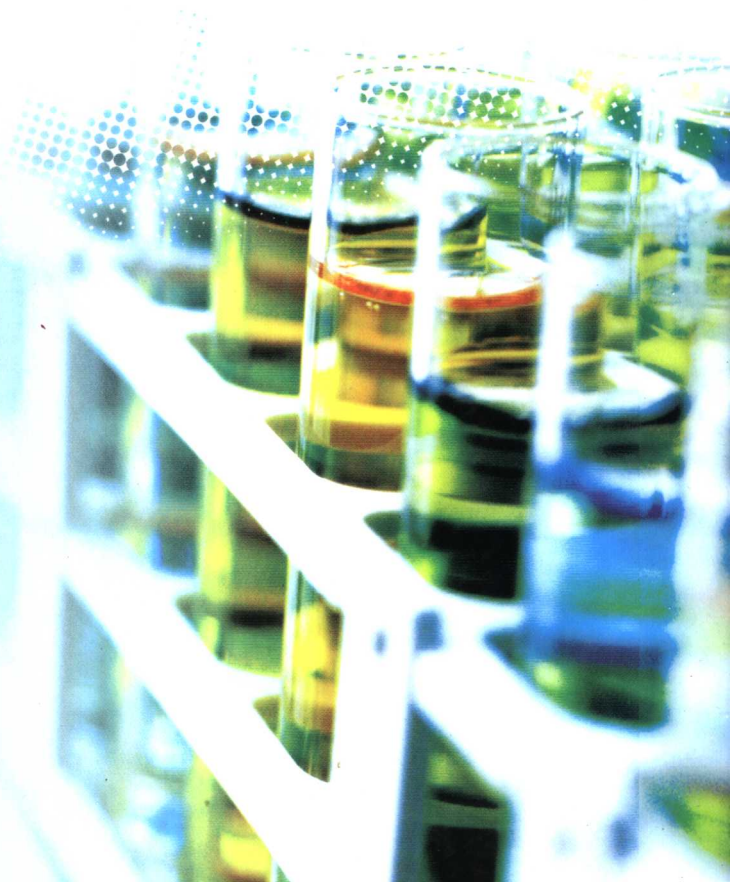
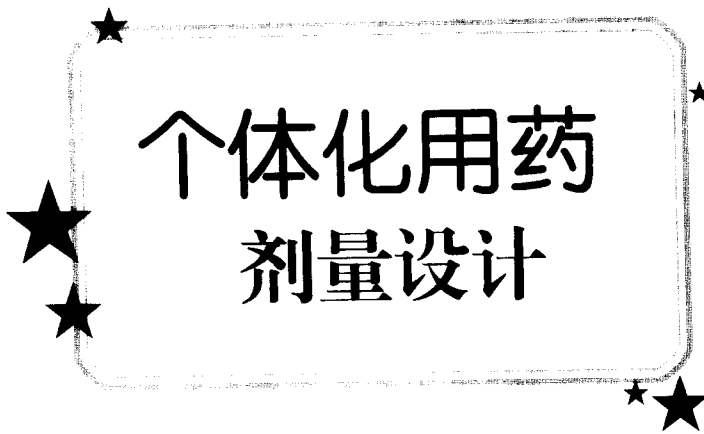


个体化 用药剂量设计

[编著] 黄守坚 黎明涛 陈汝筑

人民卫生出版社



A decorative rectangular border with rounded corners, featuring several black stars of varying sizes at the corners and along the sides.

个体化用药 剂量设计

黄守坚 黎明涛 陈汝筑 编著

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

个体化用药剂量设计/黄守坚等编著. —北京:人民卫生出版社, 2004. 4

ISBN 7-117-05989-3

I. 个… II. 黄… III. 药物-剂量-基本知识
IV. R969.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 013462 号

个体化用药剂量设计

编 著: 黄守坚 黎明涛 陈汝筑

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E-mail: pmph@pmph.com

印 刷: 北京市安泰印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 9.75

字 数: 239 千字

版 次: 2004 年 4 月第 1 版 2004 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-05989-3/R·5990

定 价: 22.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

前言

临床用药讲究辨证施治。正确用药不但要在正确诊断疾病的基础上使用有针对性的药物,而且还要制定合理的方案,明确给药剂量、给药时间间隔(简称给药间隔)和疗程。在近代药理学发展以前,给药方案无一例外地仅根据医生的临床用药经验。在治疗疾病过程中,通过对药效的观察,经历了无数次找错求正(trial and error),最后通过总结发现药物的最小有效量、最小中毒量和给药间隔,药物只有超过最小有效量才能起效,但超过最小中毒量将会引起毒性反应,需要按给药间隔给药才能维持药物的作用。例如在医疗实践中发现肌内注射吗啡 10mg 有明确镇痛作用,但肌内注射超过 20mg 则可引起呼吸抑制,氨茶碱每 6 小时口服 0.1g 可维持其抗支气管哮喘的疗效等。这些极其宝贵的用药经验一直沿用至今。

然而,这些根据临床经验确定的治疗方案缺乏足够的理论依据,而且尚有大量有待解决的问题,如怎样理解药物的给药途径和给药间隔合理性等等。有为数不少仅依靠临床观察制定的给药方案仅针对人群中的大多数,对药物反应的个体差异使给药方案难以保证对每一个人都同样安全有效。例如对于特异质病人,治疗剂量的吗啡也可引起严重的呼吸抑制;相反,在已产生耐受性的病人,高剂量的吗啡也不能导致呼吸衰竭。某些药物的药效学评价标准难以定量,例如,仅根据临床表现无法预计苯妥英用量能否预防下一次癫痫发作;也不能以不可逆毒性作

为药效指标来评价药物剂量是否合适。对未知的新药,制定治疗方案则需要大量的临床观察。因此有必要依据现代药理学理论,更有效率地指导用药剂量的设计。

利用自然科学进展而发展起来的现代药理学已弄清大多数药物的作用靶点,并且明确了在作用靶点附近的药物浓度和药理效应之间有量效关系。尽管在作用靶点附近的药物浓度难以定量,但其与血药浓度有明显的相关性,血药浓度和效应之间的关系远较药物剂量密切,从而证明了只要控制血药浓度在一定的范围,即可以消除大于 60% 的药物作用个体差异。

血药浓度是一个随时间改变的动态变化过程,血药浓度高低与药物的吸收、分布和消除有关。从 20 世纪 70 年代以来发展起来的药动学理论,通过对药物吸收、分布和消除的参数定量,可用来描述血药浓度随时间改变的函数规律,从而使根据病人的具体药动学参数设计个体化用药方案变成可能,可以提高用药的安全性和有效性,大大地减少用药的盲目性,并且为设计新药的给药方案提供理论依据。

本书分为两篇。第一篇论述有关按药动学原理设计个体化用药的基本理论,尽量避免复杂的数学运算,用函数概念和图,结合典型例子,直观说明血药浓度变化规律;根据药物的特性,论述如何利用药动学参数设计个体化的负荷剂量和维持剂量,满足临床用药要求;重点介绍根据病人的表观分布容积确定负荷剂量,根据病人的肌酐清除率调整维持量,根据半衰期调整给药间隔等。本书附有例题,用以加深对药动学概念的理解。根据估计血药浓度进行个体化用药具有通用性广和无需专用仪器等优点。对于安全范围窄的药物和在体内按非线性动力学消除的药物,则介绍用血药浓度实测值和药效学指标进一步优化给药方案。第二篇介绍代表药的给药方案设计,用来说明个体化用药的实际临床应用。其范围覆盖了抗微生物药、作用于神经系统和心脏的药

物、抗支气管哮喘药、抗恶性肿瘤药和免疫抑制药。用实例说明根据药动学特性估计血药浓度设计个体化用药方案,对临床给药方案的药动学依据作理论性解释,解答临床常遇到的药动学问题,应该怎样按病人的消除器官功能和影响药物分布因素进行剂量调整,论述结合血药浓度的测定结果调整和优化给药方案。书后的附录收集有 300 余种药物的药动学参数、常需要进行血药浓度监测的重要药物的治疗窗和在终末期肾衰竭病人的部分药物的药动学参数,供读者查阅和使用参考。本书理论性强、密切结合临床实际、生动具体。不但对于提高医疗质量、用药水平有普遍的意义,而且对于优化新药最佳给药方案的设计有指导性意义,对于理解临床沿用的给药方案也有裨益。本书适合于临床医生、药学工作者和医学生学习和使用。

本书主要引用外国人的资料,鉴于国人和外国人在人种、遗传基因、社会和生活习惯上的差异,都可能导致对药物反应的差异,其设计原则虽是通用的,但其具体药物剂量和给药方案的数据仅供临床参考。

本书的主要参考书有: AHFS Drug information, 2003; Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, 10th ed, 2001; Bertram G and Katzung, Basic & Clinical pharmacology, 8th ed, 2001; Melmon and Morrelli's Clinical pharmacology, 4th ed, 2000。有兴趣的读者可进一步阅读。

本书作者均曾从事临床工作多年,现在中山大学药理学教研室从事药理学教学和科研第一线工作。在本书编写过程中,得到了广东省科技厅的课题资助(项目编号 2003B30603),在我校领导的热情指导和帮助下,使本书能依时完成。在成书过程中,我校《新医学》杂志的黄焕莉编审对本书的格式和名词的标准化作了详细的指导和校对,本研究室的徐东老师、吴楚坤技师和王锦群技师在资料收集方面做了大量的工作,就此表示

谢意。

限于我们的能力和水平,在本书中难免有缺点和错误,恳请读者给予批评和指正。

黄守坚 黎明涛 陈汝筑

2003 年 12 月

目 录

第一篇 药动学基本理论和给药方案的制定

第一章 简介	3
第二章 药动学原理	7
第1节 药动学基本理论	7
一、基本药动学参数	7
二、药动学的数学模型	19
第2节 给药途径与时量关系	39
一、静脉推注给药	40
二、静脉恒速灌注给药	41
三、血管外给药	45
第三章 给药方案设计和用药的个体化	50
第1节 给药方案设计	51
一、根据药效学指标设计和调整给药方案	51
二、根据血药浓度测定调整给药方案	53
三、根据药动学参数设计给药方案	55
第2节 用药的个体化	66
一、个体化给药方案设计	66
二、肾衰竭时药物剂量调整	74
三、血液透析时药物剂量调整	80

四、肝脏疾病时用药个体化	86
五、心功能不全时用药个体化	95
六、血浆蛋白改变对药物作用影响	96
第四章 年龄和用药	102
第1节 小儿用药	102
一、小儿药动学特点	102
二、小儿药效学特点	105
三、哺乳妇女用药	105
四、小儿药物剂量计算	106
第2节 老人用药	110
一、老人药动学改变	110
二、老人用药的剂量计算公式	112
三、老人用药的原则	112
四、部分药物在老人使用要点	112
第二篇 代表药的个体化用药	
第五章 抗微生物药	119
第1节 β -内酰胺类	121
第2节 氨基糖苷类	127
阿米卡星	129
第3节 大环内酯类	135
第4节 抗真菌药	137
两性霉素 B	137
第六章 心血管系统用药	142
第1节 强心苷	142
地高辛	142
第2节 抗心律失常药	150

利多卡因·····	150
奎尼丁·····	154
普鲁卡因胺·····	158
第七章 中枢神经系统用药·····	164
第1节 抗癫痫药·····	164
苯妥英·····	164
卡马西平·····	170
苯巴比妥·····	173
扑米酮·····	176
乙琥胺·····	178
左乙拉西坦·····	180
第2节 抗躁狂情感稳定药·····	182
锂盐·····	182
第八章 抗恶性肿瘤药和免疫抑制药·····	185
第1节 抗恶性肿瘤药·····	185
甲氨蝶呤·····	185
卡培他滨·····	191
卡铂·····	195
其它抗恶性肿瘤药·····	198
第2节 免疫抑制药·····	200
环孢素·····	200
第九章 其它药·····	205
第1节 抗支气管哮喘药·····	205
茶碱·····	205
第2节 抗风湿药·····	210
水杨酸·····	210

附录.....	213
一、专有名词和缩写词.....	213
二、药动学资料.....	218
附表 1-1 抗微生物药的药动学参数	225
附表 1-2 抗寄生虫药的药动学参数	231
附表 1-3 抗恶性肿瘤药的药动学参数 (包括免疫抑制药)	232
附表 1-4 作用于中枢神经系统药物的药动学 参数	237
附表 1-5 作用于循环系统药物的药动学参数	248
附表 1-6 解热镇痛药和抗组胺药的药动学参数	257
附表 1-7 激素类药物的药动学参数	261
附表 1-8 其它药的药动学参数	264
附表 2 部分药物的有效血药浓度和中毒血药 浓度	269
附表 3 常用药物在终末期肾衰竭患者的药动学 参数	277

第一篇

药动学基本理论

和

给药方案的制定



第一章 简介

正确用药不但包括在正确诊断疾病的基础上有针对性地使用药物,而且包括合理的给药方案。大多数给药方案需要有合适的初剂量,使给药后能迅速起效。由于药物进入体内后,药物的作用随着药物被消除、体内药量下降而减少,因此要选择合适的给药间隔给予一定剂量,以维持药物的疗效。最后还要在全面衡量在持续给药可能带来的药物的副作用和毒性的前提下,正确选择合适疗程。然而,在临床上,以上三个问题往往很难截然分开。例如,每次用药量较大,可相应延长给药间隔,在对病人带来方便的同时,也可能因为有较高的药物毒性发生率而难以执行。药物的药理作用常表现出明显的个体差异,相同剂量的药物在不同的个体可表现出无效、有效和毒性反应等截然不同的临床效果。引起效应强度的个体差异的原因很多,影响因素大致可区分为药动学原因和药效学原因。其中以药动学原因占大多数。性别、年龄、药物遗传学因素和药物间相互作用等等都可以产生药动学和药效学的改变而引起药物作用个体差异。药物作用个体差异可以表现为质的不同,如抗结核药异烟肼,在快乙酰化病人和慢乙酰化病人中的消除半衰期有很大的差异,常由于遗传学原因引起,通过基因探测可望能在用药前预知;但

更多的药物作用个体差异仅是量的差异,大部分可以通过依据病人药动学参数改变设计个体化用药来解决。

在近代药理学发展以前,给药方案无一例外地根据医生的临床用药经验。在治疗疾病中,通过对药效的观察,经历了无数次找错求正(trial and error),总结出药物要在多大的剂量下才能起效(有效量),超过哪个剂量将会引起毒性反应(中毒量),需要间隔多长的时间给药才能维持药物的作用。这些从药效学观察得到的治疗方案是临床经验的结晶,对合理用药有极大的指导意义。然而,它仅针对人群中的大多数,又缺乏理论基础,故尚存在大量有待解决的问题,如怎样去理解药物的给药途径和给药间隔合理性等等。近代药理学表明,在众多的引起药物效应的个体差异的因素中,以药物的吸收、分布和消除差异所引起的血药浓度不同最为重要,约占所有药物作用个体差异原因的60%以上。因此根据药物在病人的药动学参数制定个体化给药方案,控制血药浓度的范围将能有效地发挥药物的最大效能,提高有效率,减少不良反应的发生。

药物起效的首要条件是药物首先要接近药物特定的作用靶点,然后发生药物和靶点的相互作用,触发生理功能改变。药物作用靶点主要有药物受体、酶、离子通道和载体蛋白。能与药物作用靶点结合而发挥药理效应的药量仅占给药量的极小部分,药理效应的强度决定于药物与靶点结合量的多寡,药物与靶点和结合量与血药浓度平行,故血药浓度和药理效应的关系远比药物剂量更为密切。在相同血药浓度下个体差异也比药物剂量要小得多。鉴于血药浓度的高低由药物吸收、分布和消除过程决定,是随时间改变的动态变化过程。研究其基本规律的药理学分支称之为药动学(pharmacokinetics)。药动学以药物吸收、分布和消除的特征性参数,通过特定的数学模型描述血药浓度和剂量之间的动态变化规律。此规律指导药物剂量个体化,设计给药方案,使血药浓度维持在最小有效浓度和最小中毒浓度

(治疗窗)之间,从而达到起效而减轻毒性作用的目的。根据病人的药动学参数设计给药方案具有普遍临床意义,它不需要贵重的仪器,不但对血药浓度的监测有指导作用,而且对临床用药经验的总结和补充带来新的实用手段。尤其适用于安全范围窄、血药浓度个体差异明显、缺乏定量的药效学指标的药物。

药物在体内是一个动态变化过程。药物通过吸收从给药部位进入体循环,然后分布到各组织,最后部分药物经生物转化的化学过程灭活,部分药物及其代谢物最终经肾排泄。其中仅有极少部分药物进入作用靶点,与相应的受体相互作用,产生药理效应。其过程可用图 1-1 的描述来说明:

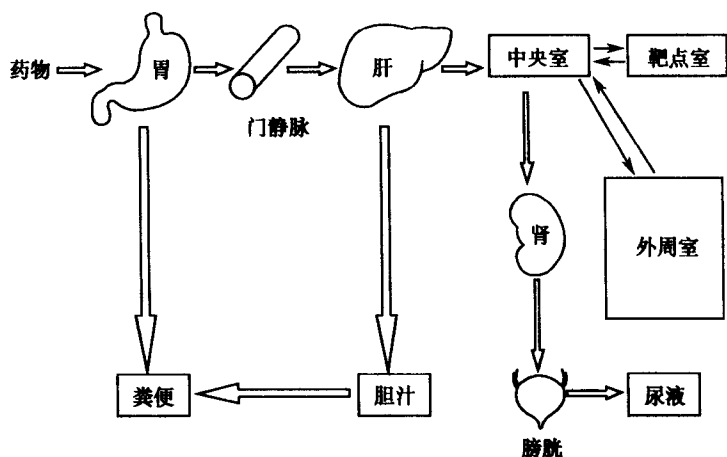


图 1-1 药物的体内过程

从消化道吸收的药物,通过门静脉进入肝脏,部分药物在肝经历首关效应而在进入体循环前被消除。进入体循环的药物首先分布在血流丰富的中央室器官,随后分布到外周室器官并进入分布的动态平衡。体内药物可通过肾以原形排泄,药物也可通过肝脏代谢变成药物代谢产物。部分药物通过分泌进入胆汁,和未被消化道吸收的药物一道出现在粪便中,仅有少量药物和靶点发生相互作用

从给药部位吸收的药物仅有部分能进入体循环,进入体循环的药量占总给药量的比例以及药物进入体循环的速度依药物制

剂的生物利用度(bioavailability)而定。血流量丰富的组织如脑和心脏,其组织中的药物浓度能迅速与血药浓度达到动态平衡。这部分能容纳药物的容积称为中央室。其它器官血流量不如脑和心脏丰富,组织中药浓度的改变常落后于血药浓度,但其容纳的药量则可以远大于中央室,称为外周室;大部分药物的作用靶点处于外周室,但也有少数作用于脑和心脏的药物的靶点处于中央室。从表观来看,药物吸收后,先进入中央室,然后分布到外周室。药物作用靶点在中央室的药物如硫喷妥可迅速起效,随药物分布到外周室而作用中止,不必依赖药物在体内消除;而作用靶点在外周室的药物作用终止,则有赖于药物在体内被肝灭活或从肾排泄。药物在体内作用终止,既可以是物理过程,如通过肾排泄原形药物,也可以是化学过程,如发生在肝脏的生物转化。药物生物转化物(又称代谢物)的药理作用可以消失(灭活),也可以从无活性药物变成有活性的药物(激活)。也有部分药物从胆汁排泄进入肠腔,可被重吸收入血而形成肝肠循环。由此可见,药物体内过程是一个复杂的、动态的、随时间变化的过程。其函数变化规律随微量药物测定技术的进步而逐渐被了解,可用于设计给药方案,达到充分发挥药物疗效和减少毒性反应的目的。

本书首先描述药物体内过程的基本规律,重点介绍描述药物吸收的参数(口服生物利用度)、药物分布的参数(表观分布容积)和药物消除参数(清除率);然后介绍描述血药浓度随时间改变的数学模型,不同给药途径对血药浓度的影响;再介绍如何利用这些规律去设计合理的给药方案,如何根据药物特性和临床要求进行给药方案的调整,在消除器官功能下降时如何调整剂量,小儿用药和老人用药的剂量调整依据。文内引用的例题均为成功解决临床问题的典范,读者可以从中提高合理用药能力,加深对常用给药方案的理解,并且可以回答很多的相关临床实际问题,如为什么地高辛维持量要每日1次,为什么吗啡肌肉注射要比口服更有效,为什么苯妥英常需要监测血药浓度等。