

临床药物监测与评价

MONITORING AND EVALUATION OF CLINICAL DRUGS

胡晋红 主编



第二军医大学出版社

临床药物监测与评价

主 编 胡晋红

副主编 李 珍

编 者 胡晋红 贺 佳 石 晶 范国荣

李 珍 宋洪杰 杨樟卫 陆 健

王 卓

第二军医大学出版社

内 容 简 介

本书较为系统地阐述了临床药物监测与评价的常用技术、方法、研究和应用,反映了合理用药研究领域的理论与实践进展。内容包括治疗药物监测、药物不良反应、药物相互作用、药物代谢及其临床意义、特殊生理病理状态的合理用药、新药临床研究等方面,引入药物经济学原理指导用药方案决策,探讨了临床药师在临床药物治疗中的作用,旨在为临床合理用药提供参考。通过促进临床医学与药学的结合,提高临床药物治疗效果,达到安全、有效、经济地使用药物的目的,为病人提供优质的药学服务。

图书在版编目(CIP)数据

临床药物监测与评价/胡晋红主编. - 上海:第二军医大学出版社,2003.5

ISBN 7-81060-294-2

I.临… II.胡… III.①药物-监测 ②药物-评价 IV.R969

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 020595 号

临床药物监测与评价

主 编:胡晋红

副 主 编:李 珍

第二军医大学出版社出版发行

(上海翔殷路 818 号 邮政编码:200433)

全国各地新华书店经销

昆山市亭林印刷有限责任公司印刷

开本:787×1092 1/16 印张:8.75 字数:215 千字

2003 年 5 月第 1 版 2003 年 5 月第 1 次印刷

印数:1~3 000 册

ISBN 7-81060-294-2/R·216

定价:19.00 元

前 言

随着科学技术的发展和制药技术的日新月异,使得各类新药不断上市,从而发挥治疗疾病和调节人体功能的作用。尽管不断有新疗法和新技术问世,药物治疗仍是临床疾病治疗最基本和最常用的手段。

由于临床药物品种日益增多,一方面有更多和更有效的药物用于临床,为临床医师扩大了药物的选择范围;另一方面,如何安全、有效、经济地选择药品也成为药物治疗学的难点和影响临床治疗水平的重要因素。然而,在目前的临床医学实践中,仍以经验用药为主,不合理用药现象十分普遍,导致药源性疾病出现和卫生资源浪费,如何科学合理地使用药物,已成为临床医生迫切需要解决的实际问题。

本书通过对临床药物进行监测和评价,从治疗药物监测和药代动力学研究、药物不良反应监测、药物相互作用机制及其临床意义、药物代谢研究、生理病理因素对药物体内过程的影响、药物经济学评价、药学服务以及药品临床研究等方面,阐述药物与人体相互作用与规律,评价给药方案的科学性和合理性,为临床医生给药决策提供参考,从而有助于促进临床医学与药学的结合,提高药物疗效和减少不良反应,为病人提供优质的药学服务。

为了推动合理用药进程,适应人才培养和临床实际工作的需要,我们以近年来在临床药物监测和评价工作方面的实践为主,结合该领域的发展现状和研究进展,参考国内相关专著,对临床药物监测与评价的常用技术、方法、研究和应用等进行了较为系统的阐述,编写此教材,供医药院校设置相关课程使用。由于编写水平有限和时间仓促,难免有错误和疏漏指处,敬请专家和读者指正。

编 者

2002 年 10 月

目 录

第一章 治疗药物监测	1
第一节 药代动力学基本知识	1
一、基本概念	1
二、药代动力学中的动力学过程	2
三、房室模型	2
四、稳态血药浓度与给药方案	3
第二节 治疗药物监测的基本知识	6
一、血药浓度与药理效应	6
二、决定血药浓度的药动学参数	8
三、影响血药浓度的因素	8
四、药物治疗浓度范围的确定	9
第三节 TDM 的实施	10
一、什么情况下进行 TDM	10
二、药物浓度测定	11
三、TDM 流程	15
四、TDM 在临床上的应用	16
第二章 药物不良反应	18
第一节 国内外药物不良反应事件简介	18
一、国外严重药物不良反应事件	18
二、国内严重药物不良反应事件	19
第二节 药物不良反应的定义、分类和临床表现	19
一、药物不良反应的定义	19
二、药物不良反应的分类	20
三、药物不良反应的临床表现	21
第三节 药物不良反应的发生机制	23
一、A 型不良反应的发生机制	23
二、B 型不良反应的发生机制	24
第四节 药物不良反应监测	24
一、国外药物不良反应监测概况	24
二、我国不良反应监测的现状	25
三、ADR 监测范围	25
四、ADR 报告内容	25
五、ADR 因果关系评价	26
第五节 ADR 的监测方法	26
一、自发呈报系统	26

二、集中监测系统	27
三、病例对照研究	27
四、队列研究	27
五、记录联结	27
第三章 药物相互作用及其临床意义	29
第一节 药物相互作用的概念及发生率	29
一、药物相互作用的概念	29
二、药物相互作用的结果	29
三、药物相互作用的发生率	30
第二节 药物相互作用的发生机制	30
一、药剂学方面的相互作用	30
二、药效学方面的相互作用	31
三、药代动力学方面的相互作用	32
四、其他机制的相互作用	40
第三节 易出现药物相互作用的情况	40
一、危险性较大的药物	40
二、易受影响的病人	42
第四章 药物代谢及其临床意义	43
第一节 药物代谢的研究概况	43
一、药物代谢研究及其发展	43
二、体外药物代谢研究的基本方法	44
第二节 药物代谢反应与药物代谢酶系	45
一、I 相代谢反应	45
二、II 相代谢反应	47
三、体内药物代谢的选择性	48
四、药物代谢与药物相互作用	50
第五章 特殊生理病理状态下的合理用药	56
第一节 妊娠期及哺乳期用药	56
一、妊娠期临床用药	56
二、哺乳期临床用药	59
三、新生儿用药特点	59
四、婴幼儿期用药特点	60
五、儿童期用药注意事项	60
第二节 老年病人合理用药	60
一、老年人生理生化特点及用药特殊性	61
二、老年人的药代动力学改变	61

三、老年人临床药效学变化	62
四、老年人用药原则	62
第三节 肝功能不全时的用药特点	63
一、肝脏在药物代谢中的作用	63
二、肝脏疾病对药物代谢的影响	63
三、肝脏疾病对药物效应的影响	63
四、药物对肝脏的不良反应	64
五、肝功能不全病人用药原则	64
第四节 肾病患者对药物处置的影响	64
一、肾脏疾病对体内过程的影响	64
二、肾脏疾病对药效的影响	65
三、给药方案调整	66
四、药物的肾毒性	66
五、肾功能不全时药物使用原则	66
第五节 其他疾病与合理用药	66
第六章 药物经济学与合理用药	68
第一节 概述	68
第二节 药物经济学中成本的分析和计算	69
一、成本分析	70
二、成本计算	71
第三节 药物经济学研究方法	73
一、成本-效益分析	73
二、成本-效果分析	74
三、成本-效用分析	75
四、最小成本分析	77
第四节 药物经济学方法的选择和运用时机	77
第五节 药物经济学研究的步骤和应用实例	79
一、提出问题	79
二、确立研究的出发点	79
三、鉴定备选方案和结果	80
四、选择合适的药物经济学方法	80
五、查阅和收集研究资料	80
六、计算方案治疗终点的成本	80
七、确定结果事件的概率	80
八、应用决策分析方法	81
九、进行成本贴现或敏感度分析	81
十、报告结果	83

第七章 临床药师与合理用药	85
第一节 药物在临床治疗中的作用及药师职能的演变	85
一、药物的基本作用	85
二、药物治疗在临床医学中的地位	85
三、合理用药的意义	86
四、临床药物治疗中的人员分工和药师职能的演变	88
第二节 临床药师的设立及其在合理用药中的作用	90
一、国内外临床药师设立情况简介	90
二、临床药师的培养	91
三、临床药师在合理用药中的作用	92
第三节 临床药师的工作	93
一、临床药师的职责	93
二、临床药师需要具备的知识	94
三、临床药师的工作内容	94
四、临床药师的工作方法	95
第八章 新药的临床研究	97
第一节 新药的定义、分类及研究原则	97
一、新药的定义	97
二、新药的分类	97
三、《赫尔辛基宣言》简介	98
四、中国《药品临床试验管理规范》(GCP)简介	99
五、新药临床试验的分期	99
第二节 临床试验方案	100
一、临床试验方案的内容	100
二、方案设计的一般原则	100
第三节 临床试验的组织及人员	103
一、伦理委员会	103
二、研究者	103
三、申办者	103
四、监查员	104
五、管理部门	104
第四节 新药临床试验的申报及审批程序	104
一、临床试验必须具备的条件	104
二、新药临床试验的申报和审批程序	104
第五节 I 期临床试验	105
一、单次给药耐受性试验设计与研究方法要点	105
二、单次给药药代动力学试验设计与研究方法要点	106

三、连续给药药代动力学、耐受性试验设计与研究方法要点	107
第六节 II 期临床试验	107
一、II 期临床试验目的	107
二、II 期临床试验方案设计要点	107
三、II 期临床试验的实施	108
第七节 III 期临床试验	109
一、III 期临床试验方案设计要点	110
二、III 期临床试验的内容	110
第八节 IV 期临床试验	110
一、IV 期临床试验的内容	110
二、IV 期临床试验方案的设计要点	111
第九章 药物临床试验中的统计学问题	112
第一节 生物统计学在药物临床试验研究中的地位和作用	112
第二节 药物临床试验设计的原则	113
一、对照原则	113
二、重复原则	114
三、随机化原则	115
第三节 设计类型	118
一、平行组设计	118
二、交叉设计	118
三、析因设计	119
四、成组序贯设计	119
第四节 数据管理	120
一、建立数据库	120
二、CRF 表的进一步检查	120
三、双份输入	121
四、人工核查	121
五、计算机核对	121
第五节 统计分析	122
一、前期工作	122
二、统计分析方法	122
三、统计分析报告	129
第六节 统计软件	129

第一章 治疗药物监测

治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)是近 20 多年来随着临床医学实践的发展应运而生的一门新兴学科,通过生物体液药物浓度(主要是血药浓度)的测定,结合药动力学、药效学基本理论,提供合理的给药方案,实现最佳的药物治疗效果,尽可能减少药物的毒性或使药物的毒性最小化。

国外早在 20 世纪 60 年代就已发现药物疗效与血药浓度密切相关,并强调测定血药浓度的必要性,但限于当时的条件未能付诸实践,随着近代药代动力学、生物药剂学和临床药理学等相关学科的建立和发展,以及微量、超微量分析方法的应用,至上个世纪 70 年代末,血药浓度监测已广泛应用于临床。国内在 80 年代初就开展了此项工作,经过 20 多年的发展,现在国内三级医院都已开展了血药浓度监测,这说明 TDM 将成为医院病人治疗工作的一部分。

开展 TDM 是临床有效、安全用药的需要。临床药理学(clinical pharmacology)是研究药物在人体内的作用规律,即人体与药物之间相互作用过程的学科。其主要任务包括,对新药的有效性、安全性作出科学评价;对安全范围窄的药物,进行血药浓度监测,并调整给药方案;监察上市后药物不良反应,保障人民用药安全等。

开展 TDM 是药物治疗学的需要。药物治疗(drug therapy)作为临床医生治疗的基本手段一直得到最广泛的应用,但是药物从进入人体到发挥治疗作用,其机制涉及生物药剂学(biopharmaceutics)、药代动力学(pharmacokinetics)、药效动力学(pharmacodynamics)和治疗学(therapeutics)四门学科。临床医生要使病人达到有效治疗效果,必须熟悉和掌握这些理论,才能合理使用药物。特别是现在,药物治疗学正从临床医师原来的常规用药、经验用药等公式化治疗向个体化治疗发展,就是要根据病人的具体病情,个体差异选择药物,制订合理的给药方案,进行安全有效治疗,个体化给药是成功获得个体化治疗的关键。

第一节 药代动力学基本知识

药代动力学(pharmacokinetics)是一门用时间函数来定量地描述药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程的学科。

一、基本概念

1. 吸收 药物由用药部位进入体循环的过程。药物静脉注射或滴注时由于直接进入体循环,所以没有吸收过程,而肌注、皮下注射、腹腔内注射等血管外给药时,则药物经给药部位进入血液循环,有“吸收”过程。研究最多的是口服药物的吸收过程,此时药物的吸收乃指经胃肠道吸收部位进入“肝-门”静脉系统的过程,药物在口服吸收过程中,第一次通过排泄器官(如胃肠道壁及肝脏)所造成的药物丢失,被定义为“首过效应”(first pass),常见的吸收符合一级吸收过程。

2. 分布 指药物吸收并进入体循环向机体各组织、器官或体液转运的过程。

3. 代谢 药物进入机体后,在体液的 pH、酶系统或肠道菌群的作用下发生结构变化的过程,有时也称体内“生物转化”。

4. 排泄 指吸收入体内的原形药物或经代谢后的产物排除到体外的过程,主要的排泄途径有肾排泄和“胆汁-粪便”排泄。

5. 消除 它包括代谢作用和排泄作用的总和,指体内原型药物的消失过程。

6. 处置 药物在体内的分布及消除的状态与特点,称为药物在体内“处置过程”。

二、药代动力学中的动力学过程

基本上可采用下列三种类型的动力学过程来描述药物在体内的转归。

1. 一级动力学 即药物浓度的变化速率与药物浓度成比例: $\frac{dc}{dt} = -kc$, $C = C_0 e^{-kt}$, C_0 为零时刻药物的初始浓度, C 为时间 t 时的药物浓度, k 为一级速率常数,负号表示药物浓度随时间而降低。

2. 零级动力学 即单位时间内消除的药量是恒定的。 $\frac{dc}{dt} = -k_0$, $C = C_0 - k_0 t$, k_0 为零级动力学,零级动力学的典型例子是乙醇的体内处置过程。

3. Michaelis-Menten 动力学 在药物代谢中,几乎所有的生物转化过程是由某种特异酶系统所催化,受一定酶活力限制。同样,在药物通过生物膜作主动转运时,载体具有容量限制。这种酶和载体系统对于底物的专一性较强,当药物浓度较高而出现饱和时,浓度变化的速率可以用 Michaelis-Menten 公式描述: $\frac{dc}{dt} = -\frac{V_{\max} \cdot C}{K_m + C}$, $V_{\max}$ 为过程中最大速率常数, K_m 为米曼氏 (M-M) 常数,单位为浓度,表示下降速率为最大速率一半时的药物浓度。

当 $K_m \gg C$, 即在低浓度时, $\frac{dc}{dt} = -\frac{V_{\max} \cdot C}{K_m}$, 表现为药物下降速率与药物浓度成正比,为一级动力学。

当 $K_m \ll C$, 即在高浓度时, $\frac{dc}{dt} = -V_{\max}$, 表现为药物下降速率已处于可能达到的最大速率,为零级过程。

显然,这种随着剂量增加从以一级过程为主向以零级过程的转变会产生不稳定的药代动力学状态,在这种情况下,药物的半衰期及清除率将随剂量而改变。实际上,米氏型消除包括了零级和一级过程在内的混合型消除,饱和消除动力学的实例有苯妥英钠。

三、房室模型

为了定量地描述一种药物在体内的动力学过程,通常采用房室概念,把机体看成由许多房室构成的体系。房室概念实际上与解剖部位及生理功能并无关系,只是代表药代动力学上的几个药物“储存库”。只要摄取或消除药物的速率常数相似,都可归于同一房室。药物进入人体内向全身血液分布,如果药物在血液与组织器官之间瞬间保持动态平衡,就视作单一房室,即一室模型,如果在达到动态平衡之前有一个明显的分布过程,则把机体视作多房室模型。对于临床治疗用药而言,一室及二室模型的概念已足以令人满意。药代动力学在临床上的主要用途是预测、监控并调整剂量与给药方案以产生治疗上有效而安全的血药浓度水平。重要的房室模型的药时曲线见图 1-1。以单室模型为例,给出血药浓度-时间的变化关系式:

1. 静脉注射 若药物的消除符合一级速率过程, 则 $C = C_0 \cdot e^{-kt}$, C 为血药浓度, C_0 为快速静注完瞬间的血药浓度, k 为消除速率常数, t 为用药后时间。

2. 静脉滴注 静脉滴注给药时, 体内药量的经时变化为: $dx/dt = R_0 - kx$, R_0 为输注速率, 因 $x = V_d C$, 所以 $C = \frac{R_0}{kV_d}(1 - e^{-kt})$ 。

3. 口服吸收 药物经口服吸收给药后, 血药浓度-时间曲线符合具有一级吸收速率常数 k_a 及一级消除速率常数 k_e 的模型, 称为一级吸收模型, 用药后的血药浓度随时间变化。公式为: $C = \frac{Fx_0 k_a}{V_d(k_a - k)}(e^{-kt} - e^{-k_a t})$, F 为生物利用度, X_0 为剂量, k_a 为吸收速率常数。

由上可知, 室型描述了药物在体内空间的处置状况, 而动力学中的速率类型表明药物在体内空间转运的速率特征, 它们构成了经典药代动力学的两大基本要素, 是开展药代动力学, 治疗药物监测的必备基础。

四、稳态血药浓度与给药方案

临床上只有少数药物仅用一次剂量的, 对于大多数疾病而多数药物是需要多次反

复给药的, 要求体内血药浓度维持在某一有效治疗水平, 这可以通过静脉恒速输注或多次重复给药使之达到一个稳态血药浓度, 并使稳态血药浓度处于该药的治疗窗之内。

1. 静脉输注 假定以恒定速率 R_0 作静脉输注, 达到稳态后, 输入速率与消除速率相等, 即 $R_0 = kV_d C_{ss}$, $R_0 = CL C_{ss}$, $C_{ss} = R_0/CL$, 即稳态血药浓度由输入和消除速率决定, 稳态血药浓度的高低取决于输注速率, 但达到稳态浓度的时间与输注速率无关, 只与半衰期有关。可以证明, 静脉恒速输注时, 在时间 t 时血药浓度达到稳态浓度的分数 (f_{ss}) 与 R_0 无关: $f_{ss} = 1 - e^{-kt}$, 因为 $k = 0.693/t_{1/2}$, 代入上式可求得达到 90%、95%、99% 及 99.9% 稳态浓度所需要的时间分别为 3.32、4.32、6.64 和 10 个半衰期。根据经验, 任何药物经过 5 个半衰期可以达到稳态水平。静脉输注一旦停止, 血药浓度通常按类似单次快速静脉推注后的时间过程下降见图 1-2。

显然, 如果从一开始即以恒定速率静脉输注, 在达到所需的稳态血药浓度之前, 需要经过 5 个半衰期的输注时间, 但在临床上, 有时需要得到一个即时的治疗效应, 这就必须在一开始就给予一个较大的负荷剂量 (D_L), $D_L = C_{ss} \cdot V_d$ 。如以静脉输注利多卡因治疗心律失常为例, 治疗的有效浓度为 2.0 mg/L, $t_{1/2} = 80$ min, $W = 60$ kg, $V_d = 0.70$ L/kg

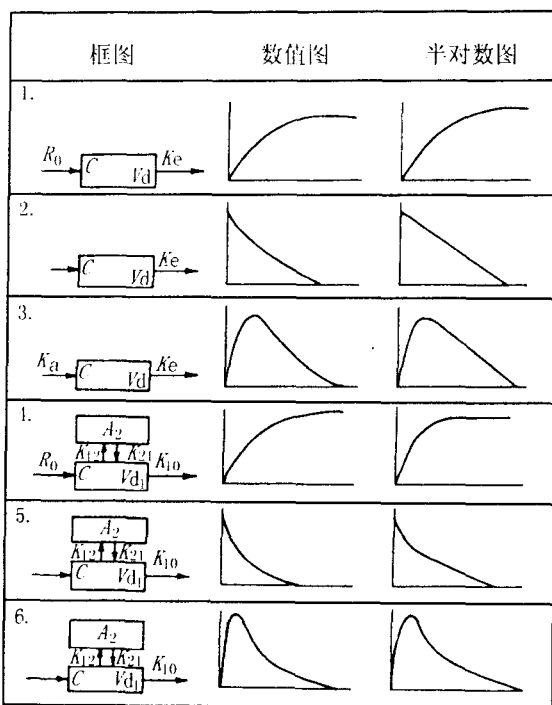


图 1-1 主要的药代动力学模型图

(纵轴为浓度, 横轴为时间)

1. 一室: 静脉灌注 2. 一室: 静脉推注 3. 一室: 血管外给药
4. 二室: 静脉灌注 5. 二室: 静脉推注 6. 二室: 血管外给药

R_0 : 灌注速率 V_d : 表观分布容积 V_{d1} : 中央室分布容积
 k_e : 消除速率常数 k_a : 吸收速率常数 k_{12} 、 k_{21} 、 k_{10} : 室间转运速率常数 C : 中央室 A_2 : 外周室药量

$$R_0 = k \cdot V_d \cdot C_{ss} = (0.693/80) \times (0.70 \times 60) \times 2.0 = 0.73 \text{ mg/min}$$

$$CL = k \cdot V_d = (0.693/80) \times 0.70 \times 60 = 0.36 \text{ L/min}$$

$$D_L = C_{ss} \cdot V_d = (0.70 \times 60) \times 2.0 = 84 \text{ mg}$$

以上公式均指一室模型。

2. 静脉多次给药 多次给药会出现药物的累积情况,因为前次给的药物还没有完全被消除,多次给药或周期性给药与静脉输注的差别在于前一种情况不能精确地维持稳态浓度,而是在平均稳态浓度($\bar{C}_{ss}$)值上下波动,即处于最高稳态血药浓度($C_{ss})_{max}$ 与最低稳态血药浓度($C_{ss})_{min}$ 之间(图 1-3)。

当多次静注时,设给药的维持剂量为 D_M ,给药间隔为 τ ,则药物平均输入速率为 D_M/τ ,在达到稳态时,平均输出速率等于平均输入速率,即

$$\bar{C}_{ss} \cdot CL = \frac{D_M}{\tau} \quad \bar{C}_{ss} = \frac{D_M}{\tau \cdot CL} \quad \bar{C}_{ss} = 1.44 (D_M/V_d) \cdot (t_{1/2}/\tau)$$

$$(C_{ss})_{max} = D_M/V_d \cdot (1 - e^{-k\tau}), (C_{ss})_{min} = (C_{ss})_{max} e^{-k\tau}, \text{因此}$$

$D_M = C_{ss} \cdot CL \cdot \tau$ 或 $D_M = k \cdot V_d \cdot \bar{C}_{ss} \cdot \tau$, $(D_{ss})_{max} = D_M/(1 - e^{-k\tau})$,可见, $\bar{C}_{ss}$ 为所要维持的浓度, k, V_d 为常数,因而 D_M 与 τ 成正比,如果 τ 较小,维持剂量就下降,浓度波动变小,给药的安全性改善;如果 D_M 大,则剂量间隔时间 τ 也大,较小的给药频率给病人带来很大的便利,从而提高了病人合作的可能性,但血药浓度波动也大。这是在制订给药方案时要权衡的二个方面。

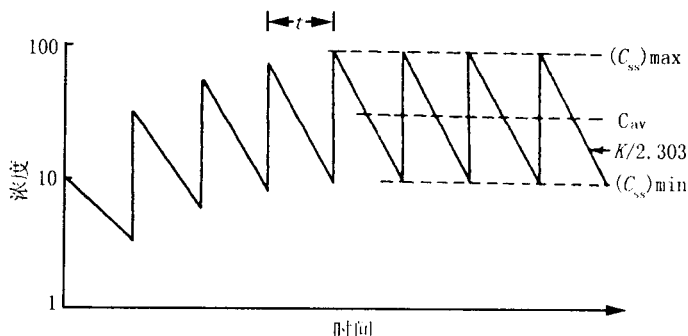


图 1-3 多次静脉给药后的血药浓度

多次给药形成的药物在体内的累积程度用累积比(R)表示。定义为多次给药后血药浓度与单次(第一次)给药后血药浓度在相同水平的比值, $R = 1/(1 - e^{-k\tau})$ 。由此可见, R 取决于给药时间间隔和末端相消除半衰期。

如洋地黄毒苷的平均半衰期为 6 d, 当每天给予 0.1 mg 的剂量, 达到稳态的时间至少为 36 d, 稳态时最大药量为 0.9 mg, 然而治疗上往往需要在第一天达到洋地黄毒苷所需药量, 这就需要首次给予 0.9 mg 的负荷剂量, 接着每天给予 0.1 mg。当然对于洋地黄毒苷而言, 初始

剂量常常分成几次给予,一直到出现所需的治疗反应为止。用这种方法可以确定每个病人所需的初始治疗剂量。维持剂量 D_M 等于负荷剂量 D_L 与给药间隔结束时体内滞留药量 $D_L \cdot e^{-k\tau}$ 的差值,即 $D_M = D_L \cdot (1 - e^{-k\tau})$,由此可见, D_L 与 D_M 的比值取决于给药间隔和半衰期。表 1-1 列出了具有中至高和低治疗指数(中毒量/治疗量)及具有不同半衰期的药物要达到治疗浓度水平的给药方案。

表 1-1 持续维持治疗浓度的给药方案

治疗指数 ^a	半衰期	初始剂量与 维持剂量比 值(D_L/D_M)	给药间隔与 半衰期比值 ($\tau/t_{1/2}$)	一般评价	药物举例
中至高	<30 min	-	-	适合于恒速给药或短期治疗	硝酸甘油
	30 min~3 h	1	3~6	必须短于每 3 个半衰期给药,治疗指数要高	头孢菌素
	3~8 h	1~2	1~3	-	四环素
	8~24 h	2	1	很常用,受欢迎方案 每天 1 次很实用,有时每周 1 次或频率更低。	磺胺甲基异噁唑
	>24 h	>2	<1	初始剂量需要比维持剂量高得多	氯喹
低	<30 min	-	-	不适合多次给药除非接近控制输注	硝普钠
	30 min~3 h	-	-	只可输注 正常时每天 3~6 次	利多卡因
	3~8 h	1~2	1	使用控释剂则用药次数可减少	茶碱控释剂
	8~24 h	2~4	0.5~1	-	可乐定 ^b
	>24 h	>2	<1	需要小心控制,一旦出现毒性,药物浓度和毒性消失慢	洋地黄毒苷

a. 通常的毒性剂量/通常的治疗剂量比值;
b. 很多药物属于这一类。一般不给负荷剂量,而是慢慢增加剂量到出现所需反应为止

半衰期低于 30 min 的药物,维持这些药物的治疗浓度有较大的困难,特别是治疗指数低的药物更加如此。如肝素, $t_{1/2}$ 为 30 min,为减少血药浓度波动,这样的药物要么滴注,要么弃之不用。具有高的治疗指数的药物给药可以不那么频繁,但是给药间隔越大维持量也越大,以保证药物在体内的浓度维持高于最小有效浓度。青霉素是一个显著的例子,它的给药间隔(4~6 h)比 $t_{1/2}$ 长了好多倍,常用的剂量比需要产生对大多数微生物有抗菌作用的血浆浓度

高得多。

半衰期 30 min 至 8 h 的药物,主要考虑的是治疗指数和用药的方便性。治疗指数高的药物只需每 1~3 个半衰期给药 1 次,甚至频率还可以更低。治疗指数低的药物,几乎必须每个半衰期给药 1 次,或频率再高,或者滴注给药。如利多卡因半衰期为 90 min,其抗心律失常的血药浓度范围较窄,所以必须滴注给药以保证持续抑制心律失常及降低毒性反应。

半衰期 8~24 h 的药物,最方便和最理想的给药方案是每个半衰期给药 1 次,如果需要立即达到稳态,初始负荷量必须 2 倍于维持剂量。

半衰期大于 24 h 的药物,每天给药 1 次是很方便的,也可提高对医嘱的顺从性。如希望快些出现治疗作用,就要用负荷量,若不用负荷量仅用维持量,则药物积蓄到稳态浓度可能需在几次给药之后。因此,是否要用负荷量,常是需加考虑的实际问题。

有些药物可用于治疗几种疾病,因此设计给药方案时还应该考虑用此药物的治疗目的。如苯巴比妥,给药方案是否适当就取决于它是用于镇静还是用于抗癫痫。镇静时,无需负荷剂量,此时镇静作用的耐受性随着时间产生,而大的负荷剂量会产生太强的中枢抑制作用;然而,作为一个抗癫痫药,却应该有一个负荷剂量比较合适。

第二节 治疗药物监测的基本知识

一、血药浓度与药理效应

药物进入人体后,随着血流运输到作用部位,作用部位的药物浓度决定药物的药理作用强度,但欲直接测定作用部位的药物浓度是很困难的,一般作用部位所在脏器或组织中的血流充盈,有足够的血流量,并且流速较快,作用部位组织液中的药物浓度与血中药物浓度呈快速平衡。因此,对大多数药物而言,血药浓度和药物的药理作用强度之间有密切关系。多数药物的体内血药浓度随着给药剂量的增加而升高,其药理效应也相应增强,因此当治疗药物未出现预期的临床疗效时,医生通常是加大给药剂量,但药理作用强度并不完全取决于剂量。再者,血药浓度和疗效之间的关系比较复杂,并不是一个简单的比例关系,随意增加剂量,往往不能获得预期效果,甚至出现意想不到的后果。因此需要研究弄清楚血药浓度和药理效应之间的关系,这是药效动力学的研究范畴。

1. 血药浓度和药效、毒性呈直接关系 对大多数药物而言,血药浓度-效应曲线大约在 20%~80% 最大效应范围内,效应强度对浓度的对数呈线性关系。

$$E = m \ln C + e$$

式中 E 为药理效应强度, m 为直线的斜率, C 为血药浓度, e 为常数。

假设药物静注时按一房室模型分析,药物在血液和组织之间的分布是瞬间完成的,药物的消除是一级过程:

$$C = C_0 e^{-kt}, \text{即 } \ln C = \ln C_0 - kt$$

式中 t 为给药后时间, C_0 为 $t=0$ 时浓度,与上式的 E_0 对应。

$$E = E_0 - mkt$$

此式表示血药浓度呈指数下降时,药理效应按 mk 的恒定速率衰减。

血药浓度一效应关系见图 1-4。

2. 血药浓度和药效、毒性呈间接关系 通常情况下,药物进入人体后,常出现药效滞后于血药浓度现象,主要原因:①血药浓度与效应部位浓度平衡时间所致。②药物的间接作用所致。

如静脉推注地高辛后最初的 4 h 内血药浓度下降,而左心室射血时间指数(血流动力学测量指标之一)却增大。当然,这并不意味着产生较大的效应只需较小的药量,而是表示地高辛分布到心肌组织的速度较慢。因此,要待地高辛给药后大约 6 h,心肌组织的药物分布才达到平衡,才能以其血药浓度来指导治疗。若在 6 h 前把效应和血药浓度做相关分析,则会得出错误的量效关系。当浓度最高时效应为零,反之亦然(图 1-5A、1-5B)。

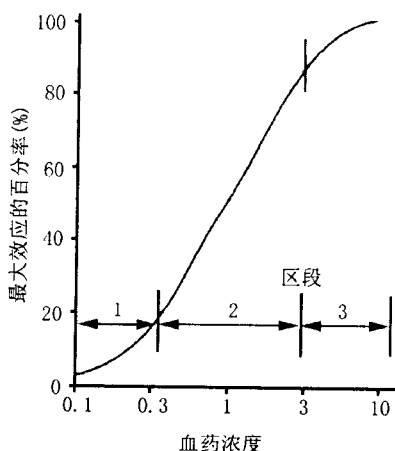


图 1-4 血药浓度-效应关系图

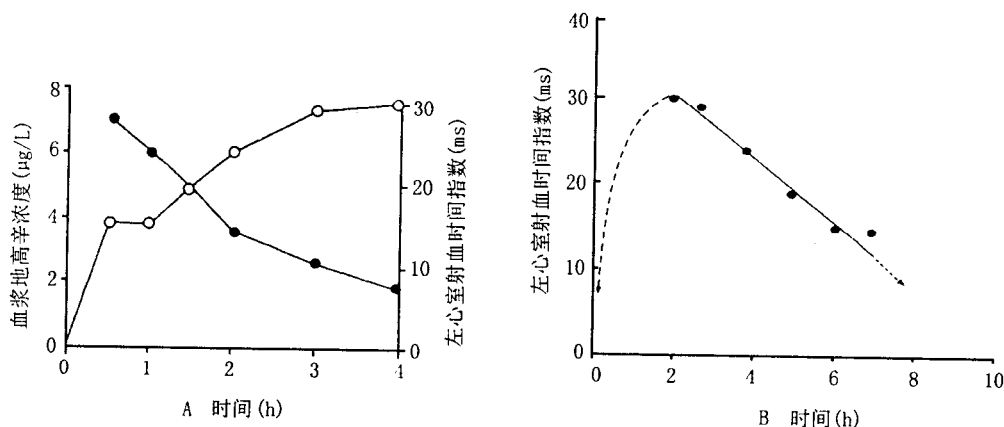


图 1-5 血浆地高辛浓度(●)与效应[左心室射血指数(○)间的间接关系]

A. 静注给予 1 mg 地高辛后,4 h 左心室射血时间指数(○)的延长随着地高辛血药浓度(●)的下降而增加;B. 将效应数据与地高辛的血药浓度作相关图

鸦片类镇痛药阿芬太尼静脉输注后的药效与浓度之间也存在一定的滞后效应。当将效应直接与相应的血药浓度作图时,产生了一个特别的滞后环。在最初的输注期间,药效滞后于血浆阿芬太尼浓度的升高。在这以后,当血药浓度迅速下降时,效应几乎没有多少变化。只有在 10 min 后效应才随血药浓度下降。浓度-效应数据对时间顺序按逆时针方向移动。这种逆时针滞后现象最大可能是由作用部位的分布延迟所致(图 1-6A、1-6B)。

同样,可能是由于药物进入脑部的分布延滞所致华法林药效的出现是药物间接作用的结果。当口服给药后药效和血药浓度的经时变化作比较时发现,出现最大抗凝性大约要推迟 2 d。香豆素类药物由于使凝血酶原复合物(P)活性降低而产生抗凝作用,这些药物并不影响 P 的分解过程,而是通过对 P 合成的抑制而降低 P 在体内的浓度,通常体内 P 的分解是很慢的,因此口服给药后数小时,华法林的血药浓度达最大值,但抗凝作用的最大值要在给药后数天才

产生。

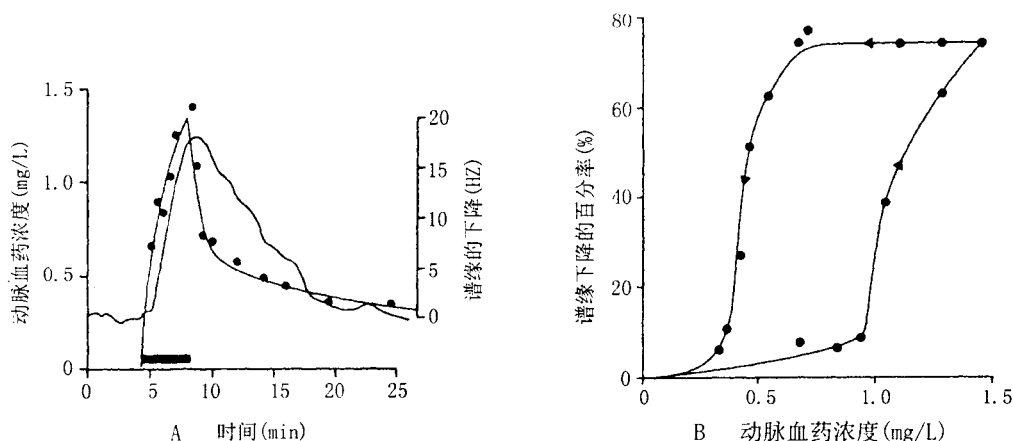


图 1-6 阿芬太尼静脉输注后药效与浓度间存在的滞后效应

A. 一名受试者输注阿芬太尼 1.5 mg/ml, 5 min (实心横条), 输注后频谱边缘减少与动脉血药浓度的时间过程 B. 频谱边缘减少百分率对动脉血药浓度作图, 呈现逆时针滞后

当然还有其他的因素也会引起药效滞后现象, 如生成的活性代谢产物需要一段时间才能达到足够的浓度等, 在此不再一一讨论。

二、决定血药浓度的药动学参数

药代动力学是应用数学模型来描述药物在体内的经时变化历程, 根据给药途径、剂量和时间等函数关系, 预测体内不同部位的药物浓度。

常用的药动学参数有: 吸收速率常数(k_a), 表示药物在使用部位吸收入体循环的速度; 吸收分数(F), 即生物利用度, 表示药物进入体循环的药量比例; 以吸收速度和吸收程度表示; 表观分布容积(V), 表示药物在体内分布广窄程度, 当静脉注射时, 由剂量除以血药浓度(D/C)得出; 消除速率常数(k), 表示药物在体内代谢、排泄的速度; 生物半衰期($t_{1/2}$), 是药物在体内消除一半所需要的时间; 清除率(CL), 单位时间内药物被从中消除的体液的容积, 表示从血液或血浆中消除药物的速度或效率, 并不表示被清除的药量, 可由 $V_d \cdot k$ 或 $V_d \cdot \beta$ 计算。单位时间所清除的药量等于清除率与血药浓度的乘积。

血药浓度由上述各主要药动学参数决定, 凡影响药动学参数时, 也必将影响血药浓度, 主要药代动力学参数变化时血药浓度也呈现改变趋势。

三、影响血药浓度的因素

影响血药浓度的因素很多, 总结起来主要来自于药物和机体两大方面。可分为药剂、生理、病理、遗传、环境和时间节律等因素。

1. 药剂 来自药剂方面的因素主要是生物利用度, 影响生物利用度的因素如下: ①吸收前药物在胃肠内的降解, 如胃内 pH 低, 青霉素 G、甲氧西林、红霉素等可被胃酸分解; 地高辛可被肠内细菌分解; ②吸收后药物在肠壁和肝脏的首过代谢(first-pass metabolism), 如氟西泮、炔雌醇、特布他林等具有明显的肠壁首过代谢效应, β 阻滞剂(普萘洛尔)、抗抑郁药(丙米嗪、