

# 目 录

序言 .....	( 1 )
前言 .....	( 1 )
总论 .....	( 1 )
<b>第一章 概述</b> .....	( 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 )
<b>第二章 常用药物动力学术语及参数简介</b> .....	( 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 )
<b>第三章 肾衰的剂量调节</b> .....	( 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 )
<b>第四章 肝脏疾病对药物体内过程的影响与临床用药</b> .....	( 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 )
<b>第五章 药物的血浆蛋白结合</b> .....	( 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 )
<b>第六章 药物代谢及其临床意义</b>	( 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

<b>第一章 氨基糖甙类抗生素</b>	( 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 )
<b>第二章 抗菌素应用中的双向个体化</b>	( 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 )
<b>第三章 环孢素 A</b>	( 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 )
<b>第四章 苯妥英</b>	( 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)
<b>第五章 锂盐</b>	(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)
<b>第六章 三环类抗抑郁药</b>	(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)
<b>第七章 茶碱</b>	(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)
<b>第八章 地高辛</b>	(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)
<b>第九章 奎尼丁</b>	(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)

<b>第十章 普鲁卡因胺</b> .....	(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)
<b>第十一章 利多卡因</b> .....	(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、物动力学性质 .....	(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)
<b>第十二章 <math>\beta</math>-阻断剂</b> .....	(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)
<b>第十三章 抗恶性肿瘤药物</b> .....	(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)
<b>第十四章 水杨酸类药物</b> .....	(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)
<b>第十五章 肝素</b>	<b>(305)</b>
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、给药方案及注意问题	(312)
六、体内药物分析方法	(317)
<b>附录 符号说明</b>	<b>(323)</b>

# 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<sup>[1]</sup>,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)二氮草类。

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。

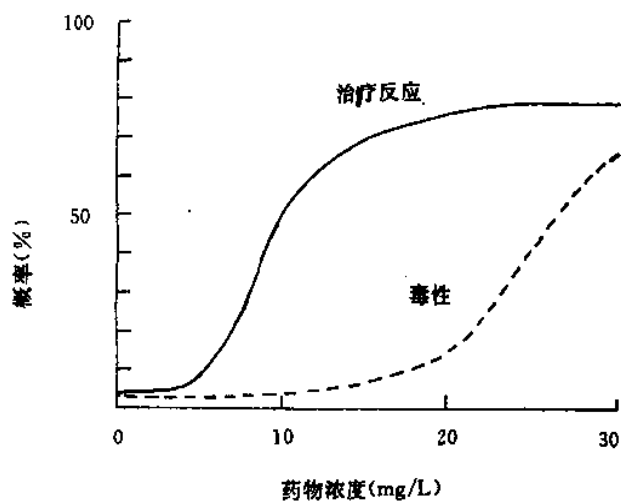


图 1 对一种假定药物的药物浓度与药物作用的关系

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

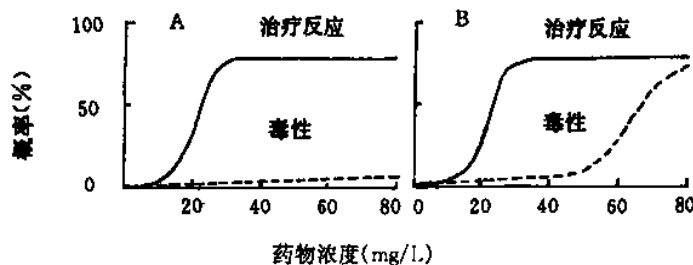


图2 两类药物的药物浓度与药物作用的关系

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—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<sup>(2)</sup>。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<sup>(3)</sup>。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

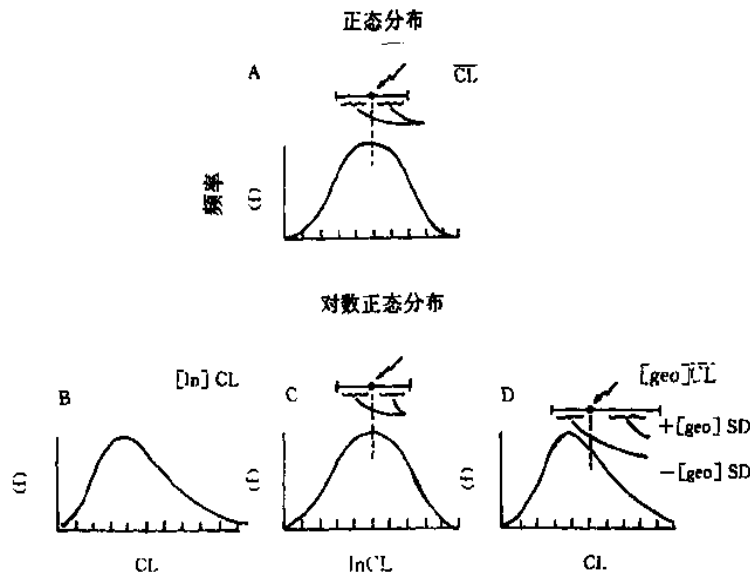


图3 群体药物动力学参数(清除率CL)的正态分布和对数正态分布  
引自参考文献1,作者:Evans(1986年)

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<sup>(4)</sup>和非参数期望值法(Nonparametric expectation maximisation algorithm, NPEM)<sup>(5)</sup>。

### 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<sup>(1)</sup>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

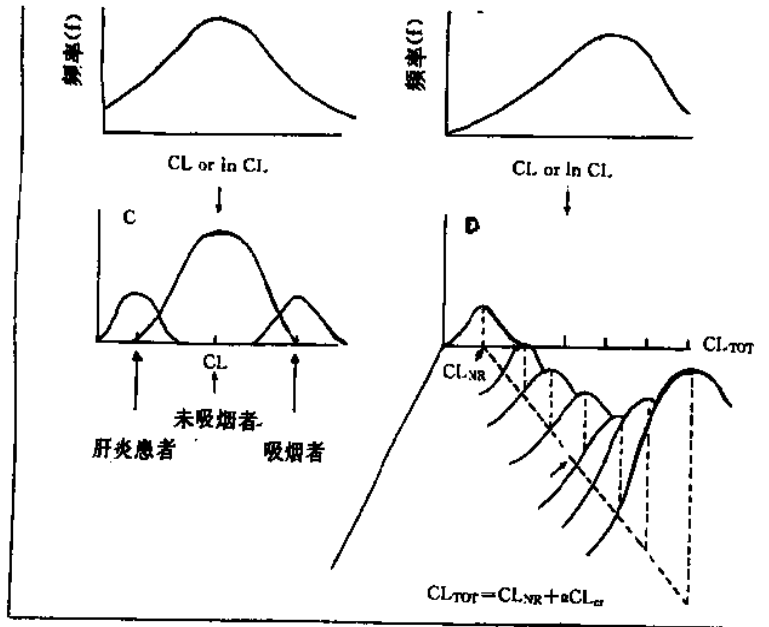


图4 群体药物动力学参数(清除率Cl)的正态分布和对数正态分布的次群体谱  
引自参考文献1,作者:Evans(1986年)

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。

### 3. 应用 NONMEM 程序的一步法

把受试者的药一时数据和生理病理因素如:身高、体重、年龄、性别、肝肾功能等,采用非线性混合效应模型,一步求出群体药物动力学参数。NONMEM 程序中采用混合效应(固定效应和随机效应之和)模型和广义的最小二乘法或极大似然法,用 FORTRAN 77 语言编程,拟牛顿算法使目标函数极小,该程序需要在大型电子计算机上运行。应用 NONMEM 程序时,测定每例患者的血药浓度仅 2~3 次,可以同时分析许多患者的血药浓度数据,主要用作反馈信息。反复修改个体药动力学参数,使个体给药方案的设计达到一定准确度,而不是直接估计患者个体的药物动力学参数。

一步法可以处理每个病人只有少数血药浓度数据点的非均匀数据,所以,更符合临床实际。近年来,作为群体药物动力学研究的主要方法,应用广泛,报道颇多。Sheiner 等<sup>(6)</sup>在建立该方法的文章中,介绍了 141 名病人口服和静注的实例,共测定 586 个血清药物浓度和 46 个尿药浓度,构成地高辛药物动力学的数据库(部分分析结果列入表 2)。与二步法结果(表 1)比较,除单位不同外,主要是估计群体变异系数(CV%)的差别。因为用一步法的病人包括不同病理状况的住院病人和门诊病人,所以,他们的各效应参数的估计可以代表相当多的患者临床用药的实际情况。

表 2 一步法估算地高辛群体药物动力学参数

$F = 0.6$	$\pm 30\%$
$V = 3.84 + 3.12Cl_{Cr}$	$\pm 34\%$
$Cl = 0.02 + 0.06Cl_{Cr}$	$\pm 50\%$
残差	$\pm 25\%$

陈刚等<sup>(7)</sup>也报道估算茶碱群体药物动力学参数方法的评价,说明一步法比传统研究方法有更好的估算结果,而且,能处理临床治疗药物监测中收集的非均匀的零散数据。

### 4. 非参数期望极大值法

将药物动力学参数概率密度分布看成参数值在一定范围内的群体“集聚”。这种方法可以确定群体参数估算值的概率分布和概率密度。现在已经有该方法的微机程序,经微机程序处理,可以得到估算参数的平均值、变异系数的协方差(covariance),同时,可以绘出参数估算的整个群体密度分布图。

以氨基糖甙类药物在肿瘤病人群体药物动力学研究为例<sup>(8)</sup>,图 5 表明庆大霉素在 28 名血液系统肿瘤病人和实体瘤患者中的表现分布容积(V)和清除率(Cl)的结合和边界概率函数,进一步对血液肿瘤和实体瘤患者的边界概率密度函数进行分别分析,发现虽然这两个群体间有一部分的重迭,但是两者具有一定的差别(见图 6)。

该方法可以用临床上相对分散的血药浓度数据来估算群体药物动力学参数。和一步法要求一样,这些临床血药浓度数据必须是可靠的(如记录必须是正确的、可信的),该方法可在微机上处理数据,能分别分析各种影响因素,并用三维立体图直观显示,因此,具有

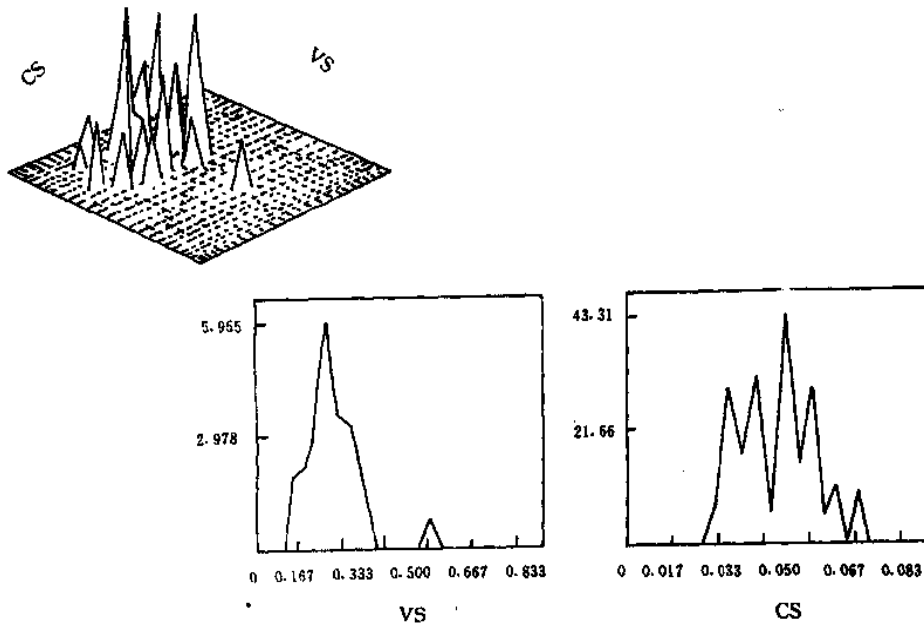


图5 28名血液系统肿瘤病人和实体瘤患者静脉滴注庆大霉素的  
表现容积(V)和清除率(CL)的结合和边界概率函数图  
引自参考文献10,作者:Imciardi(1993年)

广阔的应用前景。

### (三)个体给药方案的制定——Bayesian法简介

临床给药方案个体化是在群体药物动力学参数的基础上,采用病人的1~2个血药浓度作为反馈,可以得到较理想的个体药物动力学参数。1977年,Sheiner等根据Bayes理论,提出了由群体药物动力学参数预报个体药物动力学参数的设想,进行临床应用,称为Bayesian法<sup>(6)</sup>。自从Bayesian法提出后,已有大量文献资料报道Bayesian法在治疗浓度范围狭窄的药物临床监测中的应用,如氨基糖甙类药物、环孢素类药物、地高辛、利多卡因、抗抑郁药物(尤其是苯妥英)、锂盐、茶碱、华法令和抗肿瘤药物等<sup>(9)</sup>。近年来,我国学者也有茶碱<sup>(7)</sup>和地高辛<sup>(10)</sup>的Bayesian法报道。

应用Bayes公式,根据测定的血药浓度,得到目标函数为

$$OBJ_{Bayes} = \sum_{j=1}^k \frac{(P_j - \hat{P}_j)^2}{\sigma_{P_j}^2} + \sum_{i=1}^n \frac{(C_i - \hat{C}_i)^2}{\sigma_i^2} \quad (1)$$

式中, $P_j$ 表示参数的平均值, $\sigma_{P_j}$ 为群体参数标准差, $C_i$ 为实测血药浓度, $\hat{C}_i$ 为预测血药浓度, $\sigma_i$ 为偶然误差的标准差。

用反复迭代方法使目标函数得到最小值,此时所得的药物动力学参数为预估参数 $\hat{P}_j$ ,

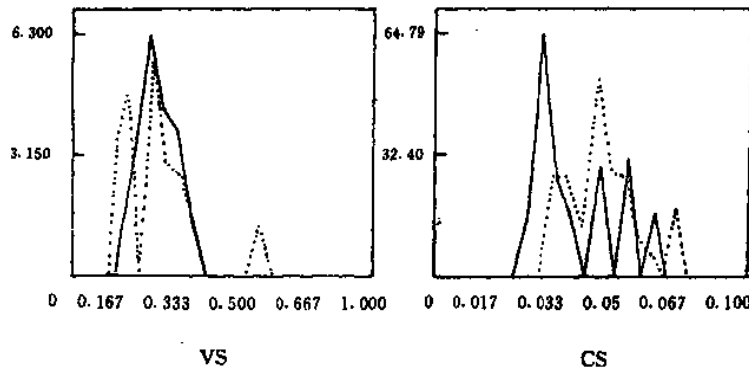


图6 28名血液系统肿瘤病人(……)和实体瘤患者(——)的表现容积(V)和清除率(Cl)的边界概率函数比较  
引自参考文献10,作者:Imciardi(1993年)

求算药物动力学参数实测值与预估值的相关系数,并且进行比较。以相关性比较好的反馈血药浓度,求出的预估药物动力学参数,算出预估值  $C_p$ ,与实测血药浓度比较,上述过程可以反复循环,以相关系数及 RMSE(Root of mean squared error)作为评价指标。

用 Bayesian 法预测个体化给药方案的过程见图 7。Bayesian 法对初始给药方案没有特殊的限制,单剂量、多剂量给药均可;对模型没有严格限制,既适用于线性药物动力学,也可以用于非线性药物动力学,所需血样个数较少,一个以上即可拟合出比较可靠的结果;Bayesian 法也不严格限制测定时间,但一般认为口服后达峰时及 1.44 个半衰期时采集血样最好,当出现肾功能改变或合并用药而影响药物动力学时,可以在血药浓度改变的早期,而不是必须等到达稳态后,观察并迅速提出相应的剂量调整方案。大量试验表明,给予预测的个体化剂量后,经监测峰谷浓度,均可在治疗浓度范围内,达到提高疗效和减少不良反应的目的。

群体药物动力学的研究是为了满足日益增长的临床需要应运而生的,它的应用在提高医疗质量方面发挥了积极作用,已经取得了临床实用价值的成果,近年来,这方面的研究极为活跃,并已成为具有广泛发展前景的研究课题。

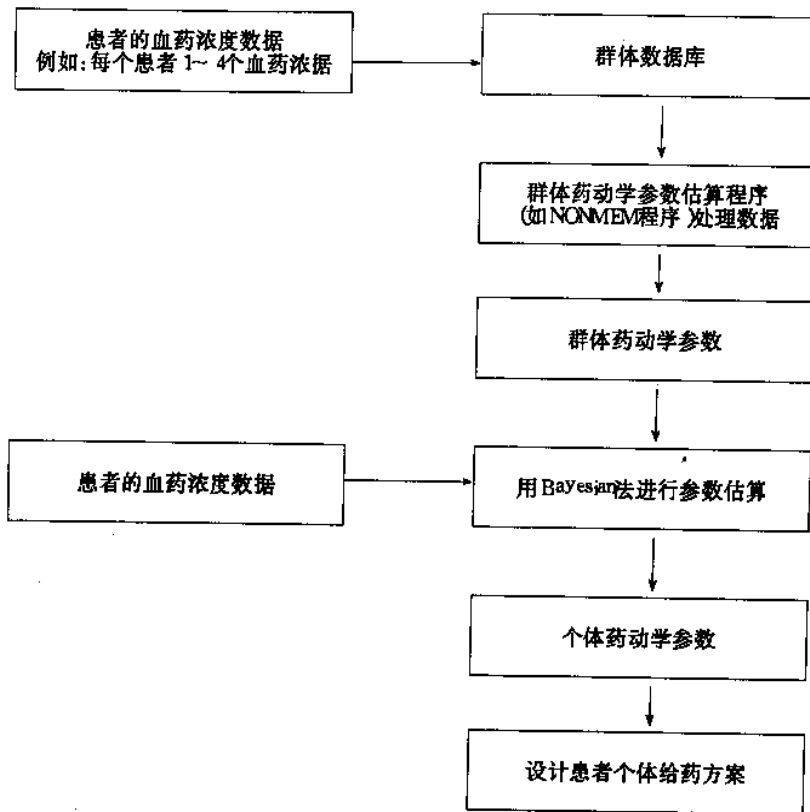


图7 用Bayesian法预测个体化给药方案的过程

李菴 倪丹

## 参 考 文 献

1. Evans WE, et al. Applied pharmacokinetics, principles of therapeutic drug monitoring. Second Edition, Applied Therapeutics, Inc. 1986; pp.1 - 66.
2. Gibeld M. Pharmacokinetics, Secon Editon, Mascel Dekkes, Inc. 1982; pp. 1 - 17
3. Sheiner LB and Beal SL. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters. I. Michaelis - Menten model: routine clinical pharmacokinetic data. J Pharmacokinet Biopharm, 1980; 8(6): 553 - 571.
4. 曾衍霖. 临床药物动力学群体及个体参数估算. 中国临床药理学杂志. 1986; 2(1): 24 - 28.
5. Mallet A, Mentre F, Steimer JL, et al. Nonparametric maximum likelihood estimation for population pharmacokinetics with application to cyclosporine. J Pharmacokinet Biopharm, 1988; 16: 311 - 327
6. Sheiner LB, Rosenberg B, Marathe VV. Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. J Pharmacokinet Biopharm, 1977; 5: 445.
7. 李珍, 陈刚. 3种估算茶碱群体药物动力学参数方法的评价. 中国药理学杂志. 1993; 28(8): 475 - 478.
8. 芮建中, 蔡明虹, 储小曼, 陈刚. NONMEM法估算中国癫痫患者苯妥英的群体药物动力学参数. 药理学报. 1995; 30(3): 172 - 178.
9. 芮建中, 卓海通, 姜国华, 陈刚. NONMEM法分析肾移植者环孢素 A 的群体药物动力学参数. 药理学报. 1995; 30(4): 241 - 247.
10. Imciardi JF and Batra K. Nonparametric approach to population pharmacokinetics in oncology patients receiving aminoglycoside therapy. Antimicrob Agents Chemother. 1993; 37: 1025 - 1027.
11. Thomson AH and Whiting B. Bayesian parameter estimation and population pharmacokinetics. Clin Pharmacokinet. 1992; 22(6): 447 - 467.
12. 卢建丰, 周永刚, 杨友春等. 应用 Bayesian 反馈法预测非稳态下苯妥英钠浓度. 中国药理学杂志. 1995; 12(30): 738 - 740.
13. 孙增先. 一点法研究心衰患者的地高辛临床药物动力学及给药方案. 中国医院药理学杂志. 1994; 14(2): 59 - 60.

## 第二章 常用药物动力学术语及参数简介

本章将对以后各章最常用的药物动力学术语、参数及公式作一简要的介绍。为了使广大缺乏数学基础的医药工作者都能看懂,我们尽量采用文字叙述的方法,避免数学公式的推导,对于各公式,我们也着眼于介绍有实用价值的工作式。对于没有药物动力学基础的医药工作者在先看懂此章后,阅读以后任何章节,对于具有药物动力学基础的医药工作者可不用阅读此章而直接阅读以后任何一章。

### 一、药物动力学的定义

药物动力学(简称药动学)是研究药物吸收、分布、代谢、排泄的时间过程并涉及到这种时间过程同药理作用强度及时间过程的关系。

这里解释一下什么叫时间过程,学习化学动力学时,我们就知道,动力学就是速度论,化学动力学是研究化学反应的速度。而药物动力学是研究药物在体内吸收、分布、代谢、排泄的速度。代谢和排泄合并起来叫做药物的消除。在药物动力学中,常常根据药物在某一隔室变化的速度与该隔室药量的关系把速度过程分成几类。假若在某隔室内药物的消除速度与该隔室药量的零次方成正比,就称为零级速度过程,用数学式表示,则

$$-\frac{dX}{dt} = kX^0 = k \quad (2)$$

式中,  $X$  为该隔室  $t$  时刻的药量,  $-\frac{dX}{dt}$  表示  $t$  时刻的消除速度,  $k$  为消除速度常数。

零级过程也就是恒速过程。如匀速前进的火车一样,其速度是一个常数。

同理,若某隔室内药物的消除速度与该隔室药量的一次方成正比,则称为一级速度过程。其数学式为

$$-\frac{dX}{dt} = kX \quad (3)$$

一级速度过程与零级速度过程统称为线性速度过程。在药物动力学中,还有一种非线性速度过程,它的速度与体内药量的关系常用  $M-M$  方程表示,其部分内容将在本章最后讨论。

前面讨论了变化速度与药量的关系及其类型,若将速度与药量的关系式(如公式(2)、(3))积分,就得到药量与时间的关系式,这种药量与时间的关系就是药物的时间过程,所以,时间过程就是指药量随着时间变化的规律,即定量地表示吸收、分布、代谢、排泄等过程中药量与时间的关系。如将式(3)积分则得

$$X = X_0 e^{-kt} \quad (4)$$

$X_0$  为刚给药后的体内药量。若将等式两边除以表现分布容积(关于表现分布容积的