

趣味簡明 臨床藥理學

CLINICAL PHARMACOLOGY
made ridiculously
simple 2/e



原著

James Olson, M.D., Ph.D.

編譯

陳吉平

屏東大仁技術學院藥理學系教授



MedMaster, Inc., Miami



合記圖書出版社 發行

趣味簡明 臨床藥理學

CLINICAL PHARMACOLOGY
made ridiculously
simple 2/e



原著

James Olson, M.D., Ph.D.

編譯

陳吉平

屏東大仁技術學院藥理學系教授



MedMaster, Inc., Miami



合記圖書出版社 發行

國家圖書館出版品預行編目資料

趣味簡明臨床藥理學 / James Olson 原著；陳吉平編譯。

-- 初版. -- 臺北市：合記，2004 民[93]

面；公分

譯自：Clinical Pharmacology made ridiculously simple, 2nd ed.

ISBN 986-126-082-X(平裝)

418.1

93004771

書 名 趣味簡明臨床藥理學
編 譯 陳吉平
執行編輯 王雪莉
發行人 吳富章
發行所 合記圖書出版社
登記證 局版臺業字第 0698 號
社 址 台北市內湖區(114)安康路 322-2 號
電 話 (02)27940168
傳 真 (02)27924702
網 址 <http://www.hochi.com.tw/>

總經銷 合記書局
北 醫 店 臺北市信義區(110)吳興街 249 號
電 話 (02)27239404
臺 大 店 臺北市中正區(100)羅斯福路四段 12 巷 7 號
電 話 (02)23651544 (02)23671444
榮 總 店 臺北市北投區(112)石牌路二段 120 號
電 話 (02)28265375
臺 中 店 臺中市北區(404)育德路 24 號
電 話 (04)22030795 (04)22032317
高 雄 店 高雄市三民區(807)北平一街 1 號
電 話 (07)3226177
花 蓮 店 花蓮市(970)中山路 632 號
電 話 (03)8463459

郵政劃撥 帳號 19197512 戶名 合記書局有限公司

西元 2004 年 5 月 10 日 初版一刷

▶▶ 序

本人於執教藥理學簡介之際，對於標準課程深感困惑之學生，特設計出本書格式。據學生稱，藥理學觀念不難理解，惟資料份量不勝負荷。為確定藥物間類似名稱、作用、藥物動力學及副作用等之微細差異，瀏覽數頁需費時數小時。

本書以表格整合相關藥物，俾學生學習原型藥物與區別相關藥物之重要方法。內容以表格為中心，強調與合理治療，基本藥理學原理，及藥物之臨床用途等重要問題。

本書融合基礎藥理學與臨床藥理學之精華，故自教室之理論以至醫院之實用並無脫節，據學生稱將授課重點直接記入表格與書緣空白，為書籍最有效之利用，乃提供期末考與國考之簡單扼要指南。此外，於臨床訓練之際，本書可作為原理之及時回顧，俾指導合理之處方練習。

臨床藥理學精要含國考優異表現所需之資料，及臨床查房時大多數藥理學問題之答案。惟不列藥理學之病歷方面，詳盡之副作用與藥物相互作用，或易見於傳統教科書或處方集之其他細節。

未來再版時，歡迎不吝指教。

Jim Olson, M.D., Ph.D.

兒童醫院 / 華盛頓大學 / Fred Hutchinson 癌症中心

1100 Fairview Ave N, Mailstop D4-110

Seattle, WA 98108

▶▶ 目錄 (Contents)

第 1 章 藥理學之原理 (Principles of Pharmacology)	1
合理治療 (Rational Therapeutics)	1
藥物服用 (Drug Administration)	2
• 配方 (Formulation)	2
• 藥物服用途徑 (Route of Drug Administration)	2
• 劑量療法 (Dosing Regimens)	2
藥物動力學 (Pharmacokinetics)	4
• 藥物吸收 (Drug Absorption)	4
• 藥物分佈 (Drug Distribution)	4
• 藥物代謝 (Drug metabolism)	4
• 藥物排泄 (Drug excretion)	6
• 藥物清除率 (Drug clearance)	7
藥物作用 (Drug Actions)	8
• 細胞層次之藥理學 (Pharmacology at the Cellular Level)	8
• 生物層次之藥理學 (Pharmacology at the Organism Level)	10
• 群體層次之藥理學 (Pharmacology at the Population Level)	11
藥物相互作用 (Drug Interaction)	11
耐受性、依存性與戒斷 (Tolerance, Dependence and Withdrawal)	12
患者概況 (The patient profile)	12
第 2 章 周圍神經系統 (Peripheral Nervous System)	13
擬交感神經作用劑 (Sympathomimetics)	16
• 直接擬交感神經作用劑 (Direct Sympathomimetics)	16
• 間接與混合藥物 (Indirect & Mixed Agents)	17
腎上腺素激導性阻斷劑 (Adrenergic Blockers)	20
• 中樞抗腎上腺素藥 (Central Anti-adrenergics)	20
• 周圍前觸突抗腎上腺素藥 (Peripheral Presynaptic Anti-adrenergics)	20
• 周圍後觸突抗腎上腺素藥 (Peripheral Postsynaptic Anti-adrenergics)	21
擬膽鹼劑 (Cholinomimetics)	24
• 直接膽鹼激導性促效劑 (Direct Cholinergic Agonists)	24
• 膽鹼酯酶抑制劑 (Cholinesterase Inhibitors)	26
膽鹼激導性拮抗劑 (Cholinergic Antagonists)	27

• 蠅蕈鹼拮抗劑 (Muscarinic Antagonists)	27
• 神經節阻斷劑 (Ganglion Blockers)	28
神經肌肉阻斷劑 (Neuromuscular Blockers)	30
• 神經肌肉傳導與阻斷 (Neuromuscular Transmission and Blockade)	30
• 神經肌肉阻斷之恢復 (Reversing Neuromuscular Blockade)	31
局部麻醉劑 (Local Anesthetics)	32

第3章 中樞神經系統 (Central Nervous System) 34

腦之神經傳導物質 (Neurotransmitters of brain)	34
• 正腎上腺素 (Norepinephrine)	34
• 多巴胺 (Dopamine)	34
• 5-羥色胺 (5-HT, 血清素) (5-Hydroxytryptamine; 5-HT; Serotonin)	35
• 乙醯膽鹼 (Acetylcholine)	35
• γ -氨基丁酸 (Gamma-amino butyric acid; GABA)	35
• 興奮性氨基酸 (Excitatory amino acid; EAA)	35
• 類阿片 (The Opioids)	35
• 其他神經胜肽 (Other Neuropeptides)	35
抗抑鬱劑 (Antidepressants)	36
精神運動性刺激劑 (Psychomotor Stimulants)	40
精神抑制藥物 (Antipsychotic Drugs)	42
• 精神病之治療 (Treatment of psychoses)	42
• 神經學不良影響 (Undesirable Neurologic Effects)	42
止吐劑 (Antiemetics)	44
抗帕金森藥物 (Anti-Parkinson Drugs)	46
中樞止痛劑 (Central Analgesics)	48
• 類阿片系統 (Opioid System)	48
其他中樞止痛劑 (Other Central Analgesics)	50
抗焦慮劑與鎮靜劑 (Anti-anxiety Agents and Sedatives)	52
抗痙攣劑 (Anticonvulsants)	55
• 癲癇發作之型別與藥物選擇 (Types of Seizures and Drugs of Choice)	55
• 抗痙攣劑療法之原則 (Principles of Anticonvulsant Therapy)	55
全身麻醉劑 (General Anesthetics)	56
偏頭痛之治療 (Migraine Headache Therapy)	56

第4章 心血管與血液學藥物 (Cardiovascular and Hematology Drugs) 57

抗高血壓藥 (Antihypertensives)	60
---------------------------	----

• 利尿劑 (Diuretics)	60
• 抗腎上腺素激導性藥 (Antiadrenergics)	62
• 血管擴張劑 (Vasodilators)	66
絞痛與心衰竭 (Angina and Heart Failure)	68
• 穩定性絞痛之治療 (Treatment of Stable Angina)	68
• 不穩定性絞痛之治療 (Treatment of unstable angina)	70
心肌梗塞之輔助治療 (Adjunctive treatment of myocardial infarction)	71
心臟衰竭藥物 (續)	72
• 急性肺水腫 (Acute Pulmonary Edema)	72
• 休克之處理 (Management of Shock)	72
心律不整 (Arrhythmias)	74
抗心律不整藥物 (Antiarrhythmic Agents)	76
降脂質藥物 (Lipid-lowering agents)	80
抗凝固劑，防血栓劑與溶血栓劑 (Anticoagulants, Antithrombotics and Thrombolytics)	80
造血劑 (Hematopoietic Agents)	84
第 5 章 呼吸道藥物 (Respiratory Drugs)	85
阻塞性肺病 (Obstructive Lung Disease)	85
治療選擇 (Treatment Options)	86
第 6 章 胃腸道藥物 (Gastrointestinal Agents)	91
胃病之藥物 (Drugs for stomach Disorders)	91
止瀉劑 (Antidiarrheals)	94
治療便秘之藥物 (Drugs Used to Treat Constipation)	96
第 7 章 抗感染劑 (Anti-Infective Agents)	97
抗微生物療法之基本策略 (Basic Strategies of Antimicrobial Therapy)	98
仇敵：革蘭氏陽性球菌 (The Enemies: Gram Positive Cocci)	100
仇敵：厭氧菌 (The Enemies: Anaerobes)	100
仇敵：革蘭氏陰性致病原 (The Enemies: Gram-negative Pathogens)	101
殺菌性細胞壁抑制劑 (Bactericidal Cell Wall Inhibitors)	102
• 青黴素類 (β-內醯胺藥物) (Penicillins; β-lactam drugs)	102
• Cephalosporins	107
於細胞內作用之抗生素 (Antibiotics that Work Inside the Cell)	107

抗代謝產物 (Antimetabolites)	109
蛋白合成抑制劑 (Protein Synthesis Inhibitors)	112
分枝桿菌 (Mycobacteria)	113
抗病毒療法 (Antiviral Therapy)	115
抗逆向病毒療法 (Antiretroviral Therapy)	116
抗黴菌療法 (Antifungal Therapy)	119
抗寄生蟲療法 (Anti-parasitic Therapy)	120

第 8 章 抗癌藥物 (Anticancer Drugs) 121

癌之化學療法原理 (Principles of Cancer Chemotherapy)	122
• 細胞週期 (The Cell Cycle)	122
• 抗性與復發 (Resistance and Recurrence)	122
• 抗癌藥物之毒性 (Toxicity of Anticancer Drugs)	123
• 合併療法 (Combination therapy)	123
烷基化劑 (Alkylating Agents)	124
抗代謝產物 (Antimetabolites)	126
抗生素抗癌劑 (Antibiotic Anticancer Agents)	128
其他抗癌藥物 (Other Anticancer Agents)	130
激素性與免疫調節性抗癌藥物 (Hormonal and Immunomodulating Anticancer Agents)	132

第 9 章 抗發炎與免疫調節藥物 (Anti-inflammatory and Immunomodulating Agents) 133

前列腺素抑制劑 (Prostaglandin Inhibitors)	134
抗關節炎藥物 (Antiarthritic Agents)	136
抗痛風藥物 (Antigout Agents)	137
免疫調節劑 (Immunomodulating Agents)	138
抗組織胺 (Antihistamines)	140

第 10 章 內分泌系統 (Endocrine System) 143

垂體前葉激素 (Anterior Pituitary Hormones)	143
垂體後葉激素 (Posterior Pituitary Hormones)	144
其他激素 (Other Hormones)	144
性激素 (Sex Hormones)	145
• 睪酮 (Testosterone)	145
• 同化性類固醇 (Anabolic Steroids)	145
• 雄激素抑制劑 (Androgen Inhibitor)	145

• 雌激素 (Estrogens)	146
• 孕激素 Progestins	146
• 口服避孕藥 (Oral Contraceptives)	147
• 孕激素僅微丸劑 (Progestin only "Minipills")	147
• Levonorgestrel 植入物 (Norplant®) (Levonorgestrel Implants; Norplant®)	147
催產素與其他婦產科藥物 (Oxytocin and Other OB/GYN Drugs)	148
腎上腺激素 (Adrenal Hormones)	150
• 糖皮質類固醇 (Glucocorticoids)	150
• 腎上腺皮質類固醇分泌過多 (Adrenocorticosteroids Hypersecretion)	151
• 礦質皮質激素與雄激素 (Mineralocorticoids & Androgens)	151
甲狀腺激素 (Thyroid Hormones)	152
• 甲狀腺機能亢進 (甲狀腺毒症) (Hyperthyroidism; thyrotoxicosis)	152
• 甲狀腺機能不足 (Hypothyroidism)	153
胰激素 (Pancreatic Hormones)	154
• 糖尿病 (Diabetes Mellitus)	154
• 胰島素替代 (Insulin Replacement)	154
• 口服降血糖藥物 (Oral Hypoglycemic Drugs)	155



第 / 章

藥理學之原理

Principles of Pharmacology

co-authored by Ame Boumay, RPh.

合理治療 (*Rational Therapeutics*)

每一合理治療不下數千種藥物與數百種論據，如欲依少數論據推測藥物之作用性質與了解藥理學原理，不需記憶如此繁多之論據。

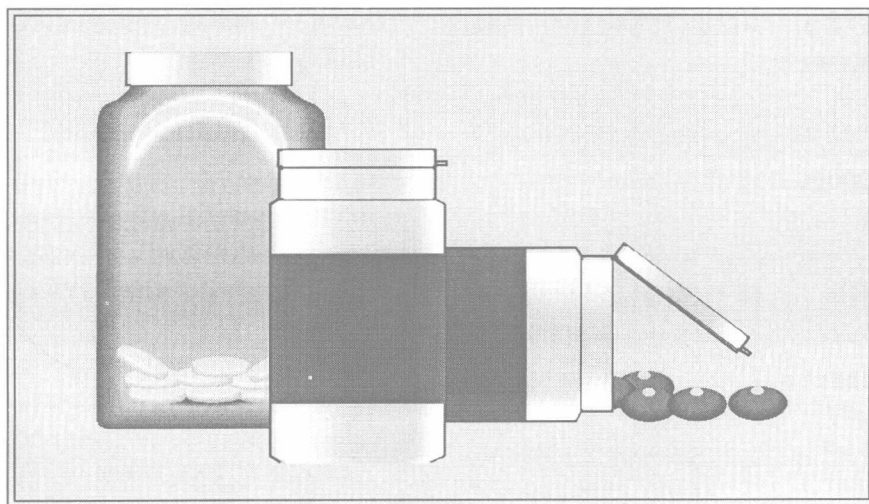
本章依藥物療法提供藥理學之基本原理。當閱讀本章時，試將此等原理應用於熟悉藥物，如 aspirin。其他書籍所見藥物一般可參照本章，每一藥物宜試圖了解其詳情，而非片面論據。構成一藥物之詳情，其最佳方法乃聯想 (associate)、詢問 (ask) 及推測 (predict)。

將每類藥物與已知藥物之資訊聯想，自正在探討之藥物類別中，憶起曾服用之親友，回憶有關藥物之見聞。

自問為何有些藥物以注射，有些則以丸劑服用，有些每日服用 4 次，有些則僅 1 次，且為何健康照護機構了解某些藥物之血清濃度有其重要性，而其他則否。當閱讀以下各章時，自問為何此訊息之重要性足以涵蓋於本書中？

僅依作用機轉，推測每一藥物之作用、臨床使用、副作用及藥物相互作用等。如能推測此等特徵，則僅須記憶不構成直覺之論據。

最後，想像藥物進入患者體內後可能發生之實際過程。每當給予患者開立處方、調劑或服用時不斷此練習。如臨床判斷經合理決定，且奠定於基本藥理學知識，則患者將受益無窮。



藥物服用 (Drug Administration)

配方 (Formulation)

臨床所用藥物已經由公司調配成製劑，可藉口服、靜脈內注射或其他途徑服用。一藥物之配方則依下列因子而定：

■ 藥物所能通過之障壁

靜脈內藥物直接注入血液。反之，口服製劑須經胃腸道之壁與血管壁，始能進入血液。

■ 藥物使用時之環境

手術之際所服藥物以靜脈內製劑為宜，但於家中服用 aspirin 則不適用。

■ 醫療情況之緊急度

同一藥物之各種製劑，其開始作用前之延遲時間互異，故一般可藉其他途徑服用之藥物，於緊急情況下，常要求靜脈內注射。

■ 藥物之穩定性

可因酸引起變性之藥物，不宜作為口服之候補藥，因可能於胃部發生破壞（胃部 pH=2）。

■ 先通過效應

源自胃腸道之血液，先經肝臟而後進入任何其他器官。當最先通過肝臟之際，部分藥物（少數情況幾為全部）可代謝為不活性或活性最低之衍生物。有些藥物之不活化作用頗高，故口服時無效。

藥物服用途徑 (Route of Drug Administration)

藥物服用途徑包括：

■ 口服 (Oral ; PO)

自服藥物大多數可相容。口服藥物須能耐受胃部之酸環境，且須先經腸視層，而後進入血液。吸收時為胃傾空與腸蠕動所影響。

■ 舌下 (Sublingual)

自舌下之毛細管床，吸收良好，藥物易於自服。因避開胃部，故不需顧及酸之不穩定性與胃之通透性。

■ 直腸 (Rectal : PR)

適用於無意識或嘔吐患者，或小孩，吸收不可靠。

■ 吸入 (Inhalation)

一般吸收迅速，有些市售藥物附有設計，可輸出計量，適於自服。

■ 局部 (Topical)

用於藥物之局部輸送，尤其全身性服用而具有毒性作用時。大多用於皮膚、眼、鼻、陰道及耳之製劑。

■ 經皮 (Transdermal)

有些藥物可經調配製成含藥之布片，敷於皮膚。藥物自布片滲出，經皮膚進入毛細血管床。頗方便自服。

傳統所謂胃腸外 (parenteral, 胃腸道周圍)，含 3 種藥物服用法。其優點乃吸收較迅速且可預測，劑量選擇也較準確。缺點乃需絕對無菌，有感染之虞，疼痛及局部刺激。

■ 靜脈內 (Intravenous ; IV)

迅速開始作用，因藥物直接注入血液，有利於急症及無意識患者。不溶性藥物，不能以靜脈內服用。

■ 肌肉內 (Intramuscular ; IM)

藥物經毛細血管壁進入血液，吸收速率依配方而異（以油為基質之製劑吸收較緩，水之製劑吸收迅速）。經訓練之患者，可用於自服。

■ 皮下 (Subcutaneous ; SubQ ; SC)

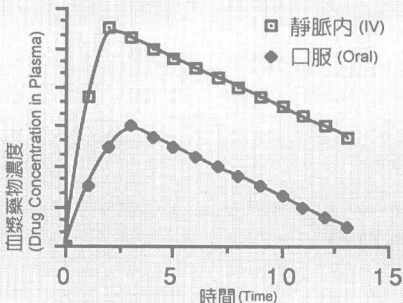
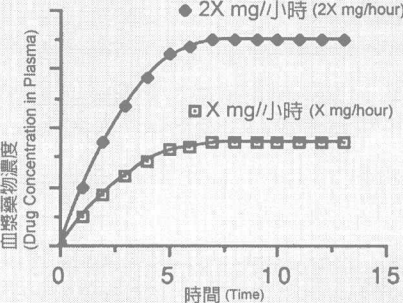
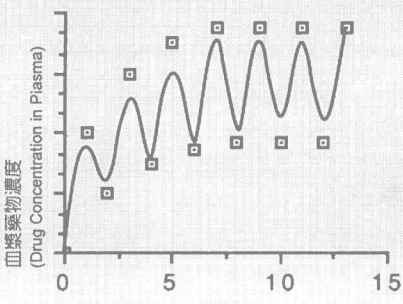
藥物注入皮膚之下，通過毛細血管壁而後進入血液。可藉藥物之配方控制吸收，僅能用於無刺激之藥物。

劑量療法 (Dosing Regimens)

常用 3 種劑量療法之比較如表 1.1 所示。半衰期 (half-life) 乃藥物中斷後，血漿濃度降低 50% 所需時間。分佈半衰期 (distribution half-life ; $t_{1/2\alpha}$) 反映藥物劑量分佈全身時，血漿藥物濃度之迅速下降。排泄半衰期 (elimination half-life ; $t_{1/2\beta}$) 常較緩，反映藥物之代謝與排泄。一藥物之血清濃度抵平穩狀態時，顯示已經過數個半衰期。因此，欲獲得反映平穩狀態之值，藥物需先經 4 或 5 個半衰期，始測取高峰值、最低值或血漿濃度。

先輸送載置劑量而後維持劑量，較易獲得治療濃度。載置劑量 (loading dose) 乃藥物之最初劑量，高於續後劑量，目的為使血清迅速達藥物之治療濃度。載置劑量後隨之維持劑量

表 1.1 劑量療法對血漿藥物濃度之影響

劑量療法	血漿藥物濃度圖
單一劑量 當藥物分佈至血液時，血漿濃度升高，待分佈至組織、代謝、及排泄時，則下降。 口服藥物達最高血漿濃度所需時間緩於靜脈內注射。口服藥物須經胃腸粘膜與毛細血管壁吸收後，始進入血液。	
連續輸注 (IV) 連續輸注經 4~5 個半衰期後，可達穩定狀態（平衡）之血漿藥物濃度。 加速輸注速率，將不縮短達穩定狀態所需時間。 然而，加速輸注速率，將加速血漿藥物濃度處於穩定狀態。	
間歇劑量 藥物須服用達 4~5 個半衰期，始達穩定狀態（平衡） 高峰（peak）乃波動之最高點，於高峰藥物濃度時，最可能發現毒性作用。 波谷（troughs）為波動之最低點，波谷期間最可能發生缺乏藥物作用。例如手術後第 2 劑嗎啡之前，較第 1 劑與第 2 劑之間，更易恢復疼痛。	

（maintenance dose），此乃於治療範圍內，維持穩定狀態血漿濃度之藥物劑量。

藥物服用之劑量療法（途徑、用量與頻率），可影響藥物作用之開始與期間。開始（onset）乃一藥物開始發揮效應時所需時間。靜脈內注射藥物，其開始一般較口服藥更為迅速，因口

服藥物須經吸收，且通過腸道，始進入血流。期間（duration）乃藥物具有治療時效之長短。期間一般相當於藥物之半衰期（藥物與受體呈不可逆結合者例外），且依藥物之代謝與排泄而定。

表 1.2 藥物經膜運輸

機轉	能量	攜帶體	註釋
被動擴散	無	無	親脂性，非離子與小分子較迅速，離子或大分子則較緩。
促進性擴散	無	有	藥物以非共價機轉結合於攜帶體，化學性質相似藥物與攜帶體產生競爭。
水通道	無	無	親水性小藥物 ($MW < 200$)，沿濃度梯度擴散通過水通道（微孔）。
主動運輸	有	有	與促進性擴散相似，不同處乃以 ATP 推動藥物運輸以對抗濃度梯度。

藥物動力學 (Pharmacokinetics)

藥物吸收 (Drug Absorption)

當藥物於體內分佈時，即與多數膜接觸，藥物可通過某些膜，但其他膜則否。表 1.2 乃 4 種藥物運輸機轉之比較。

- 與藥物有關而影響吸收之因子包括解離狀態、分子量、溶解度（親脂性）與配方（溶液對錠劑）。非離子化、脂溶性之小藥物，較易滲透漿膜。
- 影響藥物吸收而與患者有關之因子，依服用途徑而定。例如胃腸道含有食物、胃之酸度及血液流入胃腸道等，可影響口服藥物之吸收。

藥物分佈 (Drug Distribution)

影響藥物分佈之因子如下：

■ 膜通透性 (Membrane permeability)

一藥物欲進入器官，須通過藥物服用位置與器官間之所有分隔膜，例如 benzodiazepine 極富親脂性，易經過腸壁、毛細血管壁、及血腦障壁 (blood-brain barrier)。因此之故，立即分佈至腦部，且有利於治療焦慮與抽搐。反之，某些抗生素能自腸道進入血流，但不能通過障壁進入腦部，此類藥物不能用於腦部感染。部分抗癌藥物對血腦障壁與血睪丸障壁 (blood-testes barrier) 通過不良，以致腦或睪丸部分腫瘤之復發率極高。血胎盤障壁 (blood-placenta barrier) 可防止胎兒露於某些藥物，但其他藥物則可通過。

■ 血漿蛋白之結合 (Plasma protein binding) (圖 1.1)

藥物結合於血漿蛋白如白蛋白，將降低藥物於

血液中之游離量（即未結合於蛋白）。游離藥物分子於血液與組織之間達平衡，但蛋白結合分子則否。故降低血清中之游離藥物將轉為降低進入某特定器官之藥物。

■ 儲藏 (Depot storage)

親脂性藥物如鎮靜劑 thiopental，可聚集於脂肪，此類藥物自脂肪儲存處徐徐釋出。因此，服用相同劑量之 thiopental 時，肥胖者之鎮靜期間可能長於消瘦者。鈣結合藥物如抗生素中之 tetracycline，可聚集於骨與齒。

明顯體積分佈 (apparent volume of distribution; V_d) 為計算值，表示藥物分佈之特性。 V_d 乃劑量於血漿中所測濃度呈均勻分佈時，含服用劑量所需之體積。具有 $V_d=3L$ 之藥物，可推測僅分佈於血漿（血漿體積=3L）。反之， $V_d=16L$ 之藥物可能分佈於細胞外水份（細胞外水份=3L 血漿 + 10~13L 間質流體）。 $V_d > 46L$ 之藥物，可能呈隱藏儲存，因體內僅含 40~46L 之流體。

藥物代謝 (Drug metabolism)

藥物、化學物質及毒素等均為吾人身體之異物，不論治療或傷害，身體均擬排除外來化學物質。大多數藥物於排泄前，須經生物轉換或代謝。於藥理學，“代謝”一詞常指使藥物更富極性或水溶性之過程。雖此過程常引起藥物之不活化與排泄，但假設一代謝產物較母體藥物之活性差，或更易於排泄，則不正確。

代謝反應可轉變……

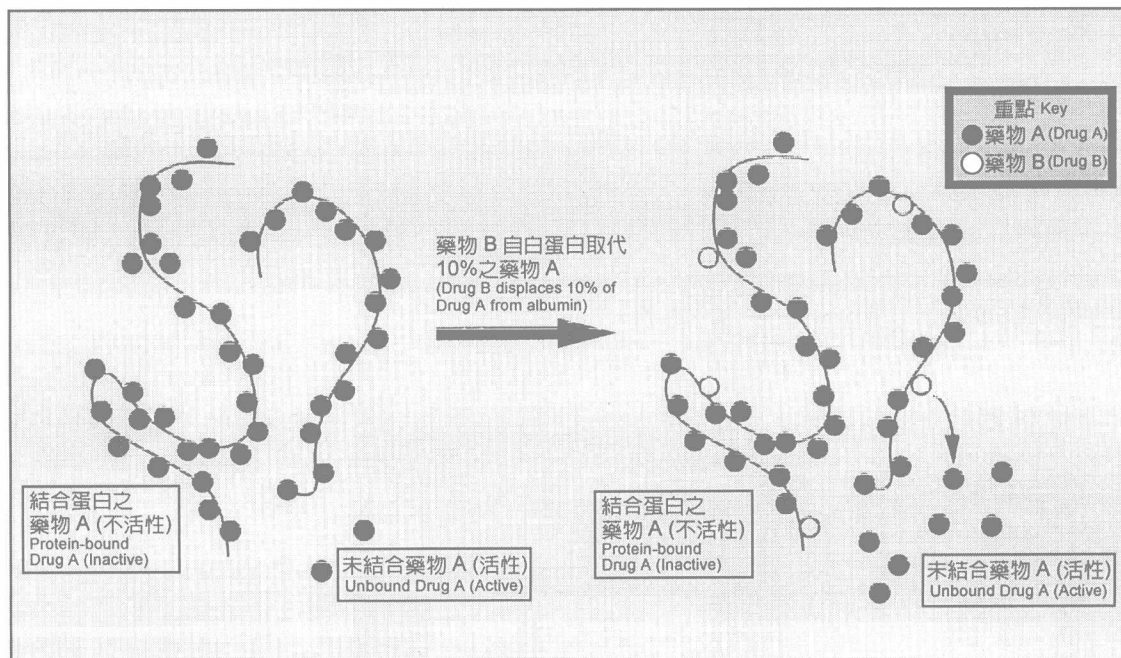
- 一活性藥物成為活性較差或不活性型。
- 一產物（不活性或活性較差藥物）成為更活性藥物。

藥物與毒素代謝可分為“Ⅰ相”與“Ⅱ相”反應（圖1.2A，1.2B）。於Ⅰ相反應（Phase I Reaction，非合成）時，藥物被氧化或還原為較極性型。於Ⅱ相反應（Phase II Reaction，合成）時，極性基群如麩胱甘肽（glutathione）結合於藥物，此實際增加藥物之極性。藥物經Ⅱ相結合反應時，可能已發生Ⅰ相之轉變。

肝臟微粒體之藥物氧化還原系統（P450 系統）主司多數藥物之代謝。細胞色素（cytochrome）P450（因最大吸光為 450 nm 而得名）乃位於肝細胞內質網之一類同功酶（isoenzyme），經由電子轉移鏈，以 NADPH 為質子攜體，藥物結合於細胞 P450 可被氧化或還原（Ⅰ相反應）。多數藥物或化學物質可誘導（增加活性）細胞色素 P450，故於化學物質存在下發生誘導，俾

被 P450 代謝（產生更多之酶以處理化學物質載置）。一旦誘導出酶，此酶將更迅速代謝“誘導劑”。因細胞色素 P450 對誘導劑不具特异性，然而，被誘導酶代謝之其他藥物，也將加速生物轉變（biotransformation）。

酒精耐受性即為 P450（微粒體酶）誘導之常見佳例。酒精為 P450 所代謝，如某人不經常飲酒，兩飲即可能微醉。如同個體每日兩飲達數週，則同程度之醉酒，可能需兩飲以上。此乃因肝臟酶已誘導出，引起酒精更迅速代謝為不活性型。酶一旦誘導出，同個體也可加速代謝任何多種藥物，此乃藥物相互作用之共同機轉。因此，數月前一藥物之適合劑量，經數週之飲酒量增加後，可能呈輕度或無作用。



■ 圖 1.1 自白蛋白與其他血漿蛋白取代藥物之結果。部分藥物（如圖中之藥物 A）90% 以上結合於血漿蛋白，游離（未結合）藥物分子，可作用於受體，但結合分子則否。於本圖中藥物 B 僅取代 5 分子之藥物 A，而結合藥物 A 之血清濃度為游離藥物 A（活性）之 3 倍以上。如藥物 A 之安全邊際狹窄，可能致死。取代不具高度蛋白結合性之藥物，較無意義。例如藥物 A 結合 50%，且 50% 游離，則取代 10% 之結合部分，游離部分將自 50% 增加至 55%，此微量增加不可能具臨床相關性。

藥物排泄 (Drug excretion)

部分藥物經代謝為較極性之同類物後自體內排泄，其他則未改變而排泄。大多數藥物、毒素及代謝產物等係排泄於尿液中，其他則排泄於糞便或呼氣。排泄於糞便之藥物，可能先於膽汁中濃縮，而後進入腸道，少數情況，當此類藥物行經腸道之際，發生重吸收進入門靜脈血流。此乃腸肝循環 (enterohepatic circulation)，

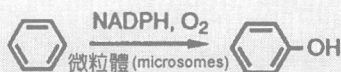
可延長藥物於體內之期間。

發生於腎臟中之多種過程，可影響藥物排泄之速率。最重要之過程乃腎小球過濾、腎小管分泌及腎小管重吸收。此等過程之比較如表 1.3 所示。藥物代謝機轉易危及腎傷害，如毒素、其他藥物、或疾病狀態。因藥物、代謝及毒素等於腎臟濃縮，故此器官常為化學誘導性中毒之處。腎衰竭患者之不良症狀可能因藥物之累積，而非致病過程本身之問題。

I 相 (非合成) 反應

• 微粒體 (P450) 之氧化反應

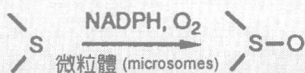
1. 羥化作用 (Hydroxylation)



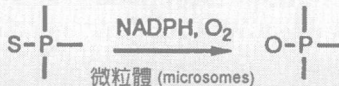
2. 去氫基作用 (Dealkylation)



3. 氧化作用 (Oxidation)

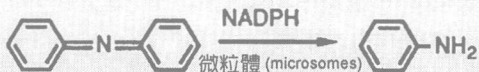


4. 極化原子交換 (Polarizing atom exchange)



• 微粒體 (P450) 之還原反應

1. 偶氮基還原 (Azo-reduction)

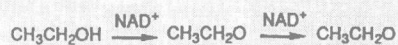


2. 硝基還原 Nitro-reduction

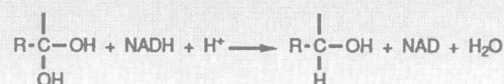


• 非微粒體之氧化與還原反應

1. 酒精氧化作用 (Alcohol oxidation)



2. 酒精還原作用 (Alcohol reduction)



藥物清除率 (Drug clearance)

清除率一詞指藥物可能完全清除之流體體積（每單位時間），若經排泄或代謝之藥物自該體積完全移除（且體內之餘留流體維持藥物之原來濃度）。清除率為計算值，不能自體內直接測定，其測定以 L/小時表示，但常誤為排泄速率，此以 mg/小時表示。清除率之值可自特異系統計算，例如總清除率 = 腎臟清除率 + 代謝清

除率 + 所有其他清除率。清除率可藉數種方法計算：

$$\text{清除率} = \frac{\text{排泄速度 (mg/小時)}}{\text{藥物濃度 (mg/L)}} = \frac{\text{升}}{\text{小時}}$$

$$\text{或 清除率} = k \cdot V_d$$

式中 k = 排泄速率常數

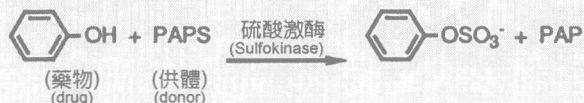
V_d = 明顯體積分佈

II 相（合成）反應 藉特異酶催化而非 P450

1. 葡萄糖苷酸結合作用 (Glucuronide conjugation)



2. 硫酸乙醚結合作用 (Ethereal sulfate conjugation)



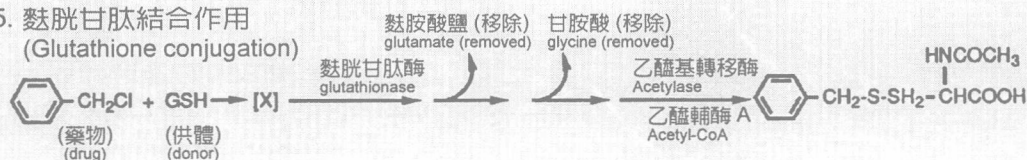
3. 乙醯化作用 (Acetylation)



4. 轉硫作用（發生於粒線體）(Transulfuration, occurs in mitochondria)



5. 麩胱甘肽結合作用 (Glutathione conjugation)



供體之縮寫：

UDPG = 尿核苷二磷酸葡萄糖醛酸

PAPS = 3-磷酸腺核苷 5'磷酸硫酸鹽

GSA = 麩胱甘肽 (g-麩胺酸基-半胱胺酸基-甘胺酸)

表 1.3 影響藥物排泄之腎臟過程

過程	輸送途徑	輸送藥物	註釋
腎小球過濾	藥物藉灌注通過腎小球囊之有孔毛細血管，自血液進入到腎單位。	擴散作用，非離子小藥物較易通過，藥物結合於血漿蛋白時不能通過。	過濾速率，部分依血壓而定。
腎小管分泌	藥物自輸出小動脈分泌於腎單位小管。	主動運輸（藥物攜體與能量）。藥物特異結合於攜體（運輸體）而運輸，大小與電荷較次要。	藥物彼此可能對攜體發生競爭，安全邊際低之藥物可能達中毒程度。治療時，與運輸體發生競爭之藥物可共同服用，用以延長血漿半衰期。
腎小管重吸收	藥物自腎單位小管重吸收進入血流。	擴散作用，非離子小藥物較易通過。	因離子劑重吸收不良，故較母體藥物負離子化之藥物代謝產物將較易排入尿液。尿之 pH 值可刻意改變，以增加藥物之排泄速率（如服用重碳酸鹽）。

藥物作用 (Drug Actions)

大多數藥物結合於細胞受體，於該處促起一系列生化反應，改變細胞之生理學。於一特定劑量，部分藥物分子發現其標的細胞，其他分子則被分散、代謝與排泄。於細胞之作用位置，藥物發揮其基本作用，此作用將於次節說明之。

藥物之作用研究自許多不同之觀點，而各觀點提供不同之內容且使用互異之術語。為避免術語之混淆，茲將藥物之作用為分為 3 節：（Ⅰ）細胞層次之藥理學。（Ⅱ）生物層次之藥理學。（Ⅲ）群體層次之藥理學。

細胞層次之藥理學

(Pharmacology at the Cellular Level)

藥物受體：受體一般為蛋白或糖蛋白，見於細胞表面、細胞內之胞器上或細胞質。一特定細胞含有定數受體，因此受體介入性反應於受體飽和時（或之前）達平高線。當一藥物結合於受體時，可能發生下列之一作用（圖 1.3）：

- 離子通道開啟或關閉。

- 活化生化信使（biochemical messenger），此常稱為第 2 信使（cAMP、cGMP、Ca⁺⁺、肌醇磷酸）。此生化信使促起細胞內之一系列化學反應，俾傳導藥物所刺激之信號。
- 正常細胞功能呈物理性抑制（如 DNA 合成，細菌細胞壁之產生，蛋白合成）。
- 啟動細胞功能（例如類固醇促進 DNA 轉錄作用）。

討論藥物-受體相互作用時，需極準確術語，說明藥物作用於生物或群體層次（如效力、功效、治療指數）之術語，宜避免用於敘述受體層次（如親和力 avidity）之藥物作用。

藥物作用之受體學說：

Langley 與 Ehrlich 二氏最早提出藥物作用介入化學受體。1933 年 Clark 氏研發劑量-反應學說，述及一藥物反應之升高，因藥物結合於受體之增加而定。Clark 氏之學說出現數點錯誤。1956 年 Stephenson 氏提出修正劑量-反應學說，目前較廣泛接受。

■ Clark 氏學說 (Clark's Theory)

1. 藥物反應與所佔據受體之數目成正比。
2. 假設所有藥物-受體之相互作用為可逆性。