺胺药等。哺乳期患者应用任何抗菌药物时, 均宜暂停哺乳。

(5) 老年患者抗菌药物的应用。① 老年人肾功能呈生理性减退, 按一般常用量接受主要经肾排出的抗菌药物治疗时, 由于药物自肾排出减少, 导致在体内蓄积, 血药浓度增高, 容易发生不良反应。因此, 老年患者尤其是高龄患者接受主要自肾排出的抗菌药物(如青霉素类、头孢菌素类等  $\beta$ -内酰胺类药物)治疗时, 应按轻度肾功能减退情况减量给药, 可用正常治疗量的  $1/2 \sim 2/3$ 。② 老年患者宜选用毒性低并具有杀菌作用的抗菌药物, 青霉素类、头孢菌素类等  $\beta$ -内酰胺类为常用药物, 而毒性大的氨基糖苷类、万古霉素、去甲万古霉素等药物应尽可能避免应用, 有明确应用指征时须在严密观察下慎用, 同时应进行血药浓度监测, 据此调整剂量, 使给药方案个体化, 以达到安全、有效的用药目的。

## 2. 抗菌药物在不同病理状况患者中的应用

(1) 肾功能减退患者抗菌药物的应用。① 根据感染的严重程度、病原菌种类及药敏试验结果等选用无肾毒性或肾毒性低的抗菌药物。② 主要由肝胆系统排泄或由肝脏代谢, 或经肾脏和肝胆系统同时排出的抗菌药物用于肾功能减退者时, 维持原治疗量或剂量略减, 如大环内酯类、利福平、 $\beta$ -内酰胺类等。③ 主要经肾排泄, 本身并无肾毒性或仅有轻度肾毒性的抗菌药物在肾功能减退者可应用, 但剂量需适当调整, 主要包括青霉素类和头孢菌素类的大多品种。④ 肾功能减退时不宜或尽量避免应用的药物有四环素类、磺胺类、头孢噻唑等; 肾功能减退时必须酌情减量的药物有氨基糖苷类、羧苄西林、多黏菌素类、万古霉素等, 此类药物均有明显肾毒性, 并主要经肾排泄。在确有应用指征时须进行血药浓度监测, 据此调整给药方案, 达到个体化给药; 也可以内生肌酐清除率为准, 在轻、中和重度肾功能减退者依次调整剂量为正常剂量的  $1/2 \sim 2/3$ 、 $1/5 \sim 1/2$  和  $1/10 \sim 1/5$ , 疗程中需密切监测患者肾功能。

(2) 肝功能减退患者抗菌药物的应用。① 主要由肝脏清除, 肝功能减退时清除明显减少, 无明显毒性反应发生的药物在肝病时仍可正常应用, 但需谨慎, 必要时减量给药, 治疗过程中需严密监测肝功能, 如红霉素等大环内酯类(不包括酯化物)、林可霉素、克林霉素等。② 主要经肝脏或有相当量肝脏清除或代谢, 肝功能减退时清除减少并可导致毒性反应发生的药物在肝功能减退患者应避免使用, 如氯霉素、利福平、红霉素酯化物等。③ 经肾、肝两途径排出的青霉素类、头孢菌素类等药物在严重肝病患者, 尤其肝、肾功能同时减退的患者使用时需减量应用。④ 主要由肾排泄的药物(如氨基糖苷类)在肝功能减退者不需调整剂量。

### 8.3.3 制订抗菌药物治疗方案的原则

根据病原菌、感染部位、感染严重程度和患者的生理、病理状况及抗菌药物的作用特点制订抗菌药物治疗方案, 包括抗菌药物的选用品种、剂量、给药次数、给药途径、疗程及联合用药等。在制订治疗方案时应遵循下列原则。

#### 品种选择

根据病原菌种类及药敏试验结果选用抗菌药物品种。

#### 给药剂量

按各种抗菌药物的治疗剂量范围给药。治疗重症感染(如败血症、感染性心内膜炎等)和抗菌药物不易达到的部位的感染(如中枢神经系统感染等), 抗菌药物剂量宜较大(治疗剂量范围的高限); 而治疗单纯性下尿路感染时, 由于多数药物尿药浓度远高于血药浓度, 则可应用较小剂量(治疗剂量范围的低限)。

#### 给药途径

(1) 给药方式。轻症感染可接受口服给药者, 应选用口服吸收完全的抗菌药物, 不必采用静脉或肌肉注射给药。重症感染、全身性感染患者初始治疗应予静脉给药, 以确保药效; 病情好转能口服时应及早转为口服给药。

(2) 局部用药。抗菌药物的局部应用只限于少数情况, 宜尽量避免, 例如全身给药后在感染部位难以达到治疗浓度时可加用局部给药作为辅助治疗。局部用药宜采用刺激性小, 不易吸收、不易导致耐药性和不易致过敏反应的杀菌剂, 而青霉素类、头孢菌素类等易产生过敏反应的药物不可局部应用。氨基糖苷类等耳毒性药不可局部滴耳。

(3) 给药次数。为保证药物在体内能最大限度地发挥药效, 杀灭感染灶病原菌, 应根据药动学和药效学相结合的原则给药。

(4) 疗程。抗菌药物疗程因感染不同而异, 一般宜用至体温正常、症状消退后 72~96h, 特殊情况需酌情处理。败血症、感染性心内膜炎、化脓性脑膜炎、伤寒、布鲁菌病、骨髓炎、溶血性链球菌咽炎和扁桃体炎、深部真菌病、结核病等需较长的疗程才能彻底治愈, 并防止复发。

### 8.3.4 严格控制抗菌药物的预防用药

#### 明确预防性应用抗菌药物的适应证

预防性应用抗菌药物应有适应证,滥用抗菌药物预防并不能减少感染的发生,有时反有促进耐药菌株生长和导致二重感染的危险,甚至掩盖症状导致延误诊断及治疗的时机。预防性应用抗菌药物的主要适应证有以下几点。

- (1) 严重创伤、开放性骨折、火器伤、腹内空腔脏器破裂、有严重污染和软组织破坏的创伤等。
- (2) 大面积烧伤。
- (3) 结肠手术前肠道准备。
- (4) 急症手术患者的身体和其他部位有化脓性感染。
- (5) 营养不良、全身情况差或接受激素、抗癌药物等的患者需作手术治疗时。
- (6) 进行人造物留置手术。
- (7) 有心脏瓣膜病或已植入人工心脏瓣膜者因病需作手术时。

#### 加强 I 类切口手术预防性使用抗菌药物的管理

I 类切口手术是指手术未进入炎症区、呼吸道、消化道及泌尿生殖道,以及闭合性创伤手术符合上述条件者。一般不预防性使用抗菌药物,确需使用时,要严格掌握适应证、药物选择、用药起始与持续时间。

I 类切口手术常用预防抗菌药物的单次使用剂量为:头孢唑林 1~2g;头孢拉定 1~2g;头孢呋辛 1.5g;头孢曲松 1~2g;甲硝唑 0.5g。对  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物过敏者可选用克林霉素预防葡萄球菌、链球菌感染;可选用氨基糖苷类预防革兰阴性杆菌感染,必要时可联合使用。如若在耐甲氧西林葡萄球菌检出率高的医疗机构进行人工材料植入手术(如人工心脏瓣膜置换、永久性心脏起搏器置入、人工关节置换等)时,也可选用万古霉素或去甲万古霉素预防感染。

给药方法:术前 0.5~2h 内,或麻醉开始时首次给药;手术时间超过 3h 或失血量大于 1500mL,术中可给予第 2 剂;总预防用药时间一般不超过 24h,个别情况可延长至 48h。因为术前和术中应用抗菌药物后,在手术过程中患者血内便能始终保持一定的抗菌药物浓度,可防止术后感染的发生;还可避免术后长期应用一些抗感染药物可能发生的副作用和不良结果,如二重感染等。仅术后才应用抗感染药物时,对预防感染的效果较差。

### 8.3.5 防治联合用药的滥用

抗菌药物的联合应用存在严重的滥用问题。实际上,联合用抗菌药物有时不如单独应用安全、有效。联合应用的药物种类越多,产生不良反应的可能性越大。抗菌药物的联合应用要有明确指征,单一药物可有效治疗的感染不需联合用药,仅在下列情况时有指征联合用药。

(1) 病原菌尚未查明的严重感染。可采用扩大抗菌谱的经验方法。例如对病原菌尚不清楚的脓毒血症,首先联合应用抗葡萄球菌和革兰阴性菌的药物控制重症感染,一旦有了细菌培养结果,则停用不必要的抗菌药物。

(2) 单一抗菌药物不能控制的需氧菌及厌氧菌混合感染。典型的混合感染常涉及需氧菌和厌氧菌,可采用氨基糖苷类或第三代头孢菌素等抗革兰阴性菌和甲硝唑、克林霉素等抗厌氧菌药物联合治疗,如腹腔脓肿。选

择抗菌药物联合治疗旨在覆盖绝大多数已知或可疑的致病菌，由于亚胺培南等广谱抗菌药物的出现，已减少了联合用药在混合感染的应用。

(3) 单一抗菌药物不能有效控制的感染性心内膜炎或败血症等重症感染。

(4) 需长程治疗，但病原菌易对某些抗菌药物产生耐药性的感染。如结核病的治疗，使用单一药物常易产生耐药菌株，通常临床采用二联、三联用药，以防止长期用药时耐药菌的出现。

(5) 患者免疫功能低下。如吞噬细胞功能缺损者，用  $\beta$ -内酰胺类抗菌药物加利福平，使药物分别在细胞内、外同时发挥抗菌作用，增强抗菌效果。

(6) 降低不良反应。由于药物协同抗菌作用，联合用药时可将毒性大的抗菌药物剂量减少。如两性霉素 B 与氟胞嘧啶联合治疗隐球菌脑膜炎时，前者的剂量可适当减少，从而减少其毒性反应。联合用药时宜选用具有协同或相加抗菌作用的药物联合，如青霉素类、头孢菌素类等  $\beta$ -内酰胺类药物与氨基糖苷类联合，两性霉素 B 与氟胞嘧啶联合。联合用药通常采用两种药物联合，3 种及 3 种以上药物的联合仅适用于个别情况，如结核病的治疗。此外，必须注意联合用药后药物不良反应将增多。

### 8.3.6 严格执行抗菌药物分级管理制度

各级医疗机构应结合本单位实际，根据抗菌药物的特点、临床疗效、细菌耐药、不良反应以及当地社会经济情况、药品价格等因素，将抗菌药物分为非限制使用、限制使用与特殊使用三类进行分级管理。

#### 非限制使用

经临床长期应用证明安全、有效，细菌不易产生耐药性，价格相对较低的抗菌药物。

#### 限制使用

与非限制使用抗菌药物相比较，这类药物在疗效、安全性、对细菌耐药性影响、药品价格等方面存在局限性，不宜作为非限制性药物使用。

#### 特殊使用

不良反应明显，不宜随意使用或临床需要倍加保护以免细菌过快产生耐药而导致严重后果的抗菌药物；新上市的抗菌药物，其疗效或安全性任何一方面的临床资料尚较少，或并不优于现用药物者；价格昂贵的药品。

临床选用抗菌药物应遵循前述几项基本原则，根据感染部位、严重程度、致病菌种类以及细菌耐药情况、患者病理生理特点、药物作用特点和价格等因素加以综合分析考虑，一般对轻度与局部感染患者应首先选用非限制使用抗菌药物进行治疗；严重感染、免疫功能低下者合并感染或病原菌只对限制使用抗菌药物敏感时，可选用限制使用抗菌药物治疗；特殊使用抗菌药物的选用应从严控制。

临床医师可根据诊断和患者病情开具非限制使用抗菌药物处方；患者需要应用限制使用抗菌药物治疗时，应经具有主治医师以上专业技术职务任职资格的医师同意并签名；患者病情需要应用特殊使用抗菌药物时，应具有严格的临床用药指征或确凿依据，须经由医疗机构药事管理与药物治疗学委员会认定的具有抗感染临床经



验或相关专业专家会诊同意，处方需经具有高级专业技术职务任职资格医师签名，药师要严格审核处方。紧急情况下，临床医师可以越级使用高于权限的抗菌药物，但仅限于 1d 用量，并做好相关病历记录。

根据抗菌药物临床应用监测情况，以下药物作为“特殊使用”类别管理：① 第四代头孢菌素：头孢吡肟、头孢匹罗、头孢噻利等；② 碳青霉烯类抗菌药物：亚胺培南西司他丁、美罗培南、帕尼培南倍他米隆、比阿培南等；③ 多肽类与其他抗菌药物：万古霉素、去甲万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺等；④ 抗真菌药物：卡泊芬净、米卡芬净、伊曲康唑、伏立康唑、两性霉素 B 含脂质体等。医疗机构可根据本机构具体情况调整“特殊使用”类别抗菌药物品种。



## 第二部分

### 各论



## 第九章 神经系统疾病的药物治疗

### 9.1 急性脑血管病

#### 9.1.1 定义

急性脑血管病又称脑卒中，主要包括出血性脑血管病和缺血性脑血管病，后者又包括短暂性脑缺血发作、脑血栓形成和脑栓塞。

#### 9.1.2 病因及发病机制

##### 病因

##### 1. 出血性脑血管病的病因

高血压是脑出血的主要原因，其他少见原因包括脑血管畸形、动脉瘤、脑动脉炎、血液病、应用溶栓抗凝药后及脑肿瘤等。

##### 2. 缺血性脑血管病的病因

(1) 短暂性缺血发作是一种多病因的综合征，其主要病因是主动脉-脑动脉系统的动脉粥样硬化。

(2) 脑血栓形成是发病率最高的一种缺血性卒中，占全部卒中的 70%~80%，由脑动脉粥样硬化、脑动脉炎、血液高凝状态和脑供血不足所致。

(3) 脑栓塞又称栓塞性脑梗死，多数与心脏病有关，由脑外来源的栓子、栓塞所致。

##### 发病机制

##### 1. 出血性脑血管病发病机制

长期高血压出现小动脉平滑肌透明变性，局部管壁变薄，在高血流压力下膨出，形成微小动脉瘤或纤维素性坏死，从而在血压突然升高时发生破裂而引起脑出血。

##### 2. 短暂性脑缺血发作的发病机制

短暂性脑缺血与多种促发因素及其组合可能有关，包括微栓子形成、盗血现象和其他疾病，如颈椎病、血压过低、动脉痉挛、血高凝状态等。

##### 3. 脑血栓形成

引起脑血栓主要有以下 5 个方面的因素：① 动脉管壁病变，最常见的是动脉粥样硬化；② 脑动脉炎；③

血流动力学的改变；④ 动脉畸形；⑤ 血液成分变化。

#### 4. 脑栓塞

脑栓塞是由于来自身体各部位的各种栓子（如心内膜炎的炎性栓子、风湿性心脏瓣膜病栓子、心肌梗死或动脉硬化附壁血栓等），通过颈动脉或椎动脉阻断脑血管，致使其供血区域缺血、坏死，从而发生脑梗死和脑功能障碍。

### 9.1.3 临床表现

#### 出血性脑血管病

本病好发于 50 岁以上，没有系统治疗或血压控制不好的高血压者，常在体力活动或情绪激动时突然发病，出现昏迷、偏瘫、呕吐等。发病时多有血压明显升高，意识障碍程度是判断病情轻重的主要指标。

#### 短暂性脑缺血发作

本病好发于中老年人，男性多于女性。发作突然，症状在 1min 内达到高峰，少数于数分钟内进行性发展，一般持续时间不超过 15min，个别可达 2h。发作停止后，神经症状完全消失，但常有反复发作的趋势。临床上将短暂性脑缺血发作分为两类。

##### 1. 颈内动脉系统短暂性脑缺血发作

最常见的症状为对侧上肢或下肢无力，也可只限于一只手无力，但少累及面部。感觉障碍多为部分肢体麻木，感觉很少完全丧失。可产生感觉性或运动性失语。单侧视力丧失为特有症状，发作时，在眼底可见到动脉栓子，本类较多见。

##### 2. 椎-基底动脉系统短暂性脑缺血发作

最常见的症状为眩晕，伴视野缺损和复视，很少有耳鸣。可出现言语不清、单侧共济失调、双眼视物模糊、声音嘶哑、呃逆、呕吐。一侧脑神经麻痹伴对侧肢体瘫痪或感觉障碍为典型表现。跌倒发作为特有表现，患者突然跌倒在地，而无可觉察的意识障碍，虽有很短暂的四肢无力，但患者可以立即自行站起。

#### 脑血栓形成

本病多发生于中老年人，多有高血压、动脉粥样硬化史。起病突然，但症状体征进展较缓慢，常需数小时，甚至 1~2d 达到高峰。不少患者在睡眠中发病，清晨醒来时发现偏瘫或单瘫，以及失语等。部分患者发病前有短暂性脑缺血发作病史。多数患者清醒，如果起病时即意识不清，要考虑椎-基底动脉系统脑梗死可能。大脑半球较大区域梗死，缺血、水肿影响间脑和脑干功能，可于起病后不久出现意识障碍。

#### 脑栓塞

脑栓塞的起病年龄不一，因多数与心脏病有关，所以发病年龄以中青年居多。起病前无先兆，起病急骤，数秒或数分钟内症状发展到高峰，是所有脑血管病中起病最急者。个别患者可在数日内呈阶梯式进行性恶化，由反复栓塞所致。半数患者起病时有意识丧失，但意识丧失的时间远比脑出血短。常有突发的面瘫、上肢瘫、偏

瘫、失语、偏盲、局限性癫痫发作，或偏身感觉障碍等局部脑病症状。多数抽搐为局部性，如为全身性大发作，提示栓塞范围广泛，病情较重。

### 9.1.4 治疗

#### 出血性脑血管病的药物治疗原则

急性期主要治疗原则是降低颅内压和脑代谢、控制血压，尽量减少不必要的搬动。

#### 缺血性脑血管病的药物治疗原则

早期溶栓治疗，恢复血氧供应。改善脑循环，降低脑代谢，减轻脑水肿。全身治疗要纠正高血糖，降低血黏度，维持水电解质平衡。

#### 常用药物

##### 1. 溶栓药

###### 尿激酶：

【适应证】 主要用于脑血栓形成的溶栓治疗。溶栓的疗效均需用后续的肝素抗凝治疗加以维持。

【用法和用量】 现用现配，临用前用灭菌的生理盐水配制，每日 20000~40000IU，分两次静脉注射，疗程 7~10d。

【不良反应】 出血，严重可致脑出血。少数出现过敏反应。

【禁忌证】 禁用于近期有出血倾向疾病、手术、外伤及出血性脑卒中病史者。

##### 2. 抗凝药

###### 肝素：

【适应证】 用于防治血栓形成或栓塞性疾病。

【用法和用量】 静脉注射：成人初始剂量 5000IU 加入 5%~10%葡萄糖溶液或生理盐水 100mL 中，30~60min 滴完。之后每 4h 按 100IU/kg 溶于生理盐水中持续滴注，肝素静滴每日 20000~40000IU。

【不良反应】 偶见过敏反应，表现为哮喘、荨麻疹、结膜炎和发热以及一过性脱发和腹泻等；短暂的血小板减少症。

【禁忌证】 禁用于对肝素钠过敏；不能控制的活动性出血；有出血性疾病及凝血机制障碍者；外伤或术后渗血；胃及十二指肠溃疡；严重肝肾功能不全；重症高血压。

###### 华法林：

【适应证】 适用于需长期持续抗凝的患者，如用于防治血栓栓塞性疾病，能防止血栓的形成与发展。

【用法和用量】 口服给药，避免冲击治疗。第 1~3 日，每日 3~4mg；3d 后可 2.5~5mg/d 维持。

【不良反应】 使用过量易致各种出血。出血可发生在任何部位，特别是泌尿道和消化道。偶见恶心、呕吐、腹泻、过敏反应等。

【禁忌证】 禁用于肝肾功能损害、严重高血压、凝血功能障碍伴有出血倾向、活动性溃疡、外伤、先兆流产、近期手术者和妊娠期。

### 3. 抗血小板药

#### 阿司匹林:

【适应证】 小剂量用于预防缺血性脑血管病。

【用法和用量】 口服, 每次 80~300mg, 每日 1 次。

【不良反应】 胃肠道反应。

#### 氯吡格雷:

【适应证】 用于脑血管疾病、脑中风、脑供血不全等。

【用法和用量】 口服: 每次 50~75mg, 每日 1 次。

【不良反应】 不良反应较少、较轻, 主要表现为上腹不适, 偶见中性粒细胞减少。

### 4. 降纤药

#### 巴曲酶:

【适应证】 适用于急性脑梗死, 包括脑血栓、脑栓塞, 短暂性脑缺血发作及脑梗死再复发的预防。

【用法和用量】 成人用量首次量为 10BU, 以后的维持量可减为 5BU, 隔日 1 次。

【不良反应】 少数患者有轻度不良反应。主要表现为注射部位出血, 偶见消化道出血。可见头痛、头晕等症状, 个别患者可能出现少量红斑、瘙痒及荨麻疹, 偶见过敏性休克。

### 5. 脱水药

#### 甘露醇:

【适应证】 用于治疗各种原因引起的脑水肿, 降低颅内压, 防止脑疝。

【用法和用量】 推荐静脉滴注 20%甘露醇 (4h 内 0.25~0.5g/kg, 疗程 < 5d)。

【不良反应】 快速大量静脉滴注甘露醇可引起体内甘露醇积聚, 血容量迅速大量增多, 导致心力衰竭, 稀释性低钠血症, 偶可致高钾血症。

### 6. 血容量扩充药

#### 低分子右旋糖酐:

【适应证】 可增加血容量, 降低血液黏稠度, 改善病灶区微循环。

【用法和用量】 静脉滴注: 每次 250~500mL, 每日或隔日 1 次, 7~14 次为 1 疗程。

【不良反应】 偶见过敏反应, 如发热、胸闷、呼吸困难、荨麻疹等。

### 7. 钙通道阻滞剂

#### 尼莫地平:

【适应证】 适用于各种原因的蛛网膜下腔出血后的脑血管痉挛和急性脑血管病恢复期的血液循环改善。

【用法和用量】 口服, 每次 20~60mg, 每日 3 次。静脉滴注, 须单独输注, 每分钟滴注 0.5μg/kg, 随时监测血压, 病情稳定后改口服。

【不良反应】 常见肝功能异常, 可有血小板计数减少、皮疹、瘙痒、恶心、呕吐及出血, 偶见一过性头晕、头痛、面潮红等。

#### 桂利嗪:

【适应证】 预防和治疗脑血液循环障碍, 如脑梗死、脑血栓形成、短暂性脑缺血发作等。

【用法和用量】 口服, 每次 25~50mg, 每日 3 次, 饭后服。静脉注射: 每次 20~40mg, 缓慢注入。

【不良反应】 最为常见的不良反应为嗜睡和疲惫; 长期服用者可出现抑郁症, 女性较为常见。



【禁忌证】 禁用于孕妇和哺乳期妇女。慎用于帕金森病、驾驶员和机械操作者。

## 9.2 癫痫

### 9.2.1 定义

癫痫是一组反复发作的脑神经元异常放电所致的暂时性中枢神经系统功能失常的慢性疾病。目前以药物治疗为主。

### 9.2.2 病因及发病机制

按有无明确病因将癫痫分为原发性癫痫和继发性癫痫两大类：

#### 原发性癫痫

原发性癫痫又称“特发性”或“隐源性”癫痫，病因不清或暂时未能确定脑内有器质性疾病。多与遗传因素有关，起病多在儿童期和青春期（5~20岁）。

#### 继发性癫痫

继发性癫痫又称症状性癫痫或获得性癫痫，脑内有明确的致病因素引起的癫痫发作，占癫痫的大多数，可发生于各个年龄段。病因复杂，常见的原因如下。

（1）脑部疾病：先天性疾病如结节性硬化、脑畸形等，脑肿瘤，脑外伤，颅内感染，脑血管病如脑出血、脑梗死等。

（2）全身或系统性疾病：窒息缺氧、一氧化碳中毒，低血糖、低血钙、尿毒症等，糖尿病，高血压脑病，有机磷中毒，中枢兴奋性及某些重金属中毒等。

### 9.2.3 临床表现

癫痫的临床表现取决于癫痫发作的类型，主要分为两大类：部分性发作和全面性发作。其中部分性发作主要有单纯部分性发作和复杂部分性发作，全面性发作则主要包括失神发作、全身强直阵挛发作等。

#### 全身强直阵挛发作（大发作）

典型的发作以一声尖叫开始，随即意识丧失，跌倒在地口吐白沫、双眼上翻、凝视；继而出现全身强直性抽搐，面色发青，持续 10~20s；随后转为阵挛性抽搐，通常持续 1~2min 停止，可发生大、小便失禁；抽搐停止后患者进入昏迷或昏睡状态，醒后对发作过程不能回忆，常述头痛和疲乏无力。约 50% 的患者有发作先兆，为恐惧感、麻木等不适，持续时间短。患者一般会有发作时跌伤的经历。

### 失神发作（小发作）

临床表现为突然发生和突然停止的短暂和频发的意识障碍。患者突然静止不动，持续 5~20s，很少超过 30s，无语，双目凝神或上视，眼球可有细微颤动，有时面色苍白，发作后继续原来的活动，但对发作全无记忆，每日数次或数十次，甚至达百次以上。

### 单纯部分性发作

单纯部分性发作也称局限性发作。发作时表现可分为运动性、感觉性、精神性或自律性。发作大多短促，抽搐常自一侧上肢远端扩展至近端，面部和同侧下肢，患者意识不丧失。

### 复杂部分性发作

复杂部分性发作也称颞叶癫痫或精神运动性发作，主要见于继发性癫痫，是有意识障碍的部分性发作。常有味、嗅、视、听幻觉。味幻觉常感口中苦味，嗅幻觉可闻及特殊气味，视幻觉常视物变形，物体忽然变大、变小，听幻觉可闻及噪声、话语声、音乐声等。患者常先表现为一些自主神经症状，如面色潮红或苍白，然后做出无意识的动作如咀嚼、流涎、吞咽等进食性动作；有时表现为反复腹痛伴面红。

## 9.2.4 治疗

### 治疗原则

明确诊断，尽早治疗；依照类型，对症选药；合适剂量，单药治疗；长期用药，慎重停药。

### 药物治疗原则

#### 1. 早期治疗

一旦癫痫诊断成立，就应给予治疗，治疗越早越好，但对以下情况可暂缓给药：① 首次发作，有明显环境因素，脑电图正常；② 每次发作间隔大于 12 个月以上者。

#### 2. 药物的选择

原则上应根据发作类型来选择疗效高、毒性小、价格低廉的药物。常以单一用药为主，单药治疗疗效可靠，便于观察不良反应，又能减少慢性中毒。当单药治疗增量后效果不满意时，或确认为难治性癫痫、非典型小发作及混合性发作，可考虑联合用药。合并用药一般限于两种，最好不要超过 3 种药物。

#### 3. 药物剂量的调整及使用方法

从低剂量开始，耐受后再缓慢加量，直至完全控制发作或产生毒性反应。药物显效时间一般为 1~2 周，常需监测血药浓度，当药量增至有效浓度上限仍无效时，应更换新药。

#### 4. 药物更换原则

当某种抗癫痫药经过一定时间应用（不少于 1~2 个月）确认无效，或毒性反应明显而需要换用另一种药物时，宜逐步替换，过渡时间一般 5~7 倍于药物的半衰期，至少要 3~7d。切忌突然停药和更换药物，否则会使癫痫发作加频，甚至诱发癫痫持续状态。

### 5. 减量或停药原则

减量或停药原则：① 原发性大发作和简单部分性发作，在完全控制 2~5 年后；失神发作在完全控制 1 年后可考虑停药。而复杂部分性发作多需长期或终身服药。② 脑电图异常无改善或脑部病变处于活跃期不停药。③ 青春期应持续至青春期以后再考虑停药。有器质性病因的癫痫患者，则需终身服药。停药前应缓慢减量，病程越长，剂量越大，用药越多，减量越要缓慢。

### 6. 长期坚持，定期复查

让患者及家属了解规律性服药和长期治疗的重要性，随意停药或换药是造成难治性癫痫持续状态的原因之一。服药应定时、定量，用药期间应定期做血、尿常规及肝、肾功能检查，有条件可做血药浓度监测，防止药量过大引起毒性反应。

## 常用药物

### 苯妥英钠：

【适应证】 主要适用于强直-阵挛性发作、癫痫持续状态，也可用于复杂部分性发作，对失神发作无效。

【用法和用量】 成人口服通常每日 200~300mg，1 次顿服（入睡前），或分 2 次服用。儿童刚开始服药每日 3~5mg/kg，最大量为 7mg/kg，每日总量不超过 300mg，分 2~3 次服用。

【不良反应】 有神经系统反应，牙龈结缔组织增生，多毛，痤疮，鼻、唇变粗厚等。开始服药数周内可有皮疹，伴发热及淋巴结肿，停药后消失。

### 苯巴比妥：

【适应证】 是一种有效、低毒、价廉的抗癫痫药，主要适用于强直-阵挛性发作、癫痫持续状态。

【用法和用量】 成人维持量为每日 1~3mg/kg，开始先用小剂量，每次 15~30mg，每日 3 次。老年人应减量，儿童用量为每日 2~4mg/kg。治疗癫痫持续状态时，每次静脉缓慢注射 0.1~0.2g。

【不良反应】 神经精神系统反应如头晕、共济失调、眼震、构音障碍等；过敏性皮疹多轻微，停药消失，罕见剥脱性皮炎等严重不良反应。

### 卡马西平：

【适应证】 是安全、有效、广谱的抗癫痫药，主要用于复杂部分性发作（精神运动性发作）。

【用法和用量】 成人口服，每次 100~200mg，每日 1~2 次，逐渐增加至每次 400mg，每日 2~3 次。儿童每日 10~20mg/kg，分次服用。

【不良反应】 可有胃肠反应（腹痛、腹泻、口干）和皮肤反应（瘙痒、光敏、脱发、多汗、皮疹），偶见心律失常，肝功能损害。

### 乙琥胺：

【适应证】 治疗失神发作的首选药物。

【用法和用量】 成人开始每日口服 500mg，维持量每日 15~30mg/kg，最大用量每日 1.5g。儿童开始用量每日 250mg，维持量每日 5~40mg/kg，分 2~4 次服用。

【不良反应】 胃肠道症状，偶见嗜睡、头痛、共济失调、头晕。

### 丙戊酸钠：

【适应证】 对小发作疗效优于乙琥胺，但因其肝脏毒性较大，常不作为首选药物。

【用法和用量】 成人口服每次 200~400mg，每日 3 或 4 次，在饭后和入睡前服用。儿童每日 5~

15mg/kg 开始, 以后每周增加 5~10mg/kg, 最高剂量可达每日 50~60mg/kg。

【不良反应】 神经系统反应和胃肠道刺激症状, 最严重的不良反应为肝脏受损。

**地西泮:**

【适应证】 属苯二氮草类, 适用于癫痫持续状态。

【用法和用量】 成人用 10~20mg 不稀释做静脉注射, 速度每分钟不超过 2mg, 直到发作终止或总量达 30mg。小儿静注用量: 出生 30d 至 5 岁每 2~5min 0.2~0.5mg, 最大限量 5mg; 5 岁以上每 2~5min 静注 1mg, 最大限量 10mg, 必要时在 2~4h 内可重复使用。

【注意事项】 需密切观察呼吸、心率、血压, 注意翻身和吸痰。

**拉莫三嗪:**

【适应证】 属叶酸拮抗剂, 为强效抗癫痫药, 对难治性癫痫有显著疗效。

【用法和用量】 成人口服每天 50mg, 2 周后增加为每次 50~100mg, 每日 2 次; 小儿 2 岁以上, 开始每日 2mg/kg, 维持量 5~15mg/kg。

【不良反应】 常见不良反应为皮疹、头晕、头痛、复视及恶心等, 大多数不需要特殊处理或停药。

**奥卡西平:**

【适应证】 为卡马西平的衍生物, 吸收迅速而安全, 是一种新型治疗难治性癫痫药物。

【用法和用量】 适合于单独或与其他抗癫痫药联合使用。在单药治疗和联合用药中, 本品可从临床有效剂量开始用药, 一日内 2 次给药, 根据患者的临床反应增加剂量。

【不良反应】 皮肤过敏、头晕、发音困难、复视、疲劳、嗜睡、恶心等, 多与高剂量和长时间用药有关。

**加巴喷丁:**

【适应证】 结构类似  $\gamma$ -氨基丁酸, 可控制各种癫痫发作。

【用法和用量】 第 1 次睡前服 300mg。以后每日增加 300mg, 用量可以高达每日 3600mg, 上述剂量需分 3 次服用。

【不良反应】 有嗜睡、头晕、共济失调、疲劳、眼球震颤、复视、恶心、呕吐等。

## 9.3 帕金森病

### 9.3.1 定义

帕金森病 (parkinson disease, PD) 又称震颤麻痹, 是一种多发于中老年人的慢性退行性神经系统疾病。其主要病变在黑质-纹状体多巴胺神经通路, 黑质多巴胺能神经元变性, 导致纹状体内的多巴胺不足。临床表现为静止性震颤、肌强直、运动减少和姿势反射减少。

### 9.3.2 病因及发病机制

**病因**

PD 的病因不明, 目前认为 PD 是多种因素所致。遗传使其易感性增加, 在环境和年龄因素的共同促进下, 通过多种病理生理机制导致发病。疾病发生可能与下列因素有关。

### 1. 脑老化

本病主要发生于中、老年患者，并随年龄的增长而增多，40 岁前少见。提示年龄老化与其发病有关。正常人每 10 年有 13% 的黑质多巴胺神经元死亡，当 80% 的神经元死亡时就可出现 PD 症状。

### 2. 环境因素

20 世纪 80 年代发现一种吡啶类衍生物 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (MPTP)，在动物模型或误服 MPTP 的 PD 患者，在许多方面如病理变化、行为症状、生化改变、药物治疗反应与原发性 PD 患者的改变十分相似。经研究认为，环境中与 MPTP 结构类似的工业或农业毒素如除草剂百草枯、异喹啉等是 PD 发病的危险因素。

### 3. 遗传因素

有报道约 10% PD 患者有家族史，部分呈常染色体显性或隐性遗传。细胞色素 P450 酶 2D6 亚型基因变异可能是其易感因素之一。

## 发病机制

发病机制十分复杂，是由纹状体内缺乏多巴胺所致，主要病变在黑质-纹状体多巴胺能神经通路。黑质中多巴胺能神经元发出上行纤维到达纹状体（尾状核及壳核），其末梢与尾状核中也有胆碱能神经元，与尾状-壳核神经元所形成的突触以乙酰胆碱为递质，对脊髓前角运动神经元起兴奋作用。正常时，两种递质处于平衡状态，共同调节运动功能。PD 患者因黑质有病变，多巴胺合成减少，使纹状体内含量降低，造成黑质-纹状体通路多巴胺能神经功能减弱，而胆碱能神经功能相对占优势，因而产生 PD 的肌张力增高症状。

## 9.3.3 临床表现

多于 50~60 岁起病，男性略多于女性。起病缓慢，症状逐渐加重，主要症状有震颤、肌强直、运动迟缓和姿势反射减少。

### 震颤

往往是本病的首发症状，肢体和头面部不自主震颤，这种震颤在安静时尤为明显，故又称静止性震颤。病情严重时震颤呈持续性，只有在睡眠后消失。

### 肌强直

四肢、躯干、颈部、面部的肌肉均可发生强直，患者表现出一种特殊姿势：头部前倾，躯干俯屈，前臂内收，下肢髋及膝关节略为弯曲，手指内收，腕关节和指间关节伸直，拇指对掌，称“帕金森手”。

### 运动减少

主要表现为随意运动减少，始动困难和动作缓慢，如转弯和行走困难。不能完成精细动作，表现为写字越写越小，称为“小写症”。日常工作不能自理，系纽扣和鞋带及洗脸等困难。面肌运动减少，表情呆板，称为

“面具脸”。

### 姿势反射减少

走路时双上肢前后摆动的“联合动作”减少，甚至不摆动。步态障碍表现为起步较难，一旦迈步，即以碎步向前冲，不能及时停步，称为“慌张步态”。姿势转变也有障碍。

## 9.3.4 治疗

药物治疗用药原则如下：① 最小剂量，最佳效果；② 对症用药，酌情加减；③ 长期服药，减轻症状；④ 权衡利弊，联合用药。

## 9.3.5 常用药物

### 左旋多巴：

【适应证】 对运动减少和强直的疗效最佳，但对震颤的治疗效果不肯定。

【用法和用量】 口服：震颤麻痹，开始每次 0.25~0.5g，每日 3 或 4 次，每隔 3 或 4 日增加 0.125~0.5g。维持量每日 3~6g，分 3 或 4 次服，餐前 0.5h 或餐后 1.5h 服用，餐前服用比餐后疗效好。

【不良反应】 近期有胃肠道症状、心血管症状、直立性低血压等外周性不良反应，远期有运动功能波动、睡眠障碍、精神症状等中枢性不良反应。

### 金刚烷胺：

【适应证】 用于不能耐受左旋多巴治疗的震颤麻痹患者。

【用法和用量】 口服：成人每次 0.1g，早晚各 1 次，最大剂量每日 400mg。小儿用量酌减，可连用 3~5d，最多 10d。

【不良反应】 不良反应少，少数患者服后可有嗜睡、眩晕、抑郁、食欲减退等，也可出现四肢皮肤青斑，踝部水肿等。

### 溴隐亭：

【适应证】 多巴胺受体激动剂，早期单用于未经左旋多巴治疗的帕金森病，以延迟左旋多巴的使用；晚期帕金森病患者长期使用左旋多巴，出现疗效减退，并发异常不自主运动，可减轻并发症的程度，减少每日左旋多巴的用量。

【用法和用量】 每次 1.25~2.5mg，每日 2 次；2~4 周内，每周增加每日 2.5mg，直到每日 10~20mg 的最合适剂量。

【不良反应】 食欲不振、恶心、呕吐、头晕、口干、便秘或腹泻、幻觉、心律失常等。

### 司来吉兰：

【适应证】 预防早期帕金森患者，可阻滞多巴胺的氧化反应，从而减少自由基的产生。

【用法和用量】 口服：每次 2.5mg，每日 1 次，逐渐增加至每次 2.5mg，每日 2 次，再加至每次 5mg，每日 2 次。

【不良反应】 出现精神障碍、意识模糊、智能减退、幻觉等症状；还有恶心、口干、失眠、头晕、直立性低血压等症状，因其有兴奋作用，应避免晚间服用。

**托卡朋：**

【适应证】 用于长期使用复方多巴胺制剂后疗效减退、开关现象明显的帕金森病患者。

【用法和用量】 口服：每次 100~200mg，每日 3 次。

【不良反应】 运动障碍、恶心、肌痉挛、失眠、转氨酶升高等。

**苯海索：**

【适应证】 用于帕金森病、帕金森综合征；也可用于药物引起的锥体外系疾患。

【用法和用量】 帕金森病、帕金森综合征：开始每日 1~2mg，以后每 3~5d 增加 2mg，至疗效最好而又不出现不良反应为止，一般每日不超过 10mg，分 3 或 4 次服用，极量每日 20mg。药物诱发的锥体外系疾患，每日 2~4mg，分 2 或 3 次服用，以后视需要及耐受情况逐渐增加至 5~10mg。

【不良反应】 常见口干、视物模糊等，偶见心动过速、恶心、呕吐、尿潴留、便秘等。长期服用可出现嗜睡、抑郁、记忆力下降、幻觉等。

## 9.4 阿尔茨海默病

### 9.4.1 定义

阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）即所谓的老年痴呆症，是一种进行性发展的致死性神经退行性疾病，临床表现为认知和记忆功能不断恶化，日常生活能力进行性减退，并有各种神经精神症状和行为障碍。目前已广泛应用的抗痴呆药物有乙酰胆碱酯酶抑制剂和 N-甲基-D-天门冬氨酸（NMDA）受体拮抗剂等。

### 9.4.2 病因及发病机制

阿尔茨海默病患者的大脑表现出脑萎缩现象，中枢神经系统内神经元和神经突触明显减少或消失，这种改变在与认知能力相关区域如海马及相关皮质部位尤为明显。脑组织布满神经元内纤维缠结、衰老斑并沉积大量淀粉样  $\beta$  蛋白。许多神经递质，如乙酰胆碱、5-羟色胺、去甲肾上腺素、多巴胺、P 物质等减少也与阿尔茨海默病发病有关。在复杂的阿尔茨海默病病因研究中，发现高龄老化及遗传因素明确与阿尔茨海默病发病有关。

### 9.4.3 临床表现

阿尔茨海默病起病隐匿，为特征性、进行性病程，无缓解，由发病至死亡平行病程约 8~10 年，但也有些患者病程可持续 15 年或以上。阿尔茨海默病的临床症状分为两方面，即认知功能减退症和非认知性精神症状。

### 9.4.4 治疗

控制行为改变是治疗阿尔茨海默病的重要目标, 因为大约 90% 的患者行为异常, 用药可有抗精神病、抗抑郁症和狂躁症等药物。

### 9.4.5 常用药物

#### 多奈哌齐:

多奈哌齐是脑内 AChE 的可逆性抑制药, 使脑内 ACh 量增加, 改善脑细胞功能。

【适应证】 轻度或中度阿尔茨海默症痴呆症状。

【用法和用量】 口服: 开始时每日睡前服用 5mg, 如需要一个月后可增加到最大剂量每日 10mg。

【不良反应】 常见的不良反应有恶心、腹泻、疲劳和肌肉痉挛, 这些反应轻微、短暂, 连续服药 2~3 周后自行消失。

【注意事项】 轻中度肝功能不全者宜适当调整剂量; 病窦综合征或其他室上性心脏传导阻滞、消化道溃疡者以及哮喘、慢性阻塞性肺病者慎用。

【禁忌证】 孕妇及对本品过敏者。

#### 石杉碱甲:

石杉碱甲是从天然植物中提取的一种生物碱, 是一种高选择性胆碱酯酶抑制药。

【适应证】 良性记忆障碍, 对痴呆患者和脑器质性病变引起的记忆障碍也有改善作用。

【用法和用量】 口服: 常用量每次 0.1 或 0.2mg, 每日 2 次, 每日最大剂量 0.45mg。

【不良反应】 偶见头晕、恶心、胃肠道不适、乏力、视力模糊。

【注意事项】 心动过缓、支气管哮喘者慎用; 治疗应从小剂量开始, 逐渐增量。

【禁忌证】 癫痫、肾功能不全、机械性肠梗阻、心绞痛者。

#### 美金刚:

美金刚是 N-甲基-D-天门冬氨酸受体拮抗药, 影响谷氨酰胺传递。

【适应证】 中到重度阿尔茨海默症。

【用法和日用量】 口服: 起始剂量为每早 5mg, 每周增加 5mg 直至最大剂量每次 10mg, 每日 2 次; 一旦剂量超过每日 5mg, 则应分为 2 次服用。

【不良反应】 常见便秘、高血压、头痛、眩晕、嗜睡。

【注意事项】 肌酐清除率在 10~60mL/min 者, 应减量至每日 10mg, 建议肌酐清除率小于每分钟 10mL 的患者应避免使用本品。癫痫患者、惊厥史患者、孕妇慎用。