

药理学考前辅导笔记（二）PDF转换可能丢失图片或格式，
建议阅读原文

https://www.100test.com/kao_ti2020/169/2021_2022__E8_8D_AF_E7_90_86_E5_AD_A6_E8_c23_169563.htm 第四章影响药物作用的因素

了解影响药物作用的药物方面和机体方面的因素。
个体差异：随人而异的药物反应，同样剂量的某一药物在不同病人不一定都能达到相等的血药浓度，相等的血药浓度也不一定都能达到等同的药效。产生的原因包括药物剂型、药动学、药效学及临床病理等许多因素。如果不了解这些因素，不结合病人具体情况，不考虑如何加以调整，就难以达到最大疗效和最小反应的治疗目的。

第一节 药物方面的因素

一、药物剂型 1 . 同一药物可有不同剂型适用于不同给药途径。

2 . 不同给药途径药的吸收速度不同，静脉注射>（快于）

吸入>肌肉注射>皮下注射>口服>经肛>贴皮。 3 . 生物当量即药剂当量相同，药效强度不尽相等。因此需要用药物不同制剂能达到相同血药浓度的剂量比值，作为比较标准。不同药物剂型，其中药物剂量不同，应用时亦应注意区分选择。

硝酸甘油静脉注射5~10 μg，舌下含锭0.2~0.4mg，口服2.5~5mg，贴皮10mg，剂量相差更大。 4 . 缓释制剂利用无药理活性的基质或包衣阻止药物迅速溶出以达到比较稳定而持久的疗效。口服缓释片剂或胶囊每日一次可维持有效血药浓度一天。肠外给药除一般油溶长效注射剂。 5 . 控释制剂可以控制药物按零级动力学恒速释放，恒速吸收。例如硝酸甘油贴皮剂每日贴一次。匹鲁卡品眼片置结膜囊内每周一次。子宫内避孕剂每年放置一次。保证长效，方便了病人。

二、联合用药及药物相互作用 临床常联合应用两种或两种以上药

物，除达到多种治疗目的外都是利用药物间的协同作用以增加疗效或利用拮抗作用以减少不良反应。不恰当的联合用药往往由于药物间相互作用而使疗效降低或出现意外的毒性反应。固定剂量比例的复方制剂虽然应用方便，但针对性不强，较难解决个体差异问题。

1. 配伍禁忌药物在体外配伍直接发生物理性的或化学性的相互作用而影响药物疗效或毒性反应称为配伍禁忌。在静脉滴注时尤应注意配伍禁忌。

2. 影响药动学的相互作用

吸收：空腹服药吸收较快，饭后服药吸收较平稳。促进胃排空的药能加速药物吸收，抑制胃排空药如抗M胆碱药能延缓药物吸收。食物对药物吸收基本上没有特异性禁忌。药物间相互作用影响吸收却不少见，如四环素 Fe^{2+} ， Ca^{2+} 等因络合互相影响吸收。

血浆蛋白结合：对于那些与血浆蛋白结合率高的、分布容积小的、安全范围窄的及消除半衰期较长的药物易受其他药物置换与血浆蛋白结合而致作用加强，如香豆素类抗凝药及口服降血糖药易受阿司匹林等解热止痛药置换而分别产生出血及低血糖反应。

肝脏生物转化：肝药酶诱导药如苯巴比妥、利福平、苯妥英及香烟、酒等能增加在肝转化药物的消除而使药效减弱。肝药酶抑制药如异烟肼、氯霉素、西米替丁等能减慢在肝转化药物的消除而使药效加强。

肾排泄：利用离子障原理，碱化尿液可加速酸性药物自肾排泄，减慢碱性药物自肾排泄。反之，酸化尿液可加速碱性药物排泄，减慢酸性药物排泄。水杨酸盐竞争性抑制甲氨蝶呤自肾小管排泄而增加后者的毒性反应。

3. 影响药效学的相互作用

生理性拮抗或协同：服用催眠镇静药后饮酒或喝浓茶或咖啡会加重或减轻中枢抑制作用，影响疗效。抗凝血药华法林和抗血小板药阿司匹林

合用可能导致出血反应。 受体水平的协同与拮抗：许多抗组胺药，吩噻嗪类，三环抗抑郁药类都有抗M胆碱作用，如与阿托品合用可能引起精神错乱，记忆紊乱等， α -受体阻断药与肾上腺素合用可能导致高血压危象等。 干扰神经递质的转运：三环类抗抑郁药抑制儿茶酚胺再摄取，可增加肾上腺素及其拟似药如酪胺等的升压反应，而抑制可乐定及甲基多巴的中枢降压作用。

第二节 机体方面的因素

一、年龄

1. 小儿

特别是新生儿与早产儿，各种生理功能，包括自身调节功能尚未充分发育，对药物的反应一般比较敏感。新药批准上市不需要小儿临床治疗资料，缺少小儿的药动学数据，这是主要困难。新生儿体液占体重比例较大，水盐转换率较快；血浆蛋白总量较少，药物血浆蛋白结合率较低；肝肾功能尚未充分发育，药物清除率低，在半岁以内与成人相差很多；小儿的体力与智力都处于迅速发育阶段，易受药物影响等都应引起用药注意，予以充分考虑。

2. 老人

一般以65岁以上为老人。老人实际年龄与其生理年龄并不一致，即老人生理功能衰退的迟早快慢各人不同，因此没有按老人年龄计算用药剂量的公式，也没有绝对的年龄划分界线，老人对药物的吸收变化不大。老人血浆蛋白量较低，体水较少、脂肪较多、故药物血浆蛋白结合率偏低，水溶性药物分布容积较小而脂溶性药物分布容积较大。肝肾功能随年龄增长而自然衰退，故药物清除率逐年下降，各种药物血浆半衰期都有程度不同的延长，如在肝灭活的地西洋可自常人的20~24h延长4倍。又如自肾排泄的氨基甙类抗生素可延长2倍以上。以药效学方面，老人对许多药物反应特别敏感，如中枢神经药物易致精神错乱，心血管药易致血压下降及心律失常，非甾体抗

炎药易致胃肠出血，抗M胆碱药易致尿潴留、大便秘结及青光眼发作等。

二、性别

1. 妇女月经期不宜服用峻泻药和抗凝药以免盆腔充血月经增多。
2. 妊娠第一期胎儿器官发育期内应严格禁用反应停（海豹畸形婴儿）已知的致畸药物如锂盐、酒精、华法林、苯妥英及性激素等。
3. 妊娠晚期及授乳期间还应考虑药物通过胎盘及乳汁对胎儿及婴儿发育的影响，因为胎盘及乳腺对药物都没有屏障作用。
4. 孕妇本身对药反应也有其特殊情况需要注意，如抗癫痫药物产前宜适当增量，产前还应禁用阿司匹林及影响子宫肌肉收缩的药物。

三、遗传异常

1. 特异体质药物反应多数已从遗传异常表型获得解释，已形成独立的药理学分支——遗传药理学。
2. 遗传异常主要表现在对药物体内转化的异常，可分为快代谢型(EM)及慢代谢型(PM)。前者使药物快速灭活，后者使药物灭活较缓慢，因此影响药物血浆浓度及效应强弱久暂。
3. 遗传异常只有在受到药物激发时出现异常，故不是遗传性疾病。

四、病理情况

1. 疾病的严重度固然与药效有关，同存其他疾病也会影响药效。
2. 肝肾功能不足时分别影响在肝转化及自肾排泄药物的清除率，可适当延长给药间隔及（或）减少剂量加以解决。神经功能抑制时，如巴比妥类中毒时能耐受较大剂量中枢兴奋药而不致惊厥，惊厥时却能耐受较大剂量苯巴比妥。
3. 潜在性疾病的影响，如氯丙嗪诱发癫痫，非甾体抗炎药激活溃疡病，氢氯噻嗪加重糖尿病，抗M胆碱药诱发青光眼等。

五、心理因素

1. 安慰剂是不具药理活性的剂型（如含乳糖或淀粉的片剂或含盐水的注射剂），对于头痛、心绞痛、手术后痛、感冒咳嗽、神经官能症等能获得30%~50%的疗效就是通过心理因素取得的。
2. 安慰剂对心理

因素控制的自主神经系统功能影响较大，如血压、心率、胃分泌、呕吐、性功能等。

3. 安慰剂在新药临床研究时双盲对照中极其重要，可用以排除假阳性疗效或假阳性不良反应。安慰剂对任何病人都可能取得阳性效果，因此不能单用安慰剂作出真病或假病（心理病）的鉴别诊断。

4. 医生的任何医疗活动，包括一言一行等服务态度都可能发挥安慰剂作用，要充分利用这一效应。

5. 对于情绪不佳的病人尤应多加注意，氯丙嗪，利血平，肾上腺皮质激素及一些中枢抑制性药物在抑郁病人可能引发悲观厌世倾向，用药时应慎重。

六、机体对药物反应的变化在连续用药一段时间后机体对药物的反应可能发生改变：

1. 致敏反应产生变态反应已如前述。
2. 快速耐受性 药物在短小时内反复应用数次后药效递减直至消失。静注麻黄碱三四次后升压反应渐失。
3. 耐受性 连续用药后机体对药物的反应强度递减，增加剂量可保持药效不减。
4. 依赖性（习惯性，成瘾性）是指无病情根据的大量长期的自我用药（精神上想再用）。吗啡、可卡因、大麻及其同类药是麻醉药品，滥用危害用药者和社会。苯丙胺类、苯二氮卓类等精神药品。
5. 耐药性 病原体及肿瘤细胞等对化学治疗药物敏感性降低。

第三节 合理用药

- 1、选择最佳的药物
- 2、制定最佳的治疗方案：包括药物剂量、给药途径、剂型、用药时间及疗程。
- 3、影响药物作用的因素：
 - 1）、年龄：不同年龄的人在代谢和整体反应功能方面有差异，从而影响药物的效应。老年人的主要器官功能减退和对药物敏感性改变，药典规定60岁以上用药量为成人3/4。婴幼儿药物代谢等功能未发育完全，对药物敏感性不同，如对吗啡敏感而对强心甙耐受。
 - 2）、性别：月经、妊娠、分娩和哺乳

期用药应特别注意其特殊性。3)、营养状态和精神因素。4)、昼夜节律：如肾上腺皮质激素分泌高峰在清晨，故早上8时给药可以减轻皮质激素引起的肾上腺皮质萎缩。5)、病理状态：如肝、肾功能不良使药物的代谢和排泄减慢， $t_{1/2}$ 延长。6)、药物引起的病态：习惯性、耐受性和成瘾性。7)、遗传因素：如葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(D-6-PD)缺乏者，伯氨喹和磺胺药等易致溶血反应。

第八章 胆碱受体阻滞药

掌握阿托品的药理作用、临床应用及主要不良反应。熟悉东莨菪碱和山莨菪碱的药理作用特点。了解合成扩瞳药、解痉药及骨骼肌松弛药的药理作用特点。

第一节 M胆碱受体阻断药 阿托品(Atropine)

[作用] 竞争性拮抗ACh对M受体的激动作用。

- 1、解除平滑肌痉挛：松弛多种内脏平滑肌，对过度活动或痉挛的平滑肌松弛作用较显著。作用部位比较：胃肠>膀胱>胆管、输尿管、支气管。
- 2、抑制腺体分泌：唾液腺.汗腺>呼吸道腺体>胃腺。
- 3、眼：(与毛果云香碱作用相反)
 - (1)散瞳：阻断虹膜括约肌M受体。
 - (2)眼内压升高：散瞳，虹膜退向四周边缘，前房角变窄，阻碍房水回流。
 - (3)调节麻痹：睫状肌松弛，拉紧悬韧带，使晶状体变扁平，屈光度降低，视近物模糊，视远物清楚。
- 4、心血管系统：
 - (1)心率增加和传导加速：阻断M受体，解除迷走神经对心脏的抑制。迷走神经张力高的青壮年，心率加快作用显著。
 - (2)扩张血管，改善微循环：治疗量对血管和血压无明显影响，大剂量解除小血管痉挛，可能与阻断受体有关。
- 5、中枢神经系统：
 - (1)较大剂量(1~2mg)可轻度兴奋延脑和大脑。
 - (2)中毒剂量(>10mg),由兴奋转入抑制(昏迷等)

[应用] 1、解除平滑肌痉挛：胃肠绞痛>膀胱刺激症>胆绞痛和肾绞痛(胆、肾

绞痛常与镇痛药哌替啶合用) 2、抑制腺体分泌：(1) 全身麻醉给药；(2) 严重盗汗和流涎症；3、眼科：(1) 虹膜睫状体炎；(2) 检查眼底；(3) 验光配镜：使调节麻痹、晶状体固定。现已少用，仅儿童验光时用。4、缓慢型心律失常：窦性心动过缓、窦房阻滞、I、II度房室传导阻滞。5、感染性休克：暴发型流脑、中毒性菌痢、中毒性肺炎等所致的休克。6、解救有机磷酸酯类中毒。[不良反应] 1、副作用：口干,心悸,视力模糊等。2、过量中毒：幻觉、谵忘、精神错乱、高热、严重时中枢兴奋转入抑制，昏迷,血压下降,呼吸抑制. 中毒解救药:毛果芸香碱，新斯的明，毒扁豆碱。当解救有机磷酸酯类中毒而用阿托品过量时，不宜用新斯的明和毒扁豆碱。山莨菪碱(654, Anisodamine, 654-2为人工合成品) [作用] 与阿托品比较 1、解除内脏平滑肌和血管痉挛稍弱 2、抑制唾液分泌、散瞳 1/20 ~ 1/10 3、中枢兴奋很弱(不易通过血脑屏障) [应用] 1、感染性休克(已取代阿托品作为首选药)：其抗休克机制是：(1) 解除微血管痉挛、改善微循环。(2) 保护细胞：提高细胞对缺血、缺氧的耐受性；稳定溶酶体膜，减少溶酶体酶释放，阻止休克因子生成。(3) 防止DIC(弥散性血管内凝血)：降低全血比粘度，增加纤溶酶活性，抑制TXA₂生成，抑制粒细胞及血小板聚集，使团聚对血细胞解聚。2、胃肠绞痛。3、解救有机磷酸酯类中毒。东莨菪碱(Scopolamine) [作用] 1、外周作用：与阿托品相似，仅作用强弱有所不同。(1) 抑制腺体分泌，扩瞳、调节麻痹作用较强。(2) 对心血管作用较弱。2、抑制中枢神经系统：镇静、催眠、浅麻醉。[作用] 1、麻醉前给药 2、东莨菪碱静脉复合麻醉(中药麻醉)常与氯丙嗪

合用 3、晕动病、妊娠呕吐、放射病呕吐 4、震颤麻痹：与其中枢抗胆碱作用有关 5、感染性抗休克和有机磷酸酯类中毒 丁溴东莨菪碱 [作用] 阻断M受体，大剂量能阻断N₂受体。本品与阿托品比较：1、缓解胃肠、胆道及泌尿道平滑肌痉挛作用较强 2、对心脏、眼、腺体作用较弱，中枢作用轻微 [应用] 1、胃肠绞痛、胆绞痛、肾绞痛 2、胃、十二指肠、结肠纤维内窥镜检查、气钡低张造影和CT的术前准备，以减少胃肠蠕动。 哌仑西平 [作用] 选择性地阻断胃粘膜壁细胞上地M₁受体，抑制胃酸分泌。对其它器官组织M受体的阻断作用很弱。 [应用] 胃、十二指肠溃疡病。 后马托品、托品酰胺 [作用与应用] 散瞳和调节麻痹作用较阿托品快而短可代替阿托品用于眼底检查和验光配镜，但儿童验光须用阿托品。 丙胺太林(普鲁本辛，Propantheline bromide) [作用与应用] 对胃肠M受体选择性高,解除胃肠平滑肌痉挛作用强而持久,并能抑制胃酸分泌。适用于胃、十二指肠溃疡和胃肠绞痛。 . 第二节 N胆碱受体阻断药 一、 N₁胆碱受体阻断药(神经节阻断药): 美加明.咪噻芬 [作用] 阻断神经节N₁受体,小动脉扩张,外周阻力下降；小静脉扩张,回心血量减少,血压显著降低。 [应用] 偶用于其他降压药无效的急进性高血压和高血压危象 [不良反应] 多而严重如体位性低血压、尿潴留。 二、 N₂胆碱受体阻断药(骨骼肌松弛药) 药物与运动终板上N₂受体结合,阻断神经冲动的传递,导致骨骼肌松弛。(一)去极化型肌松药:琥珀胆碱 [作用机制] 激动运动终板上N₂受体,突触后膜持久去极化,致使终板膜ACh不起反应。 [作用特点] 1、肌松前常出现短时(约1分钟)的肌束颤动。 2、抗胆碱酯酶药能增强琥珀胆碱的肌松作用,因此过量时不能用新斯的明解毒。 3、临床用量无神

经节阻断作用。 [应用] 1、 外科麻醉辅助用药,使肌肉完全松弛. 2、 气管内插管,气管镜和食管镜检查。 [不良反应] 1、 过量致呼吸麻痹. 2、 血钾升高. 3、 术后肌病. 4、 眼内压升高. 5、 遗传性血浆假性胆碱酯酶活性降低者易中毒. (二)非去极化型肌松药(竞争型肌松药)：筒箭毒碱 [作用机制] 阻断运动终板上N₂受体,拮抗ACh对N₂受体的激动作用。 [作用特点] 1、 吸入性麻醉药如乙醚和氨基甙类抗生素如链霉素能加强此药的肌松作用。 2、 与抗胆碱酯酶药之间有拮抗作用,过量时可用新斯的明解毒。 3、 有神经节阻断作用。 [应用] 因药源有限,临床已少用。 100Test 下载频道开通,各类考试题目直接下载。 详细请访问 www.100test.com