

第四章 影响药物效应的因素及合理用药原则

天津医科大学

刘艳霞

- 药物防治疾病的疗效受到多方面因素的影响。主要包括两个方面。
 - 机体方面的因素：如患者的年龄、性别、遗传因素、精神状态、病理状态等。
 - 药物方面的因素：如药物的理化性质以及化学结构、剂量和剂型、给药途径、联合用药产生的药物相互作用等。
- 探讨各种因素对药物效应的影响，目的是为临床合理用药提供理论依据。

第一节 机体方面的因素

- 年龄
- 性别
- 精神因素
- 病理状态
- 遗传因素
- 生物节律
- 机体对药物反应的变化
- 个体嗜好

一、年龄

(一) 小儿

- 体表面积和体重与成年人不同
- 生理功能及调节机制尚未发育完全
- 对药物的反应比较敏感
- 血浆蛋白含量较少，与药物的结合率低
- 肝肾发育不完全，产生不良反应或毒性
 - 例子：新生儿应用氯霉素后，出现循环衰竭，称为灰婴综合征
- 用药不能仅以成年人的用药剂量为标准进行简单的折算

一、年龄

（二）老年人

- 机体的生理、生化功能发生改变，调节机制减弱，对药物的敏感性增加或降低
 - 例子：对抗凝血药敏感性增高，可引起持久的血凝障碍
- 胃肠功能减退，口服药物的生物利用度降低
- 体内水分减少，水溶性药物分布容积较小，脂溶性药物分布容积增大
- 血浆白蛋白水平降低，游离型药物增多
- 肝肾功能降低，药物的药效反应增强，可出现蓄积中毒
- 用药的依从性较差
- 根据肾功能调整给药剂量，通常应为成人剂量的3/4

二、性别

- 除性激素外，性别对药物反应的差别不明显
- 女性的某些特殊生理时期用药应特别注意
 - 月经期：慎用或禁用剧泻药、抗凝药和刺激性药物
 - 妊娠期：药物通过胎盘进入胎儿体内，引起中毒或造成胎儿畸形
 - 分娩期：避免吗啡等镇痛药对新生儿呼吸产生抑制作用
 - 哺乳期：药物通过乳汁分泌，被乳儿摄入可影响发育或引起中毒

三、精神因素

- 患者的精神状态和思想情绪与药物的疗效有密切的关系
 - 例子：安慰剂 (placebo)
- 医护人员对患者的主动关心，开导宽慰，帮助患者树立信心，正确对待疾病，有利于疾病的康复和痊愈

四、病理状态

- 严重肝功能不全，肝的生物转化速率减慢
 - 经肝代谢灭活的药物作用时间延长
 - 经肝活化的药物作用减弱
- 肾功能不全，经肾排泄的药物排出减慢， $t_{1/2}$ 延长
- 低蛋白血症，药物的血浆蛋白结合率降低，药效增强，甚至出现毒性反应
- 中枢神经系统功能改变
 - 中枢功能抑制，可耐受较大剂量中枢兴奋药而不引起惊厥
 - 中枢兴奋，可耐受较大剂量中枢抑制药

五、遗传因素

- 研究遗传因素对药物反应的影响的科学称为遗传药理学(pharmacogenetics)。遗传基因的变异影响药物的药代学和药效学
- 药代学：对药物转化产生影响
 - 快代谢型和慢代谢型
 - 例子：服用同样剂量的异烟肼后，快代谢型者对药物的灭活较快，血药浓度较低， $t_{1/2}$ 较短；慢代谢型者与之相反
- 药效学：血药浓度相同，机体对药物的反应不同
 - 受体部位异常
 - 组织细胞代谢障碍
 - 例子：葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G-6-PD)遗传缺陷者服用伯氨喹、阿司匹林及磺胺等药物时易引起溶血反应
 - 解剖学异常

六、生物节律

- 生物体的各种功能活动，随着季节和时间的改变呈现某种有规律性的反复变化，此为生物节律或生物周期
- 时间药理学(chronopharmacology)是研究药物与机体相互作用规律的时间节律的科学
 - 昼夜节律
 - 例子：肾上腺皮质激素的自然分泌峰值在早晨7~8时，采用早晨一次给药，对腺垂体促皮质激素释放的抑制程度最轻，可降低由于肾上腺皮质萎缩而引起的医源性肾上腺皮质功能减退症的发生
 - 季节
 - 例子：夏季机体接受较多的阳光照射，维生素D的代谢物25-羟维生素D的水平高于冬季

七、机体对药物反应的变化

- 高敏性(hypersensitivity)和低敏性(hyposensitivity)
- 耐受性(tolerance)
- 耐药性(resistance)
- 依赖性(dependence)
- 药物滥用(drug abuse)

七、机体对药物反应的变化

(一) 高敏性和低敏性

- 个体差异(individual variation): 少数患者对药物的反应与人群有所不同, 因人而异, 表现为量或质的不同
- 量方面的差异:
 - 高敏性: 等量药物引起与一般患者性质相似而强度更大的药理效应
 - 低敏性: 等量药物引起与一般患者性质相似而强度较弱的药理效应
- 质方面的差异:
 - 个别患者对药物的反应与一般人比较有本质的不同, 表现为特异质(idiosyncrasy), 是遗传缺陷造成的特殊反应

七、机体对药物反应的变化

(二) 耐受性(tolerance)

- 连续用药后产生药物效应的下降称为耐受性
- 快速耐受性(tachyphylaxis)是指短时间内反复用药所产生的药效递减直至消失
 - 例子：麻黄碱在短时间内连续应用数次，可迅速发生耐受性

(三) 耐药性(resistance)

- 应用化疗药物后病原体对药物敏感性降低的现象，又称抗药性

七、机体对药物反应的变化

(四) 依赖性(dependence)

- 药物对机体造成的一种主观和客观需要连续用药的现象，表现为强迫性地要连续或定期用药的行为和其他反应，目的是感受药物的精神效应，或是避免由于断药所引起的不适。
 - 生理依赖性(physical dependence)：中枢神经系统对长期使用依赖性药物所产生的一种适应状态。突然停药，生理功能发生紊乱，出现一系列异常反应，称为戒断综合征(abstinence syndrome)。
 - 精神依赖性(psychic dependence)：药物在中枢神经系统产生的一种特殊的精神效应，患者有一种强烈渴求用药的意念，使其不顾一切地去寻求药物以满足自己的欲望。它与躯体依赖性不同的是突然停药后无明显的戒断症状出现。

七、机体对药物反应的变化

（五）药物滥用 (drug abuse)

- 反复、大量使用与医疗目的无关的依赖性药物或物质，是造成依赖性的重要原因
- 国际管制的依赖性药物包括麻醉性药品（阿片类、可卡因、大麻等）、精神药品（镇静催眠药、中枢兴奋剂、致幻剂等）及其他（烟草、酒精、挥发性有机溶剂等）

八、个体嗜好

- 对药物的药理作用产生影响的因素
 - 吸烟
 - 喝酒
 - 饮食中的饮料
 - 水果
 - 例子：葡萄柚汁中的6',7'-二羟基香柠檬亭和香柠檬亭抑制人体肝微粒体酶系统中的CYP3A4，从而对主要通过该酶催化代谢的药物，如二氢吡啶类、苯二氮类、HMG-CoA还原酶抑制剂等的药动学产生明显的影响
 - 蔬菜

第二节 药物方面的因素

- 剂量和剂型
- 给药途径
- 给药时间及疗程
- 联合用药及药物相互作用

一、剂量和剂型

- 剂量：治疗量和剂量
- 剂型：溶液剂、糖浆剂、片剂、胶囊剂、颗粒剂、注射液、气雾剂、贴膜剂、栓剂等
 - 口服给药时，液体制剂比固体制剂吸收快
 - 肌肉注射时不同剂型的吸收速度为水溶液>混悬剂>油剂
 - 缓释剂和控释剂在消化道内缓慢均匀地释放，逐步吸收，血药浓度逐渐上升达峰浓度，可维持较长时间的临床疗效
 - 经皮肤给药的药物直接透皮缓慢吸收，作用持久，无首过消除现象
 - 脂质体靶向给药系统，提高疗效，减轻毒副作用

二、给药途径

- 常用给药途径及特点
 - 口服 最常用的给药途径，适用范围广。但吸收较慢且不规则，危急和昏迷的患者不宜应用
 - 舌下 药物经口腔黏膜吸收，无首过消除。但只适用于少数用药量较小的药物，如硝酸甘油
 - 直肠 药物经直肠黏膜吸收，无首过消除。因用药不方便，比较少用

二、给药途径

- 注射：皮下注射、肌肉注射、静脉注射或静脉滴注等。优点是剂量准确，吸收迅速而完全，疗效确切。适用于需快速产生药效的患者；处于昏迷状态的患者；呕吐不止的患者；容易在胃肠破坏或胃肠不易吸收的药物等
- 吸入：挥发性药物经呼吸道粘膜吸收。如吸入性全麻药，平喘药
- 滴眼、滴鼻、喷喉、敷伤口、外擦皮肤等局部给药方法，发挥局部治疗作用
- 不同的给药途径，因药物的吸收、分布、代谢、排泄不同而使药物效应的强弱不同，个别药物甚至出现质的差异。
 - 例子：硫酸镁口服给药产生缓泻和利胆作用，肌肉注射则产生抗惊厥和降压作用。

三、给药时间及疗程

- 给药次数和给药间隔：根据药物的 $t_{1/2}$ 及患者具体情况决定
- 疗程：根据疾病性质和病情特点而定
 - 巩固疗效和避免耐药性的产生：抗生素
 - 防止停药反跳：糖皮质激素、普萘洛尔等 β 受体阻滞药
- 用药时间：
 - 根据药物性质及其吸收情况确定
 - 例子：易受胃酸影响的药物宜饭前服，对胃肠有刺激的药物宜饭后服，催眠药宜临睡前服
 - 根据不同制剂的特点而定
 - 例子：短效、中效和长效胰岛素

四、联合用药及药物相互作用

- 联合用药的目的：充分利用药物间的相互作用提高疗效和减少毒副反应
- 联合用药的效果：
 - 药理作用增强，称为协同作用(synergism)
 - 药理作用减弱，甚至消失，称为拮抗作用(antagonism)

四、联合用药及药物相互作用

（一）药动学方面的相互作用

- 吸收：形成难溶的复合物；抑制胃肠运动；促进胃的排空；改变胃肠道pH值并影响其他药物的崩解度、解离度和稳定性；影响消化道黏膜的完整性
- 血浆蛋白结合：同时应用两种以上与血浆蛋白结合率较高的药物，可发生竞争作用
 - 例子：香豆素类口服抗凝药可被水杨酸类药物置换，而使抗凝作用增强，甚至引起出血
- 药物代谢：药物对药酶产生诱导或抑制作用
 - 例子：肝药酶诱导药苯巴比妥，肝药酶抑制药氯霉素
- 肾排泄：改变尿液pH，使其他药物在尿液中的解离度变化

四、联合用药及药物相互作用

（二）药效学方面的相互作用

- 生理性协同或拮抗
 - 例子：抗凝血药华法林与抑制血小板功能的药物阿司匹林合用，可加强前者的抗凝作用，甚至诱发出血
- 受体水平的协同或拮抗
 - 例子：抗胆碱药阿托品，与具有抗胆碱作用的氯丙嗪合用，引起胆碱能神经功能过度低下的中毒症状，表现为中毒性精神病
- 干扰神经递质的转运
 - 例子：抗高血压药胍乙啶与三环类抗抑郁药丙咪嗪合用，后者抑制胍乙啶的再摄取，降低或消除胍乙啶的降压作用

四、联合用药及药物相互作用

（三）药物在体外的相互作用

- 配伍禁忌(incompatibility)：两种或两种以上药物在体外相互混合时发生物理或化学的相互作用，从而改变药物的性质，而影响药物疗效或产生毒性反应
 - 例子：去甲肾上腺素和肾上腺素在碱性溶液中易氧化失效

第三节 合理用药原则

- 药物是用于防治疾病的物质，药理学为充分发挥药物的疗效提供理论基础。合理用药的原则是充分发挥药物的疗效，而避免或减少不良反应的发生，以安全、有效、方便、经济为基本要求。
- 明确诊断
- 根据患者情况和药物的药理学特点选药
- 掌握影响药物疗效的各种因素
- 对因和对症治疗兼顾