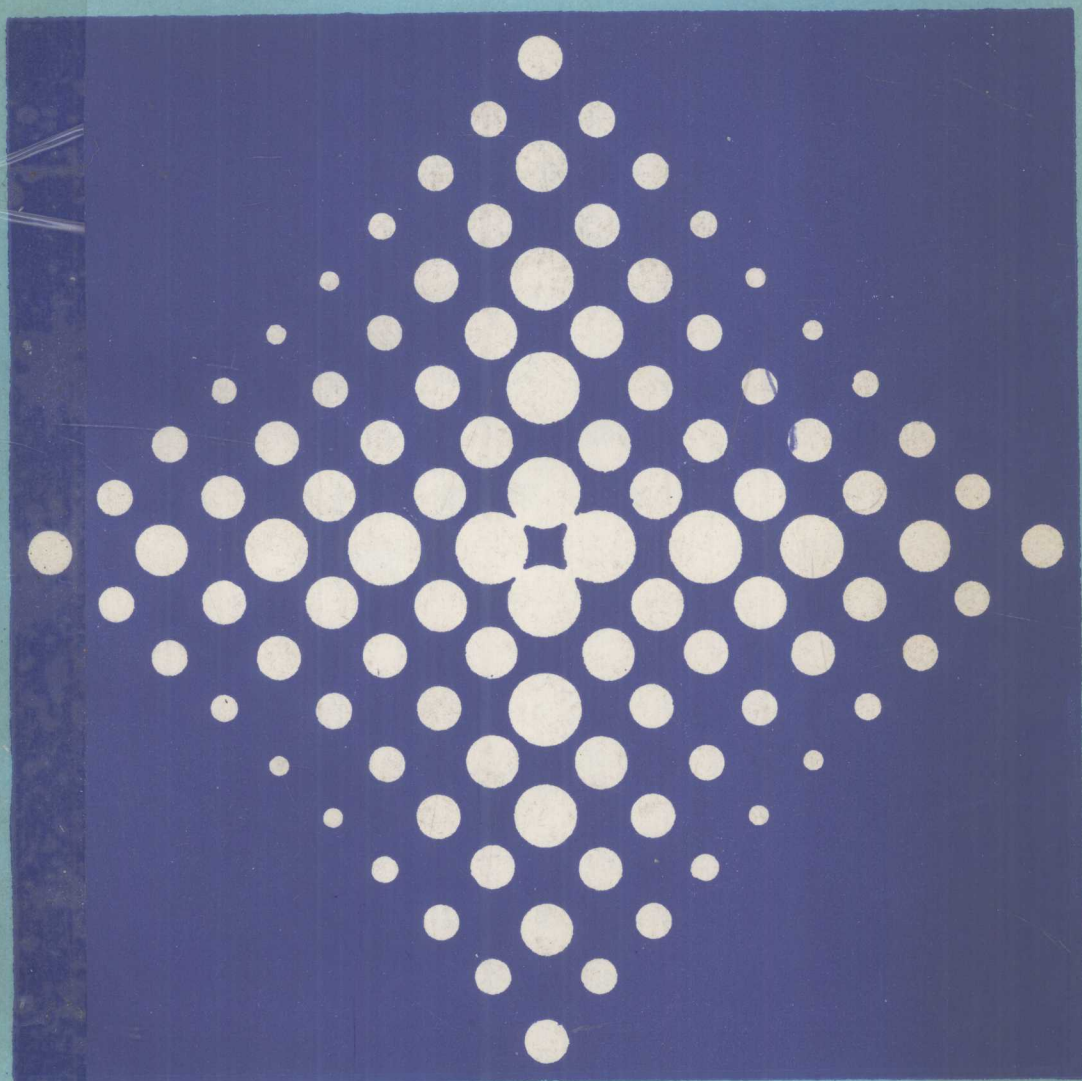


老年人药物治疗学

K.A.康拉德 R.布雷斯勒 著 雷集瑞 陈再智 曾育生 编译



广东科技出版社

老年人药物治疗学

〔美〕 K. A. 康拉德

R. 布雷斯勒

编译 雷集瑞 陈再智 曾育生

主审 潘启超 赵香兰

译校 (以姓氏笔划为序)

王仁元 朱高章 李宝铿

邱向南 陈再智 赵馥

胡肇椿 姚荣尹 徐政新

梁永康 梁华滚 曾育生

雷集瑞

DRUG THERAPY FOR THE ELDERLY

Edited by

KENNETH A. CONRAD, M.D.

RUBIN BRESSLER, M.D.

The C.V. Mosby Company

1982

广东科技出版社

老年人药物治疗学

K·A康拉德 R·布雷斯勒 著
雷集瑞 陈再智 曾育生 编译

*

广东科技出版社出版发行
广州军区政治部印刷所印刷

787×1092毫米 16开本 18.5印张 360,000字

1986年12月第1版 1986年12月第1次印刷

印数1—8,000册

统一书号14182·224 定价 3.20 元

序 言

老龄问题是当今世界性的社会问题，也是直接关系到我国社会经济发展的战略问题，近年来已引起各方人士、专家学者的关注。

老年学是从近代科学领域中划分出来的新学科，它的研究目标是延长人类寿命。随着社会生产力的发展，科学技术的进步，生活水平的提高，人类平均寿命有了明显的增加。我国解放前男女平均寿命是35岁，1985年为68.92岁。我国老年人口近年来也在迅速增加，1953年全国60岁以上者约四千万，占总人口的7%，1980年为八千万，占总人口的8%，有些较大的城市已超过10%。随着人类寿命的不断延长，老年人口不断增加，将给社会、经济和医疗卫生保健事业带来许多新的课题。

老年人大多数患有多种疾病，同时服用多种药物，由于老年人的机体衰老变化，对药物的反应与青年人不同，老年时期药物代谢动力学和药效学反应性发生了改变，药物的毒副作用、相互作用也比青年人增加。因此，对于老年病人，在药物治疗方面加强合理安全用药以及正确认识药源性疾病是比较突出的问题，这也是国内外医药界很重视的问题。鉴于目前国内还没有一部专门论述老年用药的专著，所以我们翻译了K. A. Conrad和R. Bressler主编的《Drug Therapy For The Elderly》。该书内容较新颖、实用，可供医药工作者、教学人员、老年保健工作者以及老年人学习参考。

在翻译过程中，基本上忠于原著，但有些内容作了适当的删节，文中插图只选用了一部分，药物的化学结构未列。全书分三部共十八章，由于译者较多，水平所限，不免有错误之处，请读者批评指正。

此书主要由广州空军后勤部卫生处主持编印，在印刷、发行过程中，并得到空军广州医院及蒋长万主任和广州军区政治部印刷所等的大力支持和协助，特此一并致谢。

雷集瑞 曾育生

一九八五年三月

前 言

老年人在世界人口中所占的比例正逐渐增加，而且他们常患一种或多种慢性疾病，治疗时往往需要多种药物。由于老年病人对药物的廓清率和保持机体内环境稳定的机制减弱，因此，常可出现更加明显和持续时间较长的药物效应；另外药物引起的不良反应和药物间的相互作用也经常发生，而且老年病人所表现出对药物治疗的危险性在任何时候都可能比医生所期待的疗效要大。

写这本书的目的是为了阐明年龄和疾病对药物吸收、分布、消除和效应的影响。我们希望通过了解这方面的知识，将使医生们会更加审慎地用药，并在改善治疗效果的同时，尽量减少药物的不良反应和相互作用。

K. A. 康拉德

R. 布雷斯勒

陈再智 译

雷集瑞 校

目 录

第一篇 药物处置的基本概念.....	(1)
第一章 药物代谢动力学的基本原理.....	(3)
第二篇 衰老对药物治疗学的影响.....	(30)
第二章 药物处置.....	(33)
第三章 药物的不良反应.....	(62)
第四章 药物治疗的顺从性.....	(81)
第三篇 老年病人疾病的治疗途径.....	(85)
第五章 营养疗法.....	(87)
第六章 心血管疾病的治疗	(101)
第七章 高血压的治疗	(117)
第八章 抗凝药物	(128)
第九章 胃肠道疾病的治疗	(139)
第十章 呼吸道功能障碍的治疗	(171)
第十一章 镇痛和抗炎药物	(182)
第十二章 麻醉性止痛药特殊的考虑	(211)
第十三章 抗焦虑药和催眠药	(217)
第十四章 精神抑制药	(229)
第十五章 抗抑郁药	(244)
第十六章 帕金森氏病的治疗	(262)
第十七章 抗惊厥治疗	(269)
第十八章 激素和内分泌类药物	(280)

第一篇

药物处置的基本概念

第一章 药物代谢动力学的基本原理

最近10年应用药物代谢动力学原理评价和改善药物治疗的报道不断增加。适当的实验设计以及用药代动力学的原理分析数据，可以获得大量的药物处置的知识及了解许多影响药物处置的因素。试图定量地评价老年人药物的处置就是一个很好的例子。关于老年人药物代谢动力学诸问题将在下一章讨论。本章的目的是讨论药物代谢动力学的几个基本概念，为后面的介绍打下基础。本篇尽量减少数学处理的讨论，有关药物代谢动力学临床应用的进一步阐述，读者可参考有关评述及较新进展。

一、生物模型的概念

为了将研究的一个或几个不同的过程而处理各种生物系统的科学家，必须在某些方面与真实系统的复杂性作斗争。无论他检查个别细胞或组织或整体动物时都存在着复杂性。当试图描述药物在整体动物的处置时，我们面临着这样一个问题，在这样一个复杂的生物系统中，怎样才能精确地定量药物处置过程呢？解决该问题的成功途径，是作出许多假设以大大简化真实的系统，根据这些假设，人们建立了一个认为是该真实系统的类似物的“生物模型”，虽然其结构很简单。

一个有用的生物模型最少必须具备两个特点：第一，为了分析数据，它必须是简单的；第二，它必须反映该真实系统的行为。一个理论生物模型的佳品在于它的简单化，这样便能够比较容易地采用数学方法分析药物处置这个有趣的过程。由于这种简化，人们能够导出可解释实验数据的明确的数学关系式。但是如果该模型由于提出它时所做的假设太简单，那么它就不能恰当地反映或解释所得的实验数据。最终检验模型的实用性，是上述的第二个特点，即该模型如何完善地反映实验数据和该模型能在何种程度上预见了真实生物系统的行为，因此，最恰当模型应该是能解释真实系统的实验数据和行为的最简单的模型。

用于药物代谢动力学研究的一种成功的方法，就是把机体看作由一系列相互联系称之为“室”的部位组成的。这些室是不涉及体内任何特殊器官或组织的抽象的概念，它们代表了在药物处置方面有类似处置方式的机体各个部位。例如得到血液高度灌注的组织如肾脏、肝脏和脑，可把它们认为是一个“室”，因为这些组织的药物分布是相似的。就室数目而论，一个模型的复杂性取决于药物的分布特性、生物体液（如血液）取样的频度和时间、可取到的不同体液的数目。后两种因素会严格地限制了模型的复杂性。理论上，人们可描述一个有任何数目的室的模型，但实际上，很少需要超过二个或三个室系统的；确实，也很少要这样做。在药物代谢动力学中最常碰到的模型可见图1—1。图1—1所列的每种模型，均有对应的流体动力学模拟物和相应于该模型的药物浓

度—时间曲线的外形。假设这些模型为静脉注射给药，药物仅从一个室（中室）流失，而其他的室则直接依附于中室（也称这种模型为乳突模型）。静脉注射给药后，常通过对血浆药物浓度—时间曲线数据的统计分析，确定适当的模型。从这些分析结果，人们能够预见其他“组织”室的药物浓度。这些生物模型的应用问题，将在下面举例讨论。

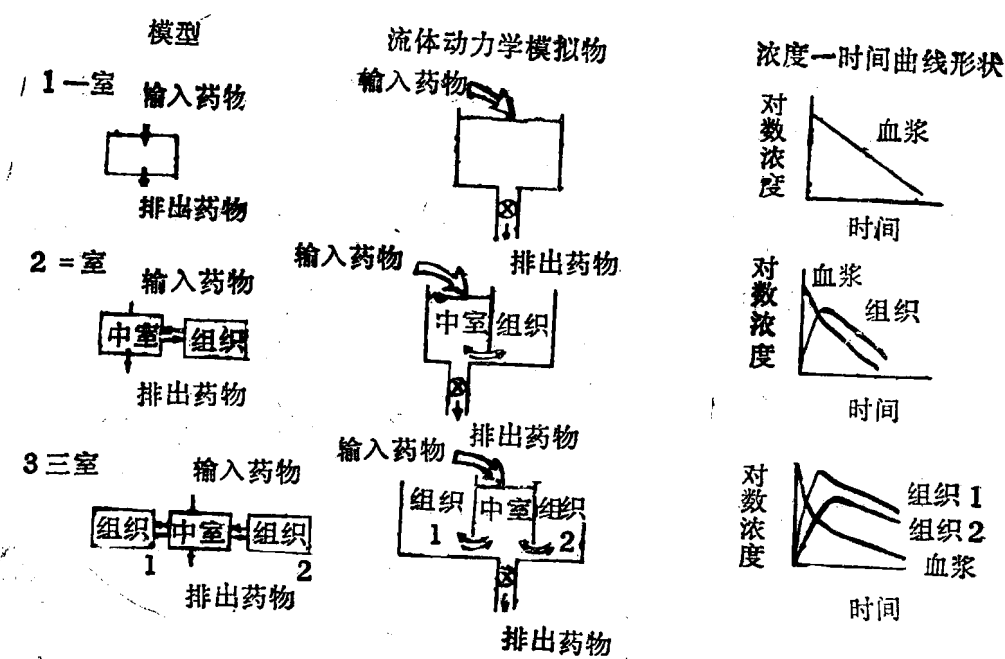


图 1—1 三种逐渐复杂的房室生物模型的例子及其相对应的流体动力学模拟物和药物浓度—时间曲线形状。这些模型在药物代谢动力学中常常用以描述药物处置。

二、血管（静脉内）给药

研究药物处置最准确的方法，是通过静脉注射给药，使药物直接进入血流中。静脉注射这种给药途径，能保证所注射的整个药量进入机体。此后，连续的采集血标本和测定每一个血标本的原形药物浓度，以浓度对时间作图，常可得如图 1—2 的示意图。图中曲线的斜率表示药物从体内消失或减少的速率，并且这种衰减的速率随时间而减小（此种过程称为指数衰减）。其结果是在任一时间里，药物从体内消除的速率与该时间内药物的浓度成正比。药物消除的速率（ dC/dt ）可由方程式 1 求得。在方程式 1 中，

$$\text{消除速率} = \frac{dC}{dt} = -K \cdot C \tag{1}$$

C 代表体内药物浓度，t 代表时间，负号表示药物从机体不断失去或消除，K 代表比例常数。

方程式 1 符合一级动力学过程的特点。可简单认为消除速率直接取决于药物的浓度。比例常数 K 称为一级动力学消除速率常数（单位为 $1/\text{时间}$ 或 时间^{-1} ）。因为我们对药物浓度和时间的关系比消除速率和浓度之间的关系更感兴趣，所以将方程式 1 积分，以获得更有用的式子。方程式 1 的积分式是：

$$C = C^0 \cdot e^{-K \cdot t} \quad 2$$

式中 e 是自然对数的底， C^0 是在时间等于零时体内药物的初浓度。注意，图 1—2 中的曲线称为单项指数曲线，因为它是由方程式 2 中的浓度 C 和时间之间的关系求得的，体内药物的浓度将按方程式 2 呈指数衰减。

因为难于分析如图 1—2 所示的数据，故常将这些数据按浓度与时间之间取得直线关系的方法作图。通过取方程式 2 的对数可达到这种目的。取对数后得如下关系式：

$$\log C = \log C^0 - \frac{K \cdot t}{2.3} \quad 3$$

根据方程式 3 的数据，可得到一个以浓度的对数（ $\log C$ 值）作为时间的函数所作的图，或者较常在半对数坐标图纸上绘制浓度对于时间的关系图。最好选用后一种方法，因为它较简便且可减少计算误差。虽然半对数坐标图纸不能查到将一个数转变为相应对数的数值，但在对数尺上能查到。方程式 3 为直线方程的通式（即 $Y = b + m \cdot X$ ，而 $b =$ 截距， $m =$ 斜率）。由浓度 C 对时间所作的半对数图，会得到一条有截距 C^0 和斜率等于 $-K/2.3$ 的直线。图 1—2 的数据按直线方程（方程式 3）在半对数坐标纸上再作图，可得图 1—3。消除速率常数 K 可由 2.3 乘斜率的积求得。这一直线上的任何两点，均能满足这些计算。然而，有一种较简单的求 K 值的方法，它引入一个重要的药代动力学参数，即消除半衰期（ $T_{1/2}$ ），消除半衰期系指血浆药物浓度下降一半所需的时间。关于消除半衰期的定义问题，在后面的药物分布和吸收部分再作讨论。一级动力学过程表明， $T_{1/2}$ 和 K 呈反比关系。

$$T_{1/2} = \frac{0.693}{K} \quad 4$$

$T_{1/2}$ 的数值可从图 1—3 所标明的数据求得。通过测定血浆氯氮环酮头孢霉素浓度从 20 微克/毫升下降到 10 微克/毫升所需的时间来计算 $T_{1/2}$ 。垂直线指出氯氮环酮头孢霉

血清氯氮环酮头孢霉素浓度（微克/毫升）

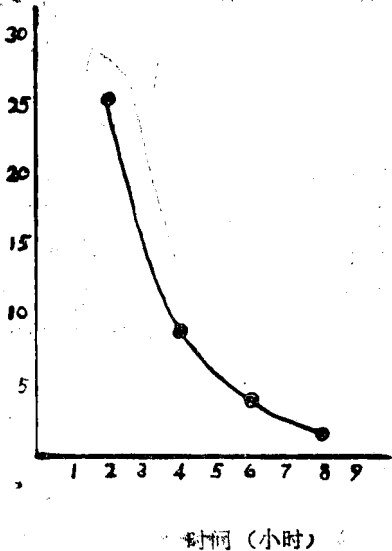


图 1—2 10个正常人静脉注射 1 克剂量的氯氮环酮头孢霉素（cefazodone）后，平均血清药物浓度随时间而改变。这些数据在正规的（笛卡儿坐标）图纸上作图。曲线的形状表明药物呈指数衰减。

素的 $T_{1/2}$ 大约为1.5小时（即3.9—2.4小时）。纵坐标上任何其他适当成对的两点（如10到5或5到2.5）均可用以确定 $T_{1/2}$ 。如果 $T_{1/2}$ 已知，则 K 可由方程式4求得（ $K = 0.693/1.5 \text{ 小时} = 0.46 \text{ 小时}^{-1}$ ）。为了评价 K 和 $T_{1/2}$ 的意义，了解图1—1中关于一室模型的流体动力学模型，可得到启发。图中连接于主槽的出水管有一定横截面的直径，该出水管横截面直径的大小与 K 值成正比，直径越大， K 值越大，越迅速将体内药物排出。若 K 大，则 $T_{1/2}$ 小，药物在体内停留的时间就短。 $T_{1/2}$ 是一个非常有用的参数，某一具体药物在某一个病人身上其 $T_{1/2}$ 都是特有的。表1—1列出在健康成人中几个常用药物的平均 $T_{1/2}$ 。

表 1—1 一些常用药物在健康成人中的平均消除半衰期

药 物	$T_{1/2}$ (小时)
安 定	48
洋地黄毒甙	150
地 高 辛	36
庆 大 霉 素	2
利 多 卡 因	2
苯 巴 比 妥	90

方程式4还表明一级动力学过程药物消除的另一个重要方面，即 $T_{1/2}$ 与剂量无关。因此，举例来说，如果人们给予不同剂量的氯氮环酮头孢霉素，就会得到一系列如图1—3所示的平行线。这种现象常称为线性或非依赖剂量的药代动力学。幸好，大多数药物（也有值得注意的例外）是以一级动力学过程消除的。这类药物的处置情况可以预料，尽管给药剂量改变，但 $T_{1/2}$ 仍保持不变，而血浆药物浓度则成比例地变化。

图1—2和图1—3所表明的氯氮环酮头孢霉素的数据与图1—1中一室模型相一致。该模型假定，一旦药物进入血流，药物就立即分布到全身，因为药物分布得非常迅速，以至难于测出。为了能够测出药物这种分布过程，就需要提出多室模型。在一室模型中，把动力学和药物浓度均匀性（concentrational homogeneity）两者区分开来

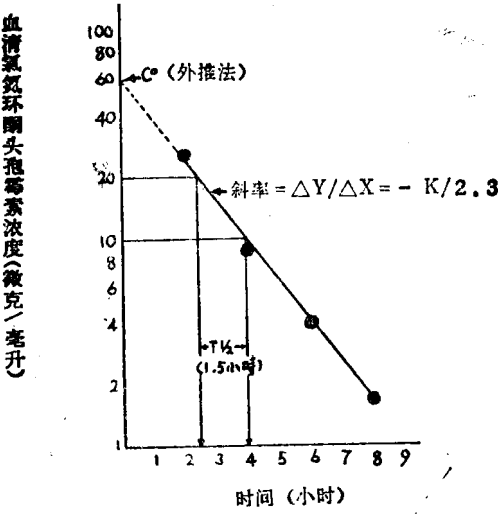


图 1—8 静脉注射氯氮环酮头孢霉素后平均血清药物浓度随时间而改变。本图用图1—2相同的数据作出的半对数图。直线的斜率是 $-K/2.3$ （ K = 一级消除速率常数），将直线延长与 Y 轴相交，得截距等于 C_0 （外推法）。垂直线指出用于测定消除半衰期的数值（ $T_{1/2}$ 为1.5小时）。

是重要的。虽然在这种模型中，身体所有部位都组成单独一个室，但是，药物的浓度，如在肝脏和血液中的浓度可能就很不同，尽管其浓度均按同样的总 $T_{1/2}$ 而下降。因此，机体某些不同部位的药物代谢动力学是同质的；而另一些部位可能就不相同。

如果给某人静脉注射相同剂量的几种不同的药物，那么，血浆药物浓度就会很不相同，阐明这种不同的理由可用一种称为表观分布容积（ V_d ）的药物代谢动力学参数来解释。一个药物分布在全身，其表观分布容积的大小，取决于机体一定的生理特性和药物分子一定的特性，例如油—水分配系数、分子大小、各种pH体液中药物离子化程度、药物与机体组织或器官的亲合力、血浆蛋白质浓度和血流量。由于上述特性在不同的药物中会有不同，所以其表观分布容积和由此引起的血浆药物浓度也不同。表观分布容积主要有两方面的作用，第一，它是血浆药物浓度与体内药量之间的一个比例常数（即：血浆浓度 $\cdot V_d$ = 体内药量）。只要分布是瞬时的（如一室模型），那么，给药后的任何时间里，上述的关系式均可成立。图1—3所示的氯氮环酮头孢霉素的数据，显然与瞬时分布的假设相符合。因此，可用外推法把直线延长至Y轴，而得到时间为0时的初始血浆药物浓度的估计值（即 C^0 或外推的 C^0 ），虽然以后，我们要复验这个假设，但 V_d 值可由 $V_d = X^0/C^0$ 这个关系式求得，而 X^0 为静脉注射的剂量（1000毫克）。由于用外推法求得 C^0 约为60微克/毫升，故 V_d 约为16.7升。由于该 V_d 值是用外推 C^0 值求得，故把它相应地称为外推的 V_d 值（ $V_d \cdot x_{trp}$ ）。要认识到表观分布容积是血浆或血液的容积作为药物浓度的参考范围而下定义的。这一点可以做到，因为血液是一种易于接触到的体液。不同的体液或组织的分布容积，会有完全不同的数值和意义。

表观分布容积（ V_d ）的第二个主要作用是，可作为药物分布到血管外部位程度的指标。如果某药物的 V_d 大，则反映了药物广泛地分布到血液以外的组织中去。相反，若药物的 V_d 小，常表明药物分布到血液以外的部位不广泛。例如广泛与血浆蛋白结合的药物，其 V_d 常常小，且血浆药物浓度比较高（如华法令）。一方面，广泛分布到脂肪组织的药物，其 V_d 大，且血浆药物浓度较低（如硫喷妥）。当然，认识到 V_d 只是一个表观容积，它未必代表一个真实的生理的或解剖的空间是重要的。例如地高辛在正常成人中的 V_d 大约是70升（10升/公斤），显然这不是一个真实的空间，而是反映了地高辛在机体某些部位（如骨骼肌）比血液有较大的数量。另一方面，氨基甙类抗生素，其 V_d 值约0.24升/公斤，根据他们已知的分布特性，表明这些抗生素的 V_d 值与细胞外液的容积基本一致。

至此，有必要复查在讨论分布容积中所作假设的正确性。曾假设静脉注射给药后，药物即时分布。如果情况确实如此，那么可按一室模型处理，它与图1—3所示的氯氮环酮头孢霉素血浆浓度—时间曲线的数据相符。但是，很明显，这样的简单化与许多药物的实际分布行为不符（即分布不是即时的），结果，我们常常不得不借助于第二个较为复杂的模型，即二室模型（图1—1）来恰当地描述血浆药物浓度—时间曲线的外形，在此种情况下，静脉注射一个剂量之后，描述血浆药物浓度时间过程的方程式是二项指数方程式，通常写为：

$$C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

5

式中A和B是两个系数，其数值可以从Y轴上求得，而 α 、 β 分别为一级速率常数。

欲了解药物的处置问题，可参看图 1—1 中二室模型的描述，图中表明，静脉注射给药后，整个药物的剂量直接进入具有一定容积 V_c 的中室中。至于身体那些部位可以组成中室，要由药物的性质来决定，但通常只有由那些血液供应丰富的部位（如肝、肾和脑）构成中央室。在时间为零时，血浆药物浓度为 V_c 。给药后药物开始分布到机体其他部位，这些部位在模型中以组织（或外周）室来代表，在这个分布时相中血浆药物浓度相对迅速地下降，最后达到分布平衡，当分布处于平衡状态时，中室和组织室的药物浓度平行下降。如前所述，这种情况是一种动力学过程，而不是浓度的均匀性问题。在分布平衡以后或在分布后相的时间里，血浆和组织的药物浓度可在半对数坐标纸上描绘成一条直线，之所以在半对数格纸上能描绘成直线，是由于指数（ e^{-kt} ）所致，而与血浆药物浓度的高低无关，故此时血浆药物浓度只能由指数（ e^{-kt} ）来表达。

实际的氯氮环酮头孢霉素血浆浓度的数据已重绘成图 1—4，该图包括了在给药后

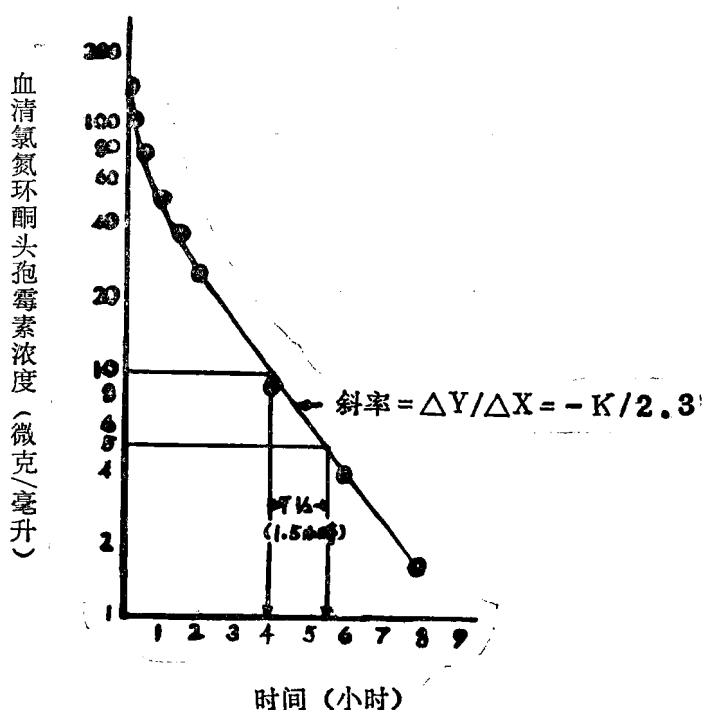


图 1—4 静脉注射氯氮环酮头孢霉素后，血清中药物平均浓度随时间而改变。本图为采用图 1—3 的数据再作图，其数据为给药后立即测定的。本图数据表明，药物的分布并不是立刻进行，而是与二室模型相符。 $T_{1/2}$ 的值（1.5 小时）则与图 1—3 所求得的数值相同。

立刻测定所有点的数据（图 1—3 只有给药 2 小时后所测定的各点的数据）。当把全部数据作图时，图 1—4 中的线表明分布不是即时的，故描述该药处置的较正确的模型是二室模型。如把图 1—3 与图 1—4 作比较时，可得出一个结论，即如果给药后（即在 2 小时内）采集血液标本的次数不密，那么，尚可用一室这个不够准确的生物模型。其 $T_{1/2}$ 只能从直线上（在分布后相中）的数据准确地测出，其 $T_{1/2}$ 在数字上与图 1—3 所求得的（即 1.5 小时）相等。描述该直线的一级速率常数常常称做 β ，而不称为 K ，虽然 β 和 K 的数值相等，但意义不同。

在分析如图 1—4 的数据时，若按外推法把直线延伸到 Y 轴上（像图 1—3 那样）求 $V_d \cdot x_{trp}$ ，则常会造成误差。用这种方法求出的容积大约为 16.7 升，当然没有实用价值。只有当分布是立刻的（即一室模型），16.7 升这个数值才会是正确的和有用的，但是， $V_d \cdot x_{trp}$ 不会起到分布容积第一种有用的作用，即是说，它与血浆浓度和体内药量无关。为避免出现这个问题，必须采用另外的称为 $V_d \cdot \beta$ 或 $V_d \cdot \text{area}$ 的分布容积术语，这是一个正确的和有用的容积术语，该术语与用于表述药物处置所需要的模型无关，以 $(AUC)_{\infty}$ 来代表血浆药物浓度—时间曲线下的总面积（即时间从 0 时开始至无穷大），这个面积可用梯形法或用输有这些数据的计算机以及使用方程式 5 中的参数（即 $[AUC]_{\infty} = A/\alpha + B/\beta$ ）来求得，这个面积代表了方程式 5 所描述的血浆浓度—时间曲线方程的积分。如果氯氮环酮头孢霉素的分布容积按照方程式 6 重新计算的话（此处 $X_{iv}^0 = 1000$ 毫克， $\beta = 0.46$ 小时⁻¹，和 $[AUC]_{\infty}$ 可测得是 197 毫克/升·小时），就可求得 $V_d \cdot \beta$ 为 11.0 升。此值大大的小于 $V_d \cdot x_{trp}$ 值 16.7 升。 $V_d \cdot x_{trp}$ 或 $V_d \cdot \beta$ 测得的

$$V_d \cdot \beta = \frac{X_{iv}^0}{(AUC)_{\infty} \cdot \beta} \quad 6$$

容积所造成的误差，将取决于药物分布容积数值的大小。如果分布极微，则该药物的处置近似于一室模型，此时 $V_d \cdot x_{trp}$ 和 $V_d \cdot \beta$ 的值几无差异。另一方面，如果分布相当大，那么求得的 $V_d \cdot x_{trp}$ 和 $V_d \cdot \beta$ 的值相差就大，其中 $V_d \cdot x_{trp}$ 的值将大大超过 $V_d \cdot \beta$ 的值。但是，在使用 $V_d \cdot \beta$ 这个分布容积术语时，有一个限制，即它只能在分布后相的时间里，才与血浆药物浓度和体内药量有关。因为这个缘故，当处在分布相时， $V_d \cdot \beta$ 这个容积术语，无实用价值。

除了从血浆药物浓度—时间曲线的数据得到资料外，分析尿排泄药物的数据，也可进一步提供有关药物处置的知识。药物消除的途径能用检测尿中原形药物和代谢物的方法来确定。从尿中测得的数据也可定量地求得 $T_{1/2}$ 。测定 $T_{1/2}$ 的一种方法称为排泄速率法，通过收集给药后各个时间间隔的全尿，检测每份尿所排泄的原形药物的数量，就能计算出排泄速率（如通常以毫克/小时表示），然后在半对数坐标纸上以排泄速率作为时间的函数作图，可得一直线，从这根直线上可求出 $T_{1/2}$ 。图 1—5 以氯氮环酮头孢霉素为例，说明了这种测定方法。静注氯氮环酮头孢霉素后，尿最大排泄原形药物量约为静注剂量的 80%。尿排泄总原药量是收集 6 个 $T_{1/2}$ 时间（接近 9 小时）的总尿量之后测得的。以 6 个 $T_{1/2}$ 作为限定集尿时间这一点很重要，因为如果 $T_{1/2}$ 是 24 小时，那么集尿

时间应为6天，这样才能准确地估算出尿最大排泄原形药物的分数。

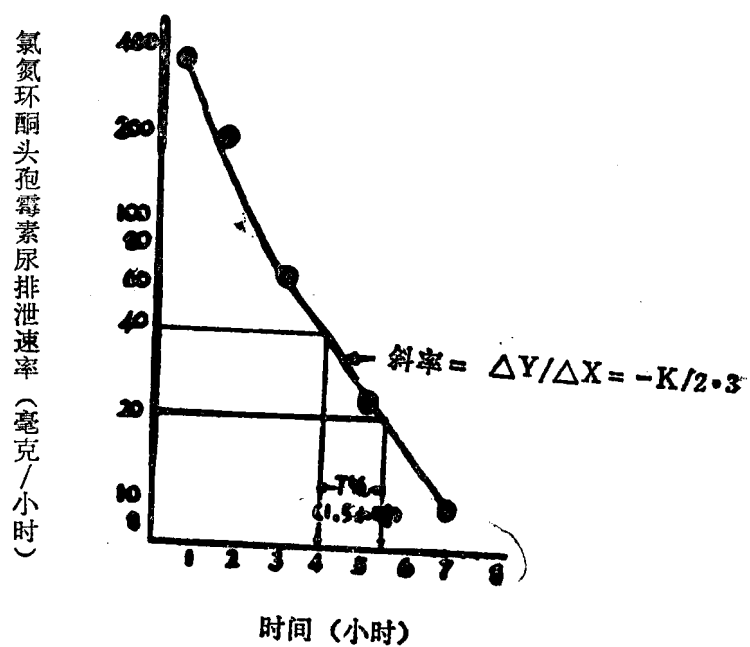


图 1—5 10例正常男人静注 1 克氯氮环酮头 孢 霉 素 后，该药平均尿排泄速率随时间而改变。其数值在半对数坐标纸上作图。图中表明T1/2值（1.5小时）的求法。

使用一种方法，来表示消除过程（如肾排泄或肝脏代谢）的效能是有用的。在一级动力学过程中，消除速率不适用于此目的，因为当血浆药物浓度降低时，消除速率随时间推移而不断改变。而使用清除比率K，可能是有用的（只要消除速率和药物浓度是有直接相关）。但是，其数值取决于发生药物消除的房室之容积。相反，参数廓清率则只取决于消除过程的效能，任一消除过程某一化合物的廓清率，就是指该化合物每单位时间从中完全移除或廓清的室的容积，廓清率以流量为单位（如毫升/分）。肾的廓清率已被生理学家用以表示尿排泄的能力，在评价排泄机制中（即肾小球滤过，肾小管主动分泌、或主动重吸收），肾廓清率是一个有用的参数。廓清率的概念可用于任何消除的器官（如肝的廓清率或肺的廓清率）。此外，还可测定总体的廓清率（TBC），总体廓清率是药物从机体消除的各个廓清率的总和。总体廓清率特别重要，因为它决定静脉滴注或多剂量给药后药物的浓度。静脉注射某一剂量后，总体廓清率可由下式求得：

$$TBC = \frac{IV \text{ 剂量}}{(AUC)_{\infty}} \tag{7}$$

只要药物的处置符合一级动力学过程，那么这个TBC的估算值就与所应用的模型无关。使用上述氯氮环酮头孢霉素的数据，可算出该药的TBC是5.076升/小时（即：1000

毫克/197毫克/升·小时)或85毫升/分。由于氯氮环酮头孢霉素剂量的80%是不变的经肾脏排泄,故肾的廓清率等于 0.8×85 毫升/分或68毫升/分。TBC和肾廓清率之间的差数代表非肾的廓清率。可用数学方法证明TBC等于 β 和 $V_d \cdot \beta$ 的乘积。

药物的器官廓清率,常可通过把廓清率的数值与流到该器官的血流量作比较,分成限制性或非限制性廓清率两种。当药物转运通过器官时药物损失的分数称为提出率(ER),ER的值可从0(药物不被清除)到1(药物完全被清除)之间变化,ER值越大,药物清除就越多。可以证明,药物的廓清率取决于器官血流量和ER。此外,ER是器官血流量的函数和被称为内在廓清率的参数。一个消除器官的内在廓清率代表了该器官在不受任何血流限制情况下消除药物的最大能力。对于一种其内在廓清率低(和ER小)且其廓清率数值小于器官血流的药物来说,其廓清率与血流量无关,而仅取决于内在廓清率。这样的一些化合物为有限制性廓清率或限制性消除作用的药物,如经肾小球滤过或由肝脏缓慢清除的药物(如苯妥英和华法令)。另一类极端的药物是他们的内在廓清率高(和ER大),且其廓清率数值比器官血流量大。这样的化合物其廓清率只由器官血流量来控制,而与内在廓清率无关,这些药物称为非限制性廓清或非限制性消除作用的药物,如通过肾脏主动分泌或由肝脏快速清除的药物(如心得安和其他一些 β 肾上腺素能阻断药)。

上面所讨论的有关廓清率的概念,表明了考查药物处置和改变药物处置的因素中,廓清率概念是一个特别有效的手段。关于这些问题,将在后面详述。

三、血管外途径给药

大多数药物都是口服或经其他非血管途径(如肌肉注射(IM)或直肠)给药的。这些给药途径,药物要进入到体循环,都要预先经过药物溶解、和转运过一个或多个生物膜的步骤。采用血管外途径给一剂药之后,如肌肉注射氯氮环酮头孢霉素,其血浆药物浓度—时间曲线的外形如图1—6所示。由于药物溶解和吸收的结果,血浆药物浓度最初升高,至给药后的一定时间(T_{max}),血浆药物浓度可达最高(C_{max}),此后,在吸收后相血浆药物浓度由于药物消除而下降。如果与吸收有关的吸收速率常数(K_a)大于消除速率常数(K 或 β)(情况常常是这样),那么,可从图1—6所示的半对数作图中求出 $T_{1/2}$,这里计算 $T_{1/2}$ 的方法与讨论静脉注射给药的方法一样,并只应用吸收后相那些点。肌注氯氮环酮头孢霉素后,其 $T_{1/2}$ 为1.7小时,与静注时所测得的数据(1.5小时,见图1—3和图1—4)相近。通常不注意血管外途径给药后的分布相,因为分布常受吸收过程“掩盖”(但地高辛是一个明显的例外)。

许多因素均可影响血浆药物浓度—时间曲线的形状,这些因素包括吸收和消除速率常数、分布容积以及药物吸收进入体循环的分数(F)。药物吸收进入体循环的分数常称为生物利用度。生物利用度和吸收速率常数对一假设的某药物血浆药物浓度—时间曲线的影响,可见图1—7。在每一种情况中 $T_{1/2}$ 和 V_d 均保持恒定。图1—7中的曲线1和2表明处于吸收完全的状态($F=1.0$ 或100%的生物利用度),但在曲线2中,其吸收速率较慢,由于吸收速率较慢,达到最大的血浆药物浓度的时间较长,并且其最