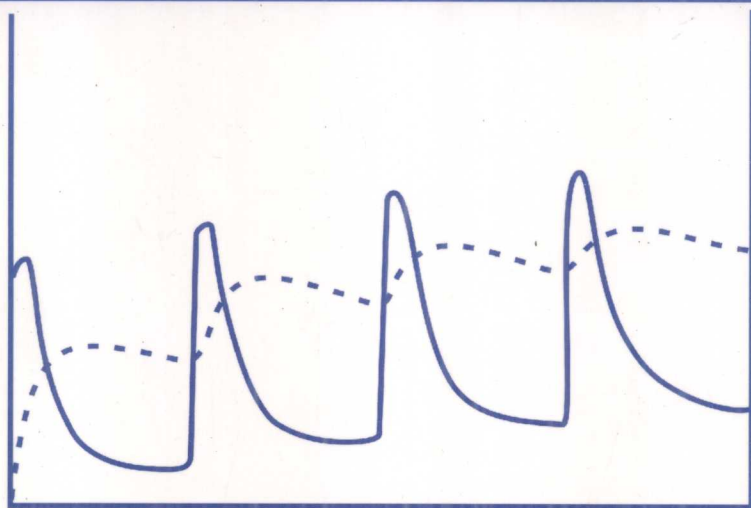


实用临床药物动力学

APPLIED CLINICAL PHARMACOKINETICS

主 编 李 菟



四川大学出版社

责任编辑:魏素先
特约编辑:马敦早
封面设计:冯先洁
技术设计:魏素先
责任印制:李 平

实用临床药物动力学

主编 李 芑

四川大学出版社出版发行 (成都市望江路29号)

新华书店经销 冶金部西南地勘局测绘制印厂印刷

787×1092mm 16开本 21.25印张 500千字

1997年8月第1版 1997年8月第1次印刷

印数:0001—3000册

ISBN 7-5614-1281-9/R·23

定价:46.00元

内 容 提 要

临床药物动力学系当前临床药学中发展较快的一门学科,它将药物的治疗效应和毒副反应联系起来,最终落实到给药方案的制定和调整上,达到提高治愈率、缩短治疗时间、减小毒副反应、降低死亡率和减少药物消费的目的。本书共计 50 余万字,内容包括总论和各论两大部分,总论六章,各论十五章,详细地介绍了目前国内外临床使用频率高、治疗指数小的药物的临床药物动力学知识,对临床药物合理应用具有指导意义。

本书着眼于实用性和通俗性,避免介绍药物动力学的公式推导,着重介绍指导用药所必需的公式的意义和具体应用。该书取材具有代表性,内容丰富,是广大临床医师、药师及医药卫生工作人员实用的参考书,也可以作为临床药学专业本课程的教材。

序 言

二次世界大战和新中国成立后,化学、生物学的合成药物突飞猛进,高精尖药品大量涌现,使药物的原料与制剂的质量评价水平越来越高;检验方法不断创新,以适应发展需要。

我国对药品质量评价的发展大致是:建国初期 50 年代主要是体外试验室定性、定量分析;60 年代则利用动物及健康人体说明药物在体内的作用;70 年代发展到用临床典型病例验证疗效。所以,在 80 年代之后,对药品质量的要求,除了过去的体内体外定性定量分析外,已逐渐向临床——即向具体疾病的病种与病情施药的方向转移。由于个体病人的年龄、性别、疾病及其严重程度与夹杂其他疾病多不相同,它对选用药品的种类、剂型、用量、给药方法等均有密切关系,致使药品本身质量之外的用药质量也显得同样重要,临床药物动力学则应时产生。

临床药物动力学是反映药物动力学具体应用于临床实践的一门新学科;是根据药物动力学的理论,结合病人病情变化和选定的药品,提出最优的剂量和使用方案,使药物在既定时间内达到疗效最高,毒副作用最低的治疗效果,体现“面向病人”的目的。

李茏教授是我国药物动力学著名专家,多年从事临床药学教育。他组织编写这本《实用临床药物动力学》,从著作和精选的例子可以体会到李教授的药物动力学理论扎实,教学经验丰富,其他参编同志也是从事临床药物动力学多年教学工作的教师,近些年来,付出了较大精力从事资料的收集、整理、研究及编著工作。著作特点是概念明确,重点突出,容易为初学者所掌握,是一本很好的教材和适用于在医药工作第一线的广大医师和药师的学习参考书。

总之,该书的出现对提高药学工作者的现代药学实践水平具有重要的指导作用。

刘国杰

1995 年 12 月 27 日于南京

前 言

临床药学是近 30 多年来首先在美国建立和发展起来的新兴学科,目前不仅在美国国内得到了公认和普及,也在世界各国(不管是发达国家还是发展中国家)得到迅速的发展,可以说已成为药学教育领域的新发展趋势。临床药学专业在我国的诞生和发展有其客观的基础,早在 60 年代美国正在发展临床药学专业的时候,1964 年,在我国医院药房工作的老一辈专家们提出了“临床药剂学”的问题,强调应用药剂学的理论与技术解决临床用药的各种实际问题,强调医药结合。70 年代末期,由于改革开放政策的影响,国外创建临床药学专业的情况大量地传入国内,在国内刊物及学术会议上介绍及讨论“临床药学”的文章愈来愈多,从而引起了医药界和高等医药院系的重视。1980 年,卫生部药政局在成都华西医科大学召开了首次全国临床药学座谈会,会议总结了华西医科大学药学院受卫生部委托举办的第一期全国临床药学进修班的成功经验,与会代表提出,为创造开展临床药学工作的条件,各地应尽力开办“临床药学进修班”,会后各高等药学院及中国药学会与各省药学会相继举办了各种形式的临床药学进修班,如上海医科大学、中国药科大学、沈阳药科大学、北京医科大学、北京协和医院、南京军区总医院、哈尔滨医科大学与陕西、辽宁、江西等许多省的药学会都开办了各种类型的临床药学进修班。

华西医科大学受卫生部的委托,从 1980 年~1986 年共举办了 6 期全国临床药学进修班,每期 3 个月,学员共 234 名。1983 年,学校公派李菴老师去美国进修,进修期间,他对美国临床药学教育进行了较细致的考察。1984 年回国时,他带回了美国临床药学教育的大量资料,并积极投入了在我国建立临床药学专业的论证及宣传工作,发表了部分有关临床药学教育的论文,多次参加全国性的药学教育专业目录论证会。1987 年,国家教委在杭州召开的高校本科专业目录论证会上,受药学专家小组委托起草临床药学专业目录(初稿),并在会上正式通过为试办专业。

1989 年秋,经卫生部同意,国家教委批准,在华西医科大学药学院正式开办我国第一个 5 年制的临床药学本科专业,到今年已招生 7 届,其中 3 届学生已毕业,奔赴全国各地医院开展临床药学工作。

在整个临床药学的创建过程中,自始至终都得到了老一辈药学专家的悉心指导和大力支持,其中,刘国杰教授不仅是德高望重的老一辈药剂学专家,而且对医院药学非常熟悉,对临床药学非常支持,不但经常给我们具体指导,而且,自己带头利用各种机会宣传临床药学,所以,临床药学这个新兴专业在我国的诞生可以说是经历了两代人共同努力的结果,而她的巩固和成熟,还需要更多人的共同努力。

临床药物动力学是研究药物在临床患者体内的动力学规律并应用于合理设计个体给药方案的学科。即应用血药浓度监测得到的数据,药物动力学的原理,根据药效学和毒理学确定的治疗浓度范围,使个体病人用药合理化的一门学科,是药物动力学原理在临床治疗方面的具体应用,是近 30 余年来才发展起来的一门新兴学科。

药物动力学的一般知识不足以解决临床用药的许多实际问题,因为个体差异、肝肾功

能的好坏、疾病过程中生理病理的变化、合并用药、年龄、性别、体重、种族、食物性质甚至抽烟与否等因素都可能引起药物动力学参数的改变。临床药物动力学不是一般地讨论药物的吸收、分布、代谢和排泄等时间过程,还要讨论影响这种体内过程的各种因素,而且将这种讨论同药物的治疗效应和毒副反应联系起来,最终落实到给药方案的制定和调整上,以提高用药水平,从而达到提高治愈率、缩短治疗时间、减少(甚至消除)毒副作用、降低死亡率和减少药物的浪费等目的。它是在药物动力学、分析化学、临床药理学、生物药剂学的基础上,为了适应临床用药的需要而发展起来的一门新兴学科。

本书是在我校临床药学专业必修课临床药物动力学使用教材的基础上,参考 Evans 等人编著的《应用药物动力学》(Applied Pharmacokinetics, 1980 年,第一版;1986 年,第二版)、Mungall 等人编著的《临床药物动力学》(Clinical Pharmacokinetics, 1993)和美国伊利诺斯州立大学药学院的临床药物动力学讲义和国内外近期文献资料编著而成。全书共计 50 余万字,分总论与各论两大部分。总论六章,阐述临床药物动力学的基本理论,基本方法及基本知识。各论十五章,详细介绍了目前国内外临床应用频率高,治疗指数小的药物的临床药物动力学知识。

本书由李芑教授撰写总论第一、二、三、五章和各论第一、二、三、四、五、七章。倪丹副教授参加撰写总论第一章,撰写各论第八、九、十章,贾玉蓉教授撰写各论第十三、十四、十五章,李铜铃教授撰写各论第十一、十二章,蒋学华副教授撰写总论第四、六章,各论第六章。

本书着眼于实用,力求使广大缺乏药物动力学基础知识的药剂师、医师和高级护理人员都能看懂并能具体应用于指导临床合理用药,尽力避免介绍药物动力学基本公式的推导,着重介绍指导用药所必需的公式的意义和具体应用。同样,由于本书着眼于实用,所以在各论中介绍的药物还仅限于那些治疗指数小,毒副作用大,目前国内已开展了血药浓度监测的药物,对各论中的每个药物讨论的内容一般包括:血药浓度与治疗作用及毒副反应的关系;药物的吸收、分布、消除(包括代谢与排泄)过程及影响这些过程的因素;不同条件下给药方案的制定与调整;体液中药物浓度测定方法等内容。该书每章后面附有参考文献目录,便于读者追踪查询。

本书作为教材已经使用了 4 年,近来又收集增添了许多新近资料。但由于水平有限,有错误和遗漏之处,恳切希望读者及同行们批评指正。

编者

1996 年 1 月于成都

目 录

序言	(1)
前言	(1)
总论	(1)
第一章 概述	(1)
一、应用药物动力学的一般原则	(1)
二、群体和个体药物动力学	(4)
第二章 常用药物动力学术语及参数简介	(12)
一、药物动力学的定义	(12)
二、临床药物动力学	(13)
三、药物动力学中的参数	(13)
四、室模型与非室模型的概念	(13)
五、表观分布容积	(16)
六、半衰期及消除速度常数	(16)
七、清除率	(18)
八、静脉滴注给药与稳态血药浓度	(18)
九、多次给药与稳态血药浓度	(20)
十、非线性药物动力学简介	(23)
第三章 肾衰的剂量调节	(25)
一、肾衰与药物消除的关系	(25)
二、肌酐清除率与药物消除的关系	(26)
三、由血清肌酐浓度计算肌酐清除率	(27)
四、根据肌酐清除率调整给药方案	(31)
第四章 肝脏疾病对药物体内过程的影响与临床用药	(35)
一、肝脏及其在药物体内过程中的作用	(35)
二、肝脏的药物动力学	(37)
三、肝脏疾病对药物体内过程的影响	(40)
四、肝脏疾病时的临床用药	(43)
第五章 药物的血浆蛋白结合	(51)

一、血浆中药物的蛋白结合	(51)
二、蛋白结合的动力学	(52)
三、蛋白结合对药物体内过程的影响	(55)
四、蛋白的竞争性结合	(57)
五、药物血浆蛋白结合的临床意义	(58)
六、药物蛋白结合测定方法	(59)
第六章 药物代谢及其临床意义	(64)
一、药物代谢途径	(65)
二、药物代谢与药物动力学	(67)
三、药物代谢的酶诱导作用	(71)
四、药物代谢的酶抑制作用	(75)

各论

第一章 氨基糖甙类抗生素	(81)
一、血药浓度与治疗作用及毒性的关系	(81)
二、吸收	(84)
三、分布	(84)
四、排泄	(85)
五、给药方案的制定与调整	(86)
六、血药浓度的测定方法	(93)
第二章 抗菌素应用中的双向个体化	(98)
一、概述	(98)
二、用药方案对治愈率的影响	(99)
三、用双向个体化的方法治疗肺炎病	(100)
第三章 环孢素 A	(106)
一、给药剂量、药效学及毒副作用	(106)
二、吸收	(107)
三、分布	(108)
四、消除	(109)
五、体内药物分析方法	(110)
第四章 苯妥英	(114)
一、血药浓度与治疗作用及毒副反应的关系	(114)
二、吸收	(115)
三、分布	(115)

四、消除	(116)
五、给药方案的制定	(120)
六、体内药物分析方法	(125)
第五章 锂盐	(129)
一、血药浓度与治疗作用及毒副反应的关系	(129)
二、吸收	(133)
三、分布	(133)
四、排泄	(134)
五、药物的相互作用	(135)
六、给药方案的制定	(135)
七、血药浓度的测定方法	(138)
第六章 三环类抗抑郁药	(142)
一、血药浓度与治疗作用及毒性反应的关系	(142)
二、体内过程	(146)
三、剂量调整	(149)
四、体内药物分析方法	(152)
第七章 茶碱	(157)
一、血药浓度与治疗作用及毒性反应的关系	(157)
二、吸收	(158)
三、分布	(158)
四、代谢与排泄	(159)
五、用药物动力学知识确定剂量与用法	(163)
六、体内药物分析方法	(172)
第八章 地高辛	(179)
一、血药浓度与治疗作用及毒副反应的关系	(179)
二、体内过程	(183)
三、临床用药的注意事项	(187)
四、给药剂量的预测方法	(189)
五、血药浓度的测定方法	(191)
第九章 奎尼丁	(195)
一、血药浓度与治疗作用及毒副反应的关系	(195)
二、体内过程	(196)
三、给药方案的设计	(200)
四、血样采集方法与分析	(201)

第十章 普鲁卡因胺	(207)
一、血药浓度与治疗作用及毒副反应的关系	(207)
二、体内过程	(208)
三、给药方案的设计	(213)
四、样品的采集和分析	(217)
第十一章 利多卡因	(222)
一、作用机制和临床应用	(222)
二、血药浓度与治疗作用及毒副反应的关系	(222)
三、体内过程	(224)
四、药动力学性质	(226)
五、体内药物分析方法	(229)
六、给药方案的制定和计算	(229)
七、对药物动力学数据应用的小结和临床用药的推荐意见	(236)
八、需进行利多卡因血药浓度监测的情况	(237)
九、治疗药物监测程序	(237)
第十二章 β-阻断剂	(241)
一、药理作用及临床应用	(241)
二、体内过程	(244)
三、疾病与用药方案	(254)
四、体内药物测定方法	(260)
第十三章 抗恶性肿瘤药物	(266)
一、概述	(266)
(一)化疗药物的分类与作用	(266)
(二)抗恶性肿瘤药物的药物动力学	(268)
(三)抗恶性肿瘤药物的治疗药物监测	(271)
二、甲氨喋呤	(272)
(一)甲氨喋呤作用机理及使用大剂量的理由	(273)
(二)临床应用	(274)
(三)不良反应	(274)
(四)体内过程及影响因素	(274)
(五)血药浓度与药理作用	(279)
(六)给药方案	(280)
(七)体内药物测定方法	(283)
第十四章 水杨酸类药物	(289)

一、临床药物	(289)
二、不良反应	(289)
三、体内过程	(290)
四、影响药物处置及药效的因素	(294)
五、血药浓度与疗效及毒性的关系	(296)
六、给药方案	(297)
七、体内药物测定方法	(299)
八、病例	(301)
第十五章 肝素	(305)
一、作用	(305)
二、临床应用	(305)
三、不良反应	(306)
四、体内过程及影响因素	(307)
五、给药方案及注意事项	(312)
六、体内药物分析方法	(317)
附录 符号说明	(323)

总 论

第一章 概 述

一、应用药物动力学的一般原则

尽管临床药物动力学有强大的理论基础和明显的合理性,它已常规地用于使个体病人药物治疗合理化或估价其合理程度(后面各章将有大量例子),但若知道它的局限性则将帮助我们更好地应用这些原则并发现新的研究领域。本章将讨论对治疗药物监测及用药个体化有重要影响的有关问题。

(一)临床药物动力学和应用药物动力学的概念

临床药物动力学(Clinical Pharmacokinetics)是应用血药浓度数据,药物动力学原则和药效学标准,使个体病人用药合理化^[1],类似名称有治疗药物监测(Therapeutic Drug Monitoring, TDM)和应用药物动力学(Applied Pharmacokinetics)。从字面上理解,治疗药物监测不应当包括与血药浓度没有直接联系的一些过程,如求个体病人的药物动力学参数,制定个体化给药方案等。应用药物动力学这个词的词义很广泛,从字面上看不出是药物动力学在哪方面的应用。尽管如此,临床药物动力学、治疗药物监测和应用药物动力学这三个词还是都在使用,本书选定了临床药物动力学一词,临床药物动力学不仅包括对与病人用药个体化有关的知识,还包括正常人体药物动力学的研究,也就是以介绍病人个体化用药为主,同时也介绍正常人体的药物动力学研究,实际上,每个治疗药物监测室、应用药物动力学研究室或临床药物动力学研究室也都同时从事对正常人体药物动力学研究。

对有些药物,我们用减少中毒的可能性使之合理化,另一些药物则通过增加治疗作用的概率来使其合理化(即用降低毒性而不影响效率或提高效率而不增加不能接受的毒性)。因此,对接近治疗剂量或浓度而不产生毒性的药物一般不经常进行血药浓度监测,但是,在怀疑病人未按计划服药或吸收不正常时,仍应当进行血药浓度监测。如青霉素类,苯(并)二氮䓬类。

总之,对接近治疗剂量就经常产生毒性的药物应进行血药浓度监测并制定精确的给药方案,其血药浓度测定方法也具有商业价值。

(二)治疗范围

治疗范围是指药物的浓度范围,在这个浓度范围内,人们所希望的临床反应的概率相

对地高,而人们所不能接受的毒性反应的概率相对地低。

这个概念对于一种假定的药物可以用图 1 表示。从图 1 中可以看出,若药物浓度低于 5mg/L,则产生所希望的治疗反应的概率是很低的(小于 5%),引起中毒的概率也同样很低。但是,同样应注意,在浓度低到测不出来的情况下,同样有很小的可能性引起所希望的治疗作用或不希望的毒性反应。大量的研究表明,有的病人没有任何的药物治疗反应也会康复,而有的病人的副作用反应与给药同时发生,但同给药剂量没有相关性。从图 1 中可以看出,假若浓度范围在 5mg/L~20mg/L 之间,则产生治疗作用的可能性从低于 20%到约 75%,在同样浓度范围,产生的毒性的概率却增加很缓慢,从低于 5%到仅约 10%,超过 20mg/L 则产生毒性反应的概率迅速随浓度增加。

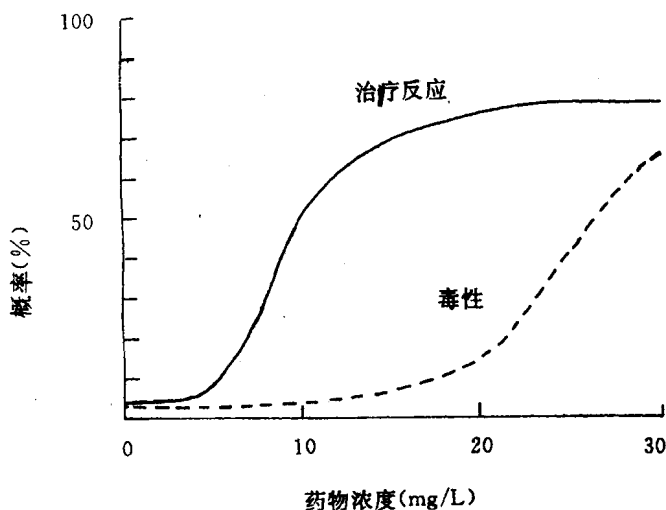


图 1 对一种假定药物的药物浓度与药物作用的关系

人们到底应该用什么样的治疗浓度范围呢?假若我们选用 10mg/L 作为下限,引起治疗反应的概率约为 50%,如用 20mg/L 作为上限,产生治疗反应的概率约为 75%,则在同样浓度范围引起不能接受的毒性反应的概率约低于 10%。

将治疗范围确定为 10~20mg/L 的好处是显而易见的,因为低于这个范围产生治疗反应的概率相当低,高于这个范围产生治疗反应的概率并没有可观地增加,但引起的毒副反应的概率却增加得相当快。但是,假若低于治疗浓度范围,仍有 5~50% 的可能性产生治疗反应,高于这个范围有 25% 的可能没有治疗反应。同理,低于治疗范围仍有可能引起毒副反应(其概率小于 10%),高于这个范围仍可能没有毒副反应。

图 2A 表示了一类药物(简称 A 类药物),这类药物在产生治疗反应的最大概率浓度时,实际上没有毒性反应,这类药物其中毒浓度与治疗浓度的比率显然很高。图 2B 表示了另一类药物(简称 B 类药物),这类药物的中毒浓度与治疗浓度的比率虽然也很高,但在浓度高于 60mg/L 后,引起毒性反应的概率增加很快。很显然,对 A 类药物,只要选择一个能可靠地引起最大治疗反应概率的浓度(如 40mg/L)就可以了,不必进行常规的血

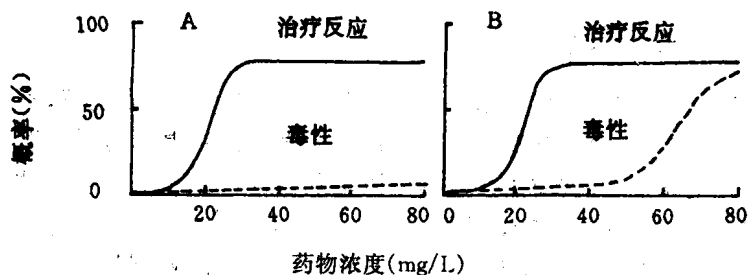


图2 两类药物的药物浓度与药物作用的关系

药浓度监测。对B类药物,假若它们的药物动力学参数变化大(个体差异大),或其毒副反应后果严重,就有必要进行监测。

遗憾的是,对大多数药物来说并没有确立象图1及图2那样的浓度与效应及毒性的关系,已有的资料是分散的,局限的。由于疾病、年龄和合并用药等因素,文献中所提供的浓度一效应的关系式往往不同于正常人。由于难于预测到病人自身及病人之间药物动力学的变化,要制定一个合理的给药方案是相当复杂的,很好地运用药物动力学原理,并结合血药浓度及药物效应,能提高我们制定给药方案的水平。这些指导原则将在以后各章中讨论。假若我们没有一个系统的方法,对血药浓度数据就不能正确的解释,这种数据就可能是没有帮助的,甚至可能是有害的,因此,为理解应用药物动力学的主要原则,并有效地应用这些原则是十分重要的。

(三)TDM的多因素性和多学科性

许多因素都可能影响到血药浓度资料的解释,如取样的时间,样品的贮藏条件及处理方法,药物动力学模型假设的可靠性,分析方法的精密度及可靠性,合并用药,个体病人的疾病状况和对治疗药物的生理耐受性。由于影响因素的多样性,要正确地理解和控制这些因素必然涉及各种学科。如果其中任何一种因素没得到应有的控制,都会严重地影响到所测得的血药浓度结果的应用。多学科性也就必然需要不同职业的人,如国外往往由临床医生确定病人需要药物治疗,由临床药师拟定初步治疗方案并准备好一定剂量的药物,护士按时给病人服药,临床药师或药物动力学工作者与护士结合,按一定计划抽取血样,技术员接受血样并贮藏,技师或化学师分析样品,临床药师进行药物动力学咨询,提出建议,医生最终改变给药方案。当然,在我国不可能涉及到这么多种职业的人,但这并不能否定这项工作的多学科性。

由于上述多因素性及多学科性,如果不考虑诸多影响因素,仅简单地根据已发表的治疗范围来比较某实验室的测定值是不适宜的。人们在进行咨询活动时应包括以下内容:(1)进行药物浓度监测的原因;(2)一个影响药物处置及作用各因素的综述;(3)对以往的

及现在的各药物动力学资料的评价;(4)推荐及评价药物治疗中可能发生的变化。

总的说来,应用临床药物动力学的手段制定个体化的给药方案,能提高用药水平,从而收到提高治愈率,缩短治疗时间,减少(甚至消除)毒副作用的发生率,降低死亡率,减少药物的浪费等效果。具体例子将在各个别药物的临床药物动力学中介绍。目前,国内不少大医院都开展了这方面的工作,而且大多成为了医院临床药学工作的重要内容。

二、群体和个体药物动力学

为合理使用药物,临床上需要制定切合病人实际的个体化给药方案,通常病人用的初始剂量是平均剂量,它是从过去已知的群体药物动力学数据中得到的。设想要获得一位患者的个体药物动力学参数,就应该按经典药物动力学的方法,完成一次个体药物动力学试验⁽²⁾。一般需要取多个血样,然后,根据个体药物动力学参数,调整给药方案。如果用群体药物动力学方法,则只需要在治疗初期从每位患者取1个或少量几个血样,用群体药物动力学程序估算个体药物动力学参数。因此,群体药物动力学在给药方案个体化中起着十分重要的作用。

(一)群体药物动力学的概念

本世纪七十年代,Sheiner 和 Beal 等将经典的药物动力学模型与群体的统计模型结合起来,提出群体药物动力学理论⁽³⁾。群体药物动力学是总结由个体构成的群体的药物动力学,并且建立病人的个体特征和药物动力学参数之间相互关系的一门学科。也可以说,它是将经典的药物动力学模型与群体统计模型结合起来,研究药物在人体内的典型处置过程。群体药物动力学的目的,就是为患者用药方案个体化提供定量的依据。

目前,群体药物动力学分析方法中,一般把基本药物动力学参数(如表现分布容积、清除率、生物利用度等)的平均值(mean or average)作为群体药物动力学的特征值(population-typical value)。与群体药物动力学特征值同样重要的,还有描述个体与群体参数平均值差距的群体变异性(标准差),群体平均值和标准差的结合构成药物动力学参数的群体分布(population distribution)。因而,群体药物动力学研究是对每个药物动力学参数的群体特征值和群体变异性的估算以及对群体参数分布的描述。群体变异性的来源是由于个体间差异及其它来源的误差,后者包括测定误差和计算误差等。个体间差异是临床药物动力学的重要研究内容,希望依靠数理统计来认识与控制偶然误差,进一步掌握个体与群体的药物动力学规律。

大量研究报告表明,群体参数分布规律一般是正态分布或自然对数正态分布。图3显示药物清除率的正态分布和对数正态分布关系。

群体药物动力学研究,可以对具有各种不同影响因素的患者个体混合分组。例如在同一试验组中,病人可以是不同体重、不同年龄、不同性别、不同的肾衰程度等,然后,建立患者个体影响因素与群体参数分布之间的关系(见图4A,4C)。例如,一组受试者中包括吸烟者、非吸烟者和肝脏病患者,假如从受试者静脉滴注氨茶碱后取血样测定清除率,用各个体清除率出现的概率作分布图(如图4A),在这种情况下,标准差往往比较大,但若将三类病人分别作概率分布图,就会发现吸烟患者的清除率比非吸烟患者高50~60%,而

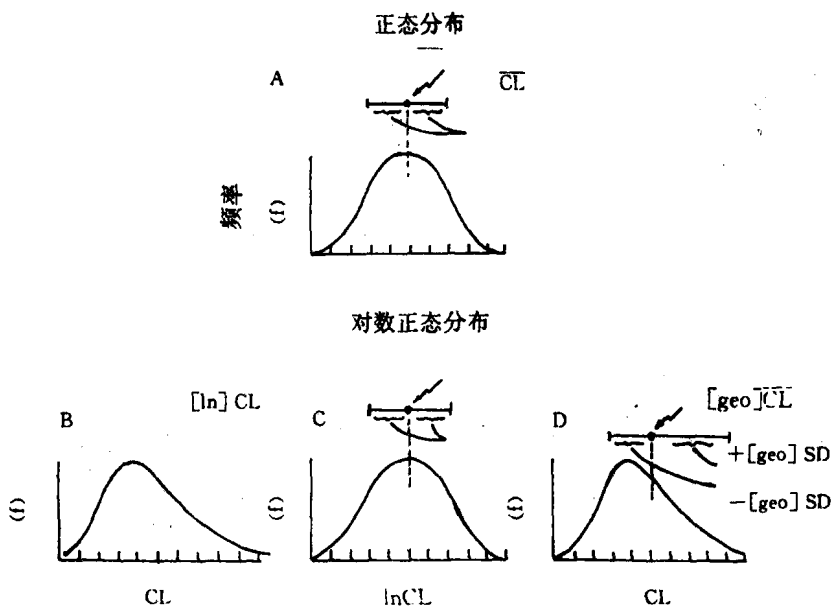


图3 群体药物动力学参数(清除率CL)的正态分布和对数正态分布

引自参考文献1, 作者: Evans(1986年)

肝炎患者的清除率又明显的低。同时对每类患者来说, 标准差都显著变小。这些按个体特性分类后的药物动力学参数称为次群体药物动力学参数(subpopulation parameters)。由此可见, 当仔细分析各种因素对个体变异性的影响时, 群体变异性将明显减少。

另一个实例是病人的氨基糖甙类药物机体总清除率与肌酐清除率的线性关系(见图4C, 4D), 说明用群体药物动力学方法分析可以提高预测病人个体药物动力学参数的准确性。

(二) 估算群体药物动力学参数的方法

当前, 群体药物动力学参数的估算方法主要有二步法(two-stage method, TS)、单纯集聚法(Naive pooled data, NPD)、采用非线性混合效应模型(Nonlinear mixed effect model, NONMEM)的一步法⁽⁴⁾和非参数期望值法(Nonparametric expectation maximisation algorithm, NPEM)⁽⁵⁾。

1. 二步法

二步法是一种经典的药物动力学研究方法。第一步, 先对个体原始数据进行各自的曲线拟合, 求得个体药物动力学参数, 第二步, 从个体参数统计得到群体参数。

以 Koup 等⁽¹⁾ 研究地高辛的群体药物动力学参数为例: 第一步, 8 名健康志愿者静脉注射地高辛, 各受试者分别取 12 个血样和在 2~6 天中收集 6 份尿样, 6 名肾衰病人按同样方法处理, 分别用经典药物动力学方法拟合曲线, 估计各个体药物动力学参数。第二步, 由个体药动学参数求算群体平均值和标准差(见表 1), 曲线回归分析发现, 地高辛的

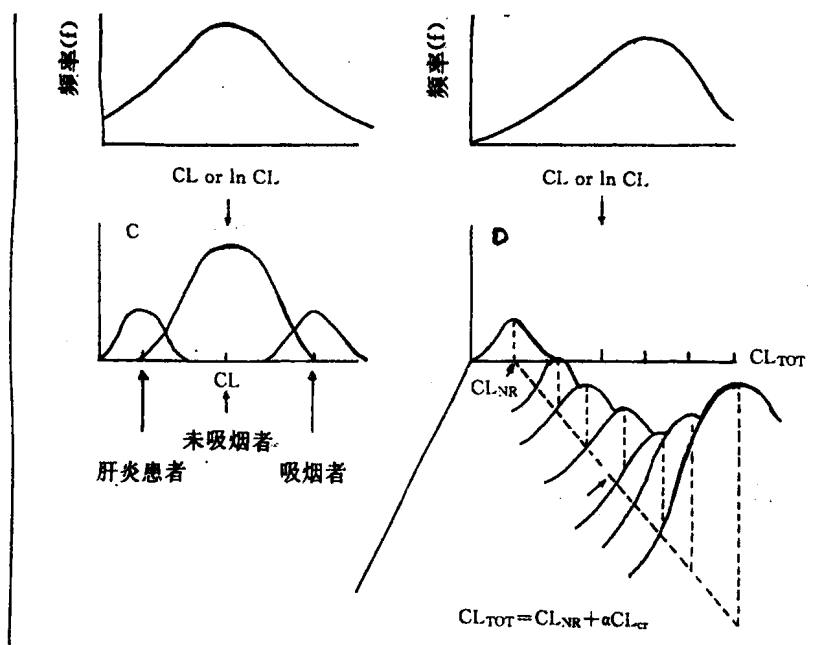


图4 群体药物动力学参数(清除率Cl)的正态分布和对数正态分布的次群体谱
引自参考文献1,作者:Evans(1986年)

清除率与肌酐清除率之间具有相关性,可以用于肾衰病人的药物动力学参数预测。但这种关系式仅从少量健康受试者和严重肾衰患者的试验数据得到,当用于其他肾衰病人时,则应慎重。

表1 二步法估算地高辛群体药物动力学参数

	健康受试者(n=8)	肾衰病人(n=5)
V	570(25%)	328(38%)
Cl	190(29%)	49(36%)
$Cl = 36 + 1.10(Cl_{Cr}) *$		

注: * n=4名健康受试者和6名肾衰病人

2. 单纯集聚法

将所用个体的原始血药浓度-时间数据集中,得到平均血药浓度-时间曲线,进行数学模型拟合,确定参数。这种方法无视数据的各类差异来源,并且,只能估算单项参数的均值,参数的估算精度最差,临床使用价值不大。