

原著

Patricia K. Anthony, PhD

編譯

台大藥學研究所碩士

鍾芝敏

藥理學秘笈

PHARMACOLOGY SECRETS



HANLEY & BELFUS, INC.
合記圖書出版社 發行

藥
理
學
秘
笈

Pharmacology
Secrets

原著

Patricia K. Anthony, Ph.D.

編譯

台大藥學研究所碩士

鍾芝敏



HANLEY & BELFUS, INC.

合記圖書出版社 發行

Pharmacology Secrets

By Patricia K. Anthony, Ph.D.

ISBN 1-56053-470-2

Copyright © 2002 By HANLEY & BELFUS, INC

All rights reserved. No part of this book may be reproduced, reused, republished, or transmitted in any form, or stored in a data base or retrieval system, without written permission of the publisher.

Copyright © 2003 by Ho-Chi Book Publishing Co.

All rights reserved. Published by arrangement with
John Scott & Company.

Ho-Chi Book Publishing Co.

Head Office 322-2 Ankang Road, NeiHu Dist., Taipei Taiwan 114 R.O.C.

TEL: (02)2794-0168 FAX: (02)2792-4702

1st Branch 249 Wu-Shing Street, Taipei 110, Taiwan, ROC

TEL: (02)2723-9404 FAX: (02)2723-0997

2nd Branch 7 Lane 12, Roosevelt Rd, Sec 4, Taipei 100, Taiwan.

TEL: (02)2365-1544 FAX: (02)2367-1266

3rd Branch 120 Shih-Pai Road, Sec 2, Taipei 112, Taiwan.

TEL: (02)2826-5375 FAX: (02)2823-9604

4th Branch 24 Yu-Der Road, Taichung (404), Taiwan

TEL: (04)2203-0795 FAX: (04)2202-5093

5th Branch 1 Pei-Peng 1st Street, Kaoshiung 800, Taiwan.

TEL: (07)322-6177 FAX: (07)323-5118

本書經原出版者授權翻譯、出版、發行；版權所有。
非經本公司書面同意，請勿以任何形式作翻印、攝影、
拷錄或轉載。



原序

撰寫“藥理學秘笈 (Pharmacology Secrets)”，我們嘗試整合基礎科學與實踐臨床藥理學，以便對藥理學有更深的了解。

藥理學實在是一個“多方位 (multidisciplinary)”學科，它是不同學科、生理學及藥物作用之生化學研究的整合。所以，我們回顧了這些學程關於藥理治療學的基礎原則。

爲了使“藥理學秘笈 (Pharmacology Secrets)”從市面上眾多藥理學課本上脫穎而出，符合我們學生及醫療專業人員的需求以及提高大家對藥理學基礎原則的了解，我們進行新的嘗試：我們以促進思考 (thought) 及了解的模式帶出理論與概念。藥物作用的藥理機轉及生理基礎，都以清晰的討論呈現出來。以這種模式，我們希望呈現出一些藥理學上真正的“秘笈 (secrets)”。

在撰寫及編輯這本書時，我集自己十九年的教學與研究藥理學的經驗向讀者透露藥物在細胞、次細胞的作用以及藥物的生理機轉，而且強調治療的最終目的是作用在病人整體上，而不是單純檢視治療目標與相關藥物作用。我期待這本書可刺激讀者獨立思考與領悟，最終培養出一個整合性，新穎的研討藥理治療學的模式。

非常感謝多位撰稿人，費盡心思與耗費時間“豐富奧秘的調色板 (broaden the Secrets palette)”以及豐富課本的內容。



目錄

Contents

單元 壹

藥理學通則

GENERAL PHARMACOLOGY

1. 藥物動力學..... 1
2. 藥效學..... 7

單元 貳

影響中樞神經系統的藥物

DRUGS THAT AFFECT THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

3. 鎮靜安眠藥..... 15
4. 抗驚厥藥..... 25
5. 用於憂鬱症治療的藥物..... 37
6. 抗精神病藥物及精神障礙治療用藥..... 49
7. 帕金森氏症及阿茲海默症治療用藥..... 55
8. 阿片類藥理學..... 61

單元 參

心血管藥理學

CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY

9. 自主神經系統藥理學..... 69
10. 影響副交感神經系統的藥物..... 75
11. 影響交感神經系統的藥物..... 85
12. 鈣離子通道阻斷劑..... 99
13. 直接作用血管擴張劑..... 105
14. 高血壓治療..... 111
15. 心絞痛治療..... 119
16. 心律不整的治療..... 125
17. 充血性心臟衰竭治療用藥..... 135
18. 影響凝血串聯的藥物..... 141

19. 高血脂治療用藥	153
20. 痛風治療用藥	157

單元 肆

利尿劑與抗利尿劑

DIURETICS AND ANTIDIURETICS

21. 利尿劑	161
22. 尿崩症 (DI) 及 SIADH 治療用藥	169

單元 伍

麻醉用藥

DRUGS USED IN ANESTHESIA

23. 全身性麻醉劑	173
24. 局部麻醉劑	177

單元 陸

影響肌肉組織與骨骼的藥物

DRUGS THAT AFFECT MUSCLE TISSUE AND BONE

25. 骨骼肌肉鬆弛劑	181
26. 平滑肌收縮用藥	185
27. 影響骨骼礦質化的藥物	189

單元 柒

疼痛與發炎的治疗

THE THERAPY OF PAIN AND INFLAMMATION

28. 非類固醇疼痛解除劑	193
29. 類固醇與免疫抑制劑	199
30. 氣喘治療用藥	203
31. 抗組織胺	207

單元 捌

影響胃腸系統之藥物

DRUGS THAT AFFECT THE GASTROINTESTINAL SYSTEM

32. 影響胃酸分泌的藥物	211
33. 影響腸道的藥物	217
34. 驅蠕蟲藥	221

單元 玖

影響內分泌系統藥物

DRUGS THAT AFFECT THE ENDOCRINE SYSTEM

35. 糖尿病用藥.....	225
36. 影響甲狀腺的藥物.....	231
37. 影響生殖系統的藥物.....	235

單元 拾

抗生素與抗感染藥

ANTIBIOTICS AND ANTI-INFECTIVES

38. 抗生素治療概論.....	241
39. 青黴素及衍生物.....	245
40. 頭孢菌素抗生素.....	251
41. 巨環類抗生素.....	255
42. 氟喹諾酮抗生素.....	259
43. 四環素抗生素.....	261
44. 抗病毒及抗黴菌藥物.....	265

單元 拾壹

癌症之化學治療

CANCER CHEMOTHERAPY

45. 癌症化學治療概論.....	269
46. 抗代謝藥物.....	271
47. 烷化制劑與相關藥物.....	275
48. 抗生素及有絲分裂紡錘體抑制劑.....	279

單元 拾貳

草藥與 OTC 製劑及毒理學

HERBAL AND OVER-THE-COUNTER PREPARATIONS AND TOXICOLOGY

49. 草藥及 OTC 藥物.....	285
50. 毒理學.....	289
附錄 生理學回顧：系統精選.....	291
索引.....	295

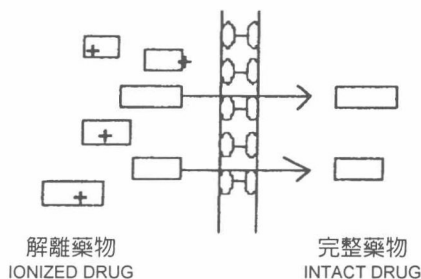
1. 定義藥物動力學 (pharmacokinetics) (以下簡稱藥動學)。

藥物動力學是指藥物從單純之劑型到體內排泄的各種變化，藥動學含蓋了藥物的吸收 (absorption)、分佈 (distribution)、代謝 (metabolism) 與排除 (excretion)。

2. 說明 Henderson-Hasselbalch 公式並敘述其藥理用途。

$$\text{pKa(藥物)} = \text{pH} - \log \frac{\text{質子化藥物顆粒 (protonated drug particles)}}{\text{非質子化藥物顆粒 (nonprotonated drug particles)}}$$

此公式可預測藥物或物質在特定 pH 範圍的解離程度 (ionization)，預估藥物穿透細胞膜的動作。此公式為藥物效價 (potency) 與效率 (efficacy) 提供了更為準確的估計。



3. 細胞膜在藥物吸收中扮演何種角色？

細胞膜的脂溶性 (lipophilic in nature) 使其成為水溶性藥物的障壁。某些在特定腔室 (compartment) 及生理 pH 解離的藥物將不會穿透脂溶性的細胞膜，因此不會被吸收，或只有依據 Henderson-Hasselbalch 公式預估出來的少部份藥物被吸收。

4. 說明細胞膜與藥物效價的關係。

藥物效價是指達到預期療效所需的藥量。若藥物在生理 pH 解離，解離部份不能穿越細胞膜則藥物的效價就會下降。因此為了達到預期的效果，需投予大量藥物以取得高濃度的未解離藥物。所以效價就減低了。

5. 論述弱鹼藥物。

許多藥物都是弱鹼，所以只有在鹼性環境下它們以中性狀態存在。一旦曝露在酸性環境下，中性分子會接受一個質子 [H⁺]，形成帶電 (質子化、解離) 的分子而不能穿越細胞膜。而中性分子 (即完整狀態分子 (脂溶性較高)) 則會穿越細胞膜。因此弱鹼藥物只有在鹼性環境下才穿越細胞膜。

弱酸		弱鹼	
$R-COOH$	$RCOOH^+$	$RC-NH_2$	$RC-NH_3^+$
質子化	非質子化	非質子化	質子化
(非解離)	(解離)	(非解離)	(解離)

6. 論述弱酸藥物。

弱酸藥物在酸性環境下以質子化 $[H^+]$ 狀態存在，但是一旦曝露在鹼性環境時質子會解離出來，形成一個陰離子與陽離子（分子離子化）。質子化（非解離、非離子化）狀態的弱酸性藥物較具親脂性。使用 Henderson-Hasselbalch 公式預估細胞膜的藥物吸收程度時，這將會非常重要。

7. Acetaminophen 的 pK_a 是 9.5，它是弱酸還是弱鹼？

pK_a 值與此無關。藥物是弱酸或弱鹼與 pK_a 無關， pK_a 反而是藥物分子質子化的指標，Acetaminophen 是一弱酸，它屬在鹼性環境下解離。

8. 定義藥物吸收。

藥物吸收是指藥物進入血液的過程。只有口服或局部投予藥物才有藥物的吸收，注射用藥是直接進入血液，它們不需被吸收。

9. pH 值與藥物吸收有何相關性？

生理室 (physiologic compartment) 的 pH 值與藥物的 pK_a 及其性屬弱酸或弱鹼決定了藥物在生理室吸收的量。由於藥物只能以未解離中性分子滲透細胞膜，所以調整生理室 pH 接近藥物的 pK_a 可以提高藥物未解離分子的濃度，(依 Henderson-Hasselbalch 公式) 這將增加藥物在該室的吸收。例如 codeine 是弱鹼， pK_a 8.2，在十二指腸鹼性環境下 (pH = 8) 有 61.4% 被吸收；然而在胃液酸性環境卻只有 0.002% 被吸收。

10. 論述併用制酸劑 (antacids) 與 aspirin 的影響。

服用制酸劑 (或 H_2 阻斷劑、質子幫浦抑制劑) 會提高胃液的 pH 值，因 aspirin 為一弱酸， pK_a 3.5，在胃液中主要以未解離狀態存在。若胃液 pH 值增加，aspirin 解離程度將被提高而藥物的吸收就因而減少了。

11. 何謂藥物的分配係數 (partition coefficient)？

分配係數是藥物親脂性的指標。親脂性越高的藥物，分配係數越高。

12. 說明分配係數的重要性。

分配係數低的藥物習慣分佈於血漿，所以末梢作用較多。它們也較易經腎臟過濾排出體外。相對的，分配係數高的藥物會分佈在脂肪組織，也較易穿透腦血障壁，分佈在中樞神經系統 (CNS)，有 CNS 作用。這類藥物則較會由肝臟代謝後自膽汁排泄。

13. 敘述分配係數在 CNS 藥物迅速起始作用的重要性。

一般而言，脂溶性藥物的分配係數較高。由於腦部與脊髓含有大量脂肪組織 (如髓鞘 myelin) 且由腦

血障壁保護，所以親脂性越強的藥物越容易進入 CNS，這使得藥物起始作用快，但藥效也去得快，因為藥物可迅速進出 CNS 的親脂性環境。

14. 何謂藥物的分佈 (distribution) ?

藥物被吸收到血液中會分佈在不同的身體各室 (bodily compartments) 如血漿及脂肪細胞。藥物的分佈取決於藥物的分配係數及其解離程度。水溶性藥物多分佈在血漿並與血漿蛋白結合；特定的藥物會與特定的蛋白結合，它可能與白蛋白結合或更且選擇性地與特殊血漿蛋白 (如甲狀腺結合蛋白 thyroid-binding protein、IGF 結合蛋白 IGF-binding protein) 或其他類型的血漿蛋白結合，親脂性較高的藥物則分佈在 CNS 與脂肪細胞中。但是這些親水性低的藥物也會與組織蛋白結合。

15. 哪些藥物大量與血漿白蛋白結合？

Phenytoin、prednisolone 及 aspirin 都大量與血漿白蛋白結合。

16. 除了血漿白蛋白外，尚有哪些血漿蛋白可與藥物結合？

血漿球蛋白 (plasma globulins) 與 α_1 糖蛋白 (α_1 -glycoprotein)。

17. 說明與藥物結合的血漿蛋白的藥理分歧性 (pharmacologic ramifications)。

藥物在血漿中的穩定性取決於蛋白的種類。例如在不同條件下，血漿內濃度最高的白蛋白 (排除基因遺傳異常) 提供了穩定的結合部位。然而與藥物結合的血漿球蛋白及 α_1 糖蛋白的濃度卻起伏不定，發炎時量升高，其他時間量卻下降，所以很難預測血漿中的自由型藥物濃度。

18. 定義分佈體積

體內可供藥物貯存的空間就是分佈體積。學理上，藥物是均勻分佈的。

19. 分佈體積大對藥物劑量有何影響？

一般而言，分佈體積大表示身體耐受劑量高。一個分佈體積大的藥物，治療劑量相對地高。

20. 敘述同時投予蛋白結合度高的藥物如 warfarin 與 carbamazepine 的影響。

同時投予兩種蛋白結合力強的藥物時，兩者會互相競爭蛋白結合部位 (protein-binding sites)。因蛋白結合部位是有限的，親和力最高的藥物會佔據較多部位，這將改變另一藥物的分佈，提高其自由型藥物的濃度。由於自由型藥物才具有活性，當濃度提高時，藥效也隨之增加，反而導致毒性驟增的危險。

21. 同時投予蛋白結合高的藥物一定會造成毒性嗎？

毒性的發生因人而異，若血漿藥物濃度提高，廓清率也增加，則理論上不會發生毒性。然而，儘管血漿藥物濃度提高時廓清率會隨之增加，可是持續的併用會持續性的置換被清除的藥物，問題反而惡

化。所以縱使廓清率增加，若藥物持續性的維持高濃度，最終還是會造成毒性驟增。因此劑量調整是必要的，尤其是在老年人。

22. 藥物如何自系統排泄？

藥物通常由肝臟代謝，腎臟過濾及藥物重新分佈三種途徑排泄。主要器官如肺、小腸、心肌及血液／循環系統的代謝也會發生，例如乙醯膽鹼由血漿酯酶代謝。還有一些藥物如前列腺類似物 (prostaglandin analogs) 是經由肺臟代謝，更甚的是吸收差 (如 sulfasalazine) 等藥物則由小腸菌叢代謝。

23. 解釋再分佈 (redistribution) 的現象。

再分佈是指在某組織或器官的高濃度活性藥物被標的組織排除到其他身體組織的過程，例如作用在中樞神經系統的全身性麻醉劑會迅速地集中在中樞神經系統，迅速開始作用。同時也以同等速度再分佈到末梢，使其作用終止。

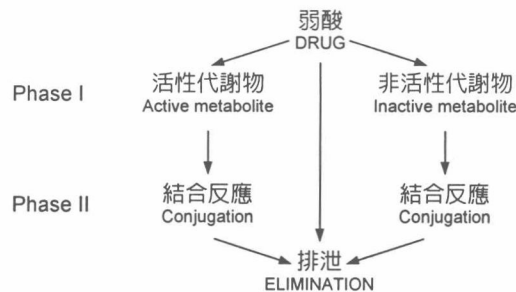
24. 何謂藥物廓清率 (drug clearance) ？

藥物廓清率是藥物排泄速率與藥物濃度的函數。依據藥物性質，廓清率似是藥物血漿或血中濃度的函數，也就是：

$$\text{廓清率 (clearance)} = \frac{\text{排泄速率 (rate of elimination)}}{\text{血漿濃度 (plasma concentration)}}$$

25. 哪些藥物由腎臟過濾排泄？

小分子，水溶性高的藥物可以原型藥自腎臟過濾排泄。尿液的 pH 值會影響藥物的排泄速率。水溶性較差的藥物 (極性較低) 先由肝臟酵素如細胞色素 p_{450} 加上極性基團像有機酸 (尿甘酸 glucuronic acid 或醋酸基 acetate)，代謝成極性分子後才由腎臟排出。



26. 論述經由肝臟代謝的藥物排除。

脂溶性藥物如 CNS 作用藥物以原型藥或經酵素轉換成代謝物自膽汁排出。肝臟代謝都需經好幾個催化反應，有些會產生活性代謝物，有的則產生毒性代謝物。

27. 何謂零級酵素代謝 (zero order enzymatic metabolism) ？

在零級酵素代謝 (零級動力學) 中，藥物是以固定速率被代謝。酵素呈飽合狀態時就會發生零級酵素代謝。

28. 敘述一級酵素代謝 (first order enzymatic metabolism)。

一級動力學是指一定時間內藥物的排泄是與血漿濃度的一次方成正比。此時，治療劑量下的代謝酵素是不飽和的。大部份藥物都經一級動力學代謝。

29. 何謂第一期與第二期生物轉換 (phase I and phase II biotransformations)？

第一期與第二期生物轉換是指在肝臟中進行的酵素反應。第一期與第二期生物轉換或反應級數及反應量都由藥物的結構與可用的酵素決定，一個藥物可能只經第一期代謝，或經第一期後再進行第二期代謝，當然也有藥物先經第二期代謝後再進行第一期反應。更甚者會再次進行第二期反應，例如抗肺結核藥物 isoniazid。

30. 如何達成第一期與第二期生物轉換？

在第一期生物轉換，原來的藥物分子 (母藥, parent drug) 會經酵素轉換成極性代謝物。經由藥物分子與官能基結合 (conjugation) 或移除官能基團使藥物改變成極性分子。若代謝物仍不能排除則會進行第二期反應。

第二期生物轉換包括將極性分子 (polar molecule) 與藥物或第一期代謝物共軛結合，有尿酸化反應 (glucuronidation)、乙醯化反應 (acetylation)、硫化反應 (sulfation) 及醯胺化反應 (amidation)。

31. 列出經第二期尿酸反應代謝的藥物。

尿酸化的藥物有 aspirin、barbiturates、opiates、diazepam、meprobamate、mescaline、acetaminophen 與 digitalis glycosides。

32. 遺傳因子在藥物代謝中扮演何種角色？

酵素及其輔因子 (cofactor) 的基因表現會影響藥物的代謝，所以在劑量與使用頻率的決定上扮演重要角色。乙醯化反應就是明顯的例子。病人可依據乙醯酶的活性與多寡分類成「快」或「慢」乙醯化者 (acetylator)。這將會影響 isoniazid 等藥物的代謝。同樣地，偽膽鹼酯酶濃度低或缺損的人使用 succinylcholine 等藥物時，其廓清率會受到影響。

33. 敘述首渡效應 (first-pass effect) 與其意義。

口服藥物吸收後會經肝門系統 (hepatic portal system) 進入肝臟。許多藥物就在肝臟的首次接觸 (所以稱為首渡效應) 被迅速代謝。這可能會造成藥物去活化或活性改變。肝臟首渡效應高的藥物有兒茶酚胺類 (catecholamines)、嗎啡 (morphine)、verapamil、isoniazid 與 aspirin。其他藥物如 clonazepam 也可被小腸菌叢代謝，這也是首渡效應。

34. 何謂肝膽循環 (enterohepatic recycling)？

肝膽循環是指排出藥物或活性代謝物的腸道再吸收。這將會在藥物以原型或生成活性代謝物肝臟排出後經膽汁排出時發生。由於膽汁在消化過程中會被再吸收，所以藥物及其活性代謝物也會再吸收或“再循環”。臨床上，這將增長藥物的作用時間。

35. 如何誘發代謝酵素？

某些藥物會作用在代謝酵素，增加酵素的活性與數量，此為代謝酵素之誘發反應 (induction of the metabolic enzymes)。這類代表藥物有乙醇及 carbamazepine。

36. 何謂藥物半衰期 (half life, $T_{1/2}$) ?

藥物的半衰期是指體內藥物由起始濃度降至一半時所需要的時間。

37. 假設某一種藥物的半衰期是 8 小時，自體內清除 75 % 藥物需多久時間？

依據定意，8 小時內會有 50 % 藥物自體內清除；剩下的 50 % 會在另一個 8 小時清除一半，留下原來濃度的 25 %，因此要清除 75 % 的藥物需 2 個半衰期，即 16 小時。

38. 某一種藥物 (如 carbamazepine 或乙醇) 會誘發自己所需酵素之生成，這種誘發作用對藥物半衰期有何影響？

長期慢性使用這些藥物會提高代謝酵素的量及／或活性，使得藥物代謝加速，且半衰期縮短，進而產生耐藥性 (tolerance)，所以用藥一段時間後需調整劑量。

39. 病人的年齡對藥物半衰期有影響嗎？

在非常年輕的病人，特別是新生兒，腎臟與肝臟還在發育，所以相對於成年人，其肝腎廓清率都較低。而老年人的腎功能與腎絲球過濾速率下降，肝代謝速率也降低。因此年齡的長、幼都會增加藥物的半衰期。

40. 敘述尿液 pH 對藥物腎臟排出與半衰期的影響。

在腎小管液中呈解離態的藥物因不再被小管膜再吸收而被排出。而非解離態的藥物卻可以被再吸收，延長藥物的半衰期。因此鹼性藥物迅速自酸性尿液排泄，而酸性藥物則完整的保留在酸性尿液中並被再吸收。其再吸收的程度可依 Henderson-Hasselbalch 公式預估。

41. 評估併用 acetazolamide 對酸性藥物如 ampicillin ($pK_a = 2.5$) 的影響。

Acetazolamide 會提高腎小管液的碳酸氫離子濃度，鹼化尿液。酸性藥物如 ampicillin 主要以解離態存在鹼性 pH 中，所以藥物的排出提高，半衰期縮短。

42. 論述藥物半衰期與用藥間隔的相關性。

治療的目標是達成並維持藥物在血漿中的治療濃度，在治療過程中藥物的濃度要維持穩定，避免濃度起伏不定 (fluctuations)，造成中毒或治療濃度低下。所以用藥間隔與藥物半衰期之間的關係是讓藥物濃度維持一定。(理想狀況是藥物一被清除就立刻補回來)



參考書目

1. Bearden DT, Rodvold KA: Dosage adjustments for antibacterials in obese patients: Applying clinical pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet 38(5):415-426, 2000.
2. Fauvel F, Petitjean O, Tod M, Guillemin L: Clinical pharmacokinetics during plasma exchange. Therapie 55(2):269-275, 2000.
3. Fuhr U: Induction of drug metabolising enzymes: Pharmacokinetic and toxicological consequences in humans. Clin Pharmacokinet 38(6):493-504, 2000.
4. Miners JO, Birkett DJ: Cytochrome P4502C9: An enzyme of major importance in human drug metabolism. Br J Clin Pharmacol 45(6):525-538, 1998.
5. Park K, Verotta D, Blaschke TF, Sheiner LB: A simiparametric method for describing noisy population pharmacokinetic data. J Pharmacokinet Biopharm 25(5):615-642, 1997.

1. 定義藥效學 (pharmacodynamics)。

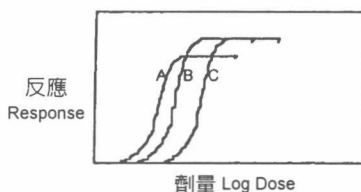
藥效學是指藥物在細胞的作用，這包含了藥物與受器或結合部位的結合、劑量及治療濃度對生理反應的關係以及藥物作用及藥效 (efficacy) 與用藥間隔的相關性。

2. 區別藥物效價 (potency) 與效力 (efficacy)。

藥物效價 (drug potency) 是指產生特定作用所需之藥量，爲了產生所需的生理作用 (physiologic effect) 而使用較高的劑量，則該藥物的效價越低，藥物效力 (drug efficacy) 指藥物可發揮的最大作用，與劑量無關。

3. 依據下圖論述三種藥物 A、B 及 C 的相對效價。

A 藥只需較低的劑量就產生與 B、C 藥相等的反應，所以三者中 A 藥效價最高，C 藥的效價最低，因爲需要較高劑量才能產生療效。



4. 依據上圖解釋三種藥物的相對效力 (relative efficacy)。

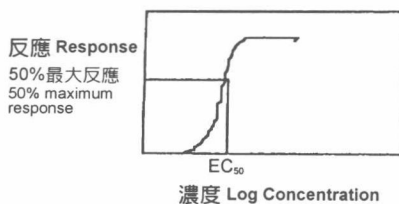
B 與 C 的效力是一樣的——兩者皆產生相同的最大療效，儘管使用的劑量不一樣 (效力與劑量無關)。A 藥，不管投予多少劑量都不會產生與 B、C 藥相同的反應，A 藥在較低劑量下就產生最大療效，所以劑量提高只會造成毒性，不會增加治療好處。因此是三者中效力最差的藥。

5. 何謂 ED_{50} ？

ED_{50} 或有效劑量 50 (effective dose 50) 是指 50 % 病人產生有效反應的藥物劑量。

6. 何謂 EC_{50} ？

EC_{50} 或有效濃度 50 (effective concentration 50) 表示產生 50 % (一半) 最大反應所需要的藥物血漿濃度。它可由下圖的血漿濃度—反應曲線計算而得。



7. 論述致死劑量 LD_{50} 的意義。

這個數據表示造成 50% 實驗動物死亡的藥物劑量。藥物 LD_{50} 值越高表示藥物越安全，因為需要較高劑量才會產生毒性與死亡。

8. 處方 LD_{50} 低的藥物在臨床上有何意義？

LD_{50} 值低的藥物容易在低劑量產生毒性症狀與死亡。因此若使用劑量不當則此藥容易造成致命性的過量中毒。

9. 何謂治療指標 (therapeutic index, TI)？

治療指標是藥物相對安全性的指標。數學定義是產生毒性反應的 LD_{50} 除以病人的療效反應 ED_{50} 。

$$TI = \frac{LD_{50}}{ED_{50}}$$

10. 治療指標有何意義？

LD_{50} 值高表示藥物安全界限寬，低 ED_{50} 則表示只需少量藥物即可到達療效。既然 TI 是此兩個濃的比值，所以 TI 越高，藥物越安全。

11. 定義治療濃度 (therapeutic level)。

一個藥物要具治療活性，其藥物貯存與藥物作用的比值一定要最佳化 (optimum)。因此藥物必須有血漿最低濃度以維持療效，此即為治療濃度，以 mg/dl 為單位。

藥物達到療效所需的血漿濃度則因人、因藥而異。

12. 定義治療視窗 (therapeutic window)。

藥物的最小有效劑量與藥物最高使用劑量的面積比值就是治療視窗，它可被視為產生正面治療結果的藥物血漿濃度範圍。治療視窗的最底線是指產生正面反應的藥物最低濃度，而視窗的最高界限就是不想要作用 (undesirable effects) 或中毒反應發生的濃度。

13. 治療視窗有何臨床意義？

這對病患的醫囑遵從性非常重要。一位疏於遵照醫囑吃藥的病人可能不能維持治療濃度，而一位服藥頻率高的病人 (因覺得若少是好，多則更棒；或記憶力不好等因素)，藥物濃度較易超過最高界限而造成毒性發生。

14. 哪些生理條件可改變藥物的效價？

周圍細胞的 pH 值：藥物會成解離態，其穿透細胞膜的能力降低，需較高劑量。(Henderson-Hasselbalch 公式可預估藥物解離態與非解離態的比值，在解離環境下，劑量增加可提高非解離態的藥物濃度)。典型的例子就是弱鹼性局部麻醉劑如 lidocaine, prilocaine 在感染或發炎時，需調整使用劑量。

胃酸 pH 的改變：若胃酸 pH 提高，酸性藥物的吸收將不完全，使用制酸劑， H_2 受器拮抗劑與質子幫浦抑制劑或嘔吐時，會發生胃酸 pH 改變的情形。這可能導致全身性鹼血症，更進一步降低藥物效價。

藥物代謝：活性代謝物的生成或代謝酶的飽和都使藥物可用率增加，減低所用之劑量。

15. 定義負載劑量 (loading dose)。

負載劑量就是迅速達到藥物治療濃度的起始劑量。若不給予負載劑量，病人必須按著給藥時間表 (dosage regimen) 服藥，藥物才能達到治療濃度，這需花一段時間，且得依賴藥物的廓清速率，同時藥物的治療效益會降低。

16. 定義維持劑量 (maintenance dose)。

一旦藥物達到治療濃度，治療所需之藥量等於藥物在一定時間內被清除的量，因此為了維持固定的治療濃度，維持劑量是以藥物半衰期與廓清率計算的。

17. 耐藥性 (tolerance) 與急性耐受性 (tachyphylaxis) 有何不同？

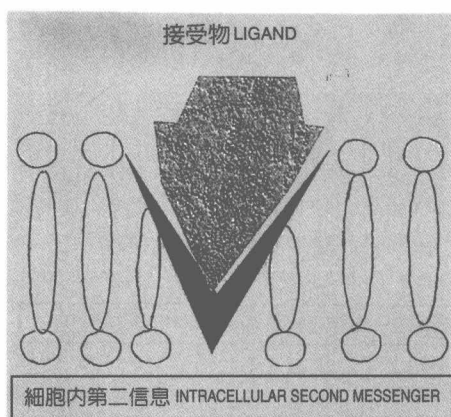
給予藥物一段時間後，藥物的療效會隨著下降。這可能是受器去敏感化 (desensitization) 或神經傳導物質減少之關係，稱為耐藥性 (tolerance)。若投予藥物後所產生的反應一次較一次差，則為急性耐受性 (tachyphylaxis)。此現象是連續用藥後藥效迅速降低。

受器藥理學

RECEPTOR PHARMACOLOGY

18. 哪一類分子可作為藥物受器 (drug receptors)？

可作為藥物受器的分子主要是調節蛋白 (regulatory proteins)，如酵素 (enzymes)、運轉蛋白 (transport proteins)、或結構蛋白 (structural proteins) 如組織蛋白 (histone)、微管蛋白 (tubulin)。



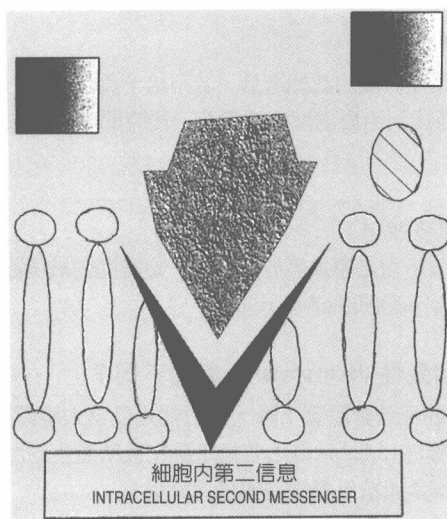
► "lock 與 key" 模型。

19. 敘述受器的兩大分類及其相異之處。

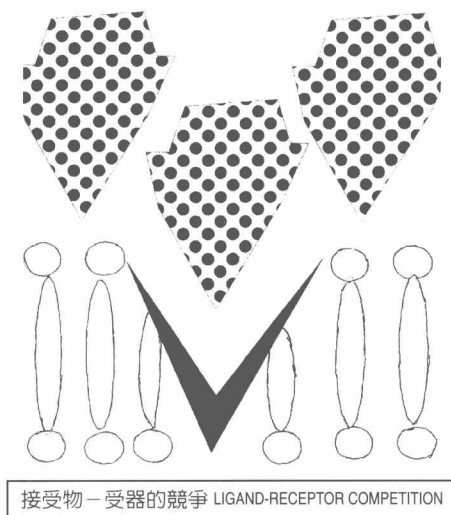
第一大類為細胞外受器，由第二信息 (second messenger) 工作；第二大類是細胞內受器，可改變調節 DNA 轉錄結構蛋白之構造而影響基因的表現。

20. 受器在藥物作用的選擇性上扮演何種角色？

藥物的分子大小、形狀及電荷與受器的關係決定藥物與受器的結合程度，此為「lock 與 key」作用。因此藥物結構的特殊變化會戲劇性地影響其與哪一種受器的結合，進而改變藥物效價及生理作用，也改變毒性作用的等級。



► 細胞外器模式。



21. 敘述藥物劑量與濃度相對於藥物受器的關係。

藥物的效價表示藥物－受器複合體生成的程度。藥物－受器複合體是動態的(dynamics)。藥物及其受器會依藥物與受器間的親和力及藥物－受器複合體的穩定度而處在分離(dissociating)與再結合(reassociating)狀態。因此與受器結合的藥物及自由態藥物是處於平衡狀態(equilibrium)。劑量較大時，自由態藥物量較多(血漿濃度較高)，迫使平衡趨向右邊，使藥物－受器複合體數量提高，療效增加至最大療效。

22. 哪些因素限制藥物的最高作用(maximum)?

- 在特定組織或器官裏受器的量與親和力。
- 導致藥物副作用的現有受器量與親和力。