



普通高等教育“十一五”国家级规划教材

全国高等学校药学类规划教材

临床药动学

主编 蒋学华



高等教育出版社
Higher Education Press



普通高等教育“十一五”国家级规划教材
全国高等学校药学类规划教材

临床药动学

主 编 蒋学华
编 委 (以姓氏拼音为序)
丁劲松 韩国柱 黄 氏
蒋新国 蒋学华 梁茂植
娄建石 曾 苏 肇丽梅



高等教育出版社
Higher Education Press

内容简介:

本教材是普通高等教育“十一五”国家级规划教材之一。

本教材以临床药理学基本理论、基本知识 with 基本技能为重点,系统地介绍了临床药理学的基本内容,注重阐述临床药理学与药物研究及药物应用的关系,并适当介绍了临床药理学研究方法、主要成就和学科发展前沿。本教材共分十章,内容包括概述、给药方案设计的药理学基础、药物代谢与转运及其临床意义、治疗药物监测、特殊人群的药理学、疾病状态下的药理学、药物体内过程的相互作用、群体药理学、新药的临床药理学研究、临床药理学实验室建设与管理。

本教材在编写过程中,注重临床药理学知识的系统介绍和学科发展成就的展示,同时也强调了临床药理学的应用性学科特点,因此,除了适用于药理学类与医学类专业学生学习临床药理学知识外,也可供药物研究和药物应用的专业人士参考。

图书在版编目(CIP)数据

临床药理学 / 蒋学华主编. —北京: 高等教育出版社, 2007.8
普通高等教育“十一五”国家级规划教材
ISBN 978-7-04-021970-8

I. 临… II. 蒋… III. 药物代谢动力学 - 高等学校 - 教材 IV. R969.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 089763 号

策划编辑 席雁 责任编辑 孙葵葵 封面设计 于文燕 责任绘图 朱静
版式设计 王莹 责任校对 胡晓琪 责任印制 陈伟光

出版发行	高等教育出版社	购书热线	010-58581118
社址	北京市西城区德外大街4号	免费咨询	800-810-0598
邮政编码	100011	网址	http://www.hep.edu.cn
总机	010-58581000		http://www.hep.com.cn
经销	蓝色畅想图书发行有限公司	网上订购	http://www.landrace.com
印刷	北京奥鑫印刷厂		http://www.landrace.com.cn
		畅想教育	http://www.widedu.com
开本	787×1092 1/16	版次	2007年8月第1版
印张	22.75	印次	2007年8月第1次印刷
字数	580 000	定价	33.00元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究

物料号 21970-00

全国高等学校药理学类规划教材

药理学概论	主编 叶德泳
生药学	主编 蔡少青
药理学	主编 李元建
药剂学	主编 张志荣(普通高等教育“十一五”国家级规划教材)
药物分析	主编 曾 苏(普通高等教育“十一五”国家级规划教材)
天然药物化学	主编 吴继洲(普通高等教育“十一五”国家级规划教材)
生物药剂学与药物动力学	主编 蒋新国
临床药理学	主编 蒋学华(普通高等教育“十一五”国家级规划教材)
药物设计学(第二版)	主编 仇缀百(普通高等教育“十一五”国家级规划教材)
临床药物治疗学	主编 胡晋红
药事管理学	主编 刘红宁(普通高等教育“十一五”国家级规划教材)
药理学统计学	主编 罗 旭 毕开顺(普通高等教育“十一五”国家级规划教材)
药理学经济学	主编 胡善联

其他药理学类规划教材

药物化学(第二版)	仇文升 李安良(北京市精品教材)
大学化学基础	曹凤歧(普通高等教育“十五”国家级规划教材)
药理学实用仪器分析	陈玉英(普通高等教育“十五”国家级规划教材)
药物化学	华维一(普通高等教育“十五”国家级规划教材)
生物技术药理学	吴梧桐(普通高等教育“十五”国家级规划教材)

前 言

临床药动学是研究药物在人体内的动态变化规律,并应用于临床给药方案制定与药物临床评价的应用性技术学科。

临床药动学通过对药物在人体内的动态变化规律的定量描述,对药物浓度与药物效应关系的揭示,对疾病对药动学过程影响规律的研究以及合并用药对药动学过程影响规律的研究等,不仅为药物的临床评价提供了理论依据,成为药物研究开发中不可缺少的重要研究内容,也为临床给药方案的制定提供了理论依据。而高质量药物与科学的临床给药方案对提高临床药物治疗水平具有重要的意义。因此,临床药动学学科的产生与药学学科发展密切相关,临床药动学知识已成为当今药学和医学类专门人才必备知识与技能中不可或缺的重要内容。

本教材为药学类与医学类学生学习并应用临床药动学知识提供帮助,为构建高水平药学与医学类专业人才打下基础。本教材系统地向学生展示了临床药动学的基本内容,以临床药动学基本理论、基本知识与基本技能为重点,注重阐述临床药动学与药物研究及药物应用的关系,并适当介绍了临床药动学的研究方法、主要成就和学科发展前沿。在内容组织上注重理论知识学习与应用能力培养、科研课题设计能力培养、严谨学风培养和创新思维培养。本教材也为关注药物研究与药物应用的专业人员了解临床药动学知识提供帮助。

本教材共分十章。第一章介绍临床药动学的基本概念、基本内容、学科发展历程及本学科与药物研究和药物应用的联系;第二章介绍药物治疗方案的基本内容及其与药动学的关系,临床药物治疗中药动学应用的基本原则与基本内容;第三章从药物代谢与转运对药物体内过程影响的角度出发,介绍药物代谢、转运与临床药物应用的关系;第四章介绍治疗药物监测的意义、适用范围及常监测药物的监测方法;第五章介绍儿童、老年人、妊娠与哺乳期妇女等特殊人群的生理特殊性对药物体内过程的影响及药物应用的注意事项;第六章介绍肝功能、肾功能与心功能异常等疾病状态对药物体内过程的影响及药物应用的注意事项;第七章介绍药物体内过程各环节中,药物相互作用的一般规律,强调了药物体内过程相互作用对临床用药有效性与安全性的影响;第八章介绍群体药动学的基本概念、基本方法及其在临床药动学研究中的应用;第九章介绍新药临床药动学研究的基本内容和基本要求;第十章介绍临床药动学实验室建设的意义、基本要求与实验室质量管理的一般方法。

在教材编写过程中,我们力求知识的系统性、实用性和新颖性。每章末提供了英文阅读短文,为学生熟悉基本专业英语提供帮助。书末的推荐阅读材料和相关网站供学生课外进一步学习。全书附中英文索引,便于学生查阅。

参加本教材编写的人员均在临床药动学领域中具有丰富的教学和科研经验,教材内容也在一定程度上展示了他们的教学经验和研究成果。参加各章编写的人员为:第一章蒋学华(四川大学),第二章娄建石(天津医科大学),第三章周权与曾苏(浙江大学),第四章肇丽梅(中国医科大学),第五章黄民与关溯(中山大学),第六章蒋学华(四川大学)与许小红(成都医学院),第七章蒋新国与张奇志(复旦大学),第八章韩国柱(大连医科大学),第九章丁劲松(中南大学)和第十章梁茂植与余勤(四川大学)。

虽然我们尽力追求完美,但限于个人水平与临床药动学学科的快速发展,难免有疏漏、错误

和不当之处,恳请广大师生和同行批评指正。

本教材的编写得到高等教育出版社和各有关院校的大力支持和帮助,特别是栾钢社长和席雁策划编辑对编写提出了有益的建议,本教材编写委员会秘书王凌博士在组织联络与书稿整理中付出了辛勤的劳动,在此一并致谢。

蒋学华

四川大学华西药学院

2007年2月

目 录

第一章 概述	1	一、多剂量给药方案制定的药动学基础	47
第一节 临床药动学的基本概念	1	二、等剂量等间隔给药方案	48
第二节 临床药动学的任务与研究内容	2	三、间歇给药方法	50
一、临床药动学的主要任务	2	四、负荷量与维持量给药方法	50
二、临床药动学的主要研究内容	3	五、非等剂量和非等间隔给药	51
第三节 临床药动学学科的发展	10	第六节 个体化给药方案	52
一、药动学基本概念与基本理论的形成	10	一、多点法	52
二、药动学飞速发展,临床药动学产生	11	二、重复一点法	53
三、临床药动学学科体系的不断完善	11	三、稳态一点法	54
四、我国临床药动学的发展	12	四、一点法	54
第四节 临床药动学与药学工作	13	五、贝叶斯法	54
Reading	14	第七节 时辰药理学与给药方案制定	55
参考文献	16	一、按照药物效应时辰节律制定给药方案	56
第二章 给药方案设计的药动学基础	17	二、按照药物体内过程的时辰节律制定给药方案	57
第一节 血药浓度与药物效应	17	三、按照药物毒性时辰节律制定给药方案	58
一、血药浓度与药物效应的关系	17	Reading	60
二、血药浓度与药物效应关系的模型	19	参考文献	61
三、影响血药浓度与药物效应的因素	20	第三章 药物代谢与转运及其临床意义	62
第二节 药动学的基本概念	24	第一节 药物代谢与药动学	62
一、药-时曲线	24	一、代谢酶与代谢途径	63
二、隔室概念与隔室模型	24	二、代谢失活与药动学	68
三、速率类型	25	三、活性代谢物与药动学	68
四、药动学参数	26	四、药物代谢导致转运改变	69
五、非线性药动学	28	五、肝肠循环中的药物代谢	70
第三节 药物治疗方案和给药方案	31	第二节 药物代谢的影响因素	70
一、药物治疗方案	32	一、机体因素	70
二、给药方案	38	二、生活习惯	72
第四节 恒速给药方案	43	三、与药物有关因素	73
一、恒速静脉滴注	44	第三节 药物代谢酶多态性及其临床意义	75
二、快速+慢速静脉滴注	45		
三、静脉注射+静脉滴注	46		
四、间歇静脉滴注	47		
第五节 多剂量给药方案	47		

一、药物代谢酶多态性与药物不良 反应	76	五、治疗药物监测结果的解释	112
二、药物代谢酶的基因剂量效应	80	第三节 生物样本测定及质量控制	113
三、根据基因多态性决定临床用药 剂量时应考虑的因素	82	一、常用血药浓度测定方法及评价	114
四、药物代谢、受体基因多态性对 药物效应和毒性的综合影响	83	二、生物样本处理	116
五、药物代谢酶多态性与疾病易感性	85	三、治疗药物监测的质量控制	117
第四节 药物代谢与临床用药	85	第四节 抗菌药物双向个体化给药	118
一、药物代谢与同类药品的合理选用	85	一、双向个体化给药的有关参数	118
二、利用药物代谢知识避免药物不良 反应发生	86	二、时间依赖性抗菌药物	119
三、积极利用药物代谢知识增进疗效	88	三、浓度依赖性抗菌药物	119
四、积极利用药物代谢知识增进 治疗经济性	88	四、抗菌药物给药方案优化	120
第五节 转运体与药动学	90	第五节 临床常进行治疗药物监测 的药物	121
一、药物转运机制	90	一、氨基糖苷类抗生素	121
二、参与药物转运的转运体	91	二、万古霉素	123
三、转运体基因多态性对药物体内 过程的影响	94	三、地高辛	124
四、转运体多态性与药物代谢酶 多态性的联合影响	95	四、苯妥英钠	126
第六节 药物蛋白结合与药动学	96	五、苯巴比妥	128
一、药物蛋白结合动力学	96	六、卡马西平	129
二、药物蛋白结合对药物体内过程 的影响	97	七、丙戊酸钠	131
三、影响药物蛋白结合的因素	99	八、甲氨蝶呤	132
四、药物蛋白结合的临床意义	100	九、环孢素	134
五、药物蛋白结合的一般研究方法	102	十、他克莫司	136
Reading	103	Reading	138
参考文献	105	参考文献	139
第四章 治疗药物监测	106	第五章 特殊人群的药动学	141
第一节 治疗药物监测	106	第一节 儿童的药物体内过程特征	141
一、概述	106	一、儿童的生理特点	141
二、血药浓度与药物效应	107	二、儿童的药动学特点	143
三、治疗浓度范围	107	三、儿童的药效学特点	146
第二节 治疗药物监测的临床应用	109	四、儿童用药注意事项	148
一、治疗药物监测的指征	109	第二节 老年人的药物体内过程特征	151
二、常用药物的治疗浓度范围	110	一、老年人的生理特点	151
三、治疗药物监测的流程	111	二、老年人的药动学特点	152
四、生物样本的采集	112	三、老年人的药效学特点	155
		四、老年人用药注意事项	157
		第三节 妊娠与哺乳期妇女的药动学	159
		一、妊娠期与哺乳期妇女的生理 特点	159
		二、妊娠期药动学特点	163
		三、妊娠期药效学特点	165

四、妊娠期用药注意事项	167	三、与细胞色素 P450 酶系有关的药物 相互作用	227
五、妊娠期常用药物	169	第五节 药物排泄环节的相互作用	238
Reading	172	一、药物在肾小球滤过时的相互作用	239
参考文献	173	二、药物在肾小管重吸收时的相互 作用	239
第六章 疾病状态下的临床药动学	175	三、药物在肾小管分泌时的相互作用	241
第一节 肝功能异常患者的临床药动学	175	四、其他排泄途径的药物相互作用	242
一、肝在药物体内过程中的作用	175	Reading	242
二、肝的药动学	177	参考文献	243
三、肝疾病对药物体内过程的影响	180	第八章 群体药动学	244
四、肝疾病时的临床用药	186	第一节 群体药动学概述	244
第二节 肾功能异常患者的临床药动学	191	一、基本概念	244
一、肾疾病对药物体内过程的影响	192	二、群体药动学研究所要求资料的 搜集与整理	245
二、肌酐与肾功能评价	195	三、群体药动学参数估算的基本方法	246
三、肾疾病时的临床用药	199	四、群体药动学软件与应用简介	247
第三节 其他疾病状态下的临床药动学	202	第二节 NONMEM 法的基本原理 与特点	248
一、心力衰竭患者的临床药动学	202	一、NONMEM 法的基本原理	248
二、糖尿病患者的临床药动学	204	二、NONMEM 法的特点	248
三、肿瘤患者的临床药动学	208	三、NONMEM 法的局限性	249
四、消化系统疾病患者的临床药 动学	209	第三节 NONMEM 法估算群体 药动学参数	249
Reading	211	一、建立数学模型	249
参考文献	212	二、假设检验	250
第七章 药物体内过程的相互作用	213	三、扩展的最小二乘法	251
第一节 概述	213	四、NONMEM 法估算群体药动学 参数实例	251
第二节 药物吸收环节的相互作用	214	第四节 群体药动学在临床的应用	253
一、胃肠道 pH 的影响	214	一、优化个体化给药方案	253
二、螯合作用的影响	215	二、药物相互作用的定量研究	257
三、吸附作用的影响	217	三、群体药动学-药效学研究	258
四、胃肠运动的影响	217	四、群体生物利用度研究	261
五、削弱肠吸收功能	218	五、新药开发与临床评价	262
六、改变肠道菌群	218	Reading	262
七、转运体的影响	219	参考文献	263
八、食物的影响	221	第九章 新药的临床药动学研究	265
九、其他因素的影响	223	第一节 新药临床药动学研究的 目的 与内容	265
第三节 药物分布环节的相互作用	223		
一、竞争蛋白结合部位	223		
二、改变组织分布量	225		
第四节 药物代谢环节的相互作用	225		
一、细胞色素 P450 酶的诱导	226		
二、细胞色素 P450 酶的抑制	227		

一、新药临床药动力学研究的目的	265	二、方法的建立与实施	292
二、新药临床药动力学研究的内容	265	三、方法的验证及其要求	293
三、临床药动力学研究与临床合理 用药之间的关系	266	四、数据记录与报告	296
四、新药临床药动力学研究中志愿者 权益的保障	266	Reading	297
第二节 新药临床药动力学研究的 基本方法	267	参考文献	298
一、健康志愿者的临床药动力学研究	267	第十章 临床药动力学实验室建设与 管理	299
二、疾病对药物体内过程影响的研究	271	第一节 临床药动力学实验室的基本条件	299
三、新药在特殊人群体内的临床 药动力学研究	272	一、临床药动力学实验室的空间与布局	299
四、不同个体、种族的临床药动力学 研究	273	二、临床药动力学实验室的基础设施 与条件	300
五、临床药动力学与药效学的相关性 研究	273	三、临床药动力学实验室的仪器设备 与管理	302
第三节 药物制剂的人体生物利用度 研究	273	第二节 临床药动力学实验室的质量管理	311
一、生物利用度的概念	273	一、人员梯队与组织构架	311
二、生物等效性与生物等效性评价 方法	274	二、工作流程	312
三、生物利用度的研究方法	275	三、质量管理体系与实施	314
四、影响生物利用度试验的因素	277	第三节 临床药动力学实验室的评估 与认可	319
五、生物利用度研究的基本要求	277	一、临床药动力学实验室认可的意义	320
六、生物等效性统计分析方法	280	二、临床药动力学实验室认可的国际和 国内参考标准	322
七、生物利用度研究示例	282	三、临床药动力学实验室认可的申请 与验收	332
八、生物利用度研究的新课题与进展	290	Reading	334
第四节 临床药动力学试验的分析检测 方法	291	参考文献	336
一、生物样品分析方法的基本概念	292	推荐阅读材料和相关网站	338
		索引	339

第一章 概 述

1. 掌握临床药动学的概念。
2. 熟悉临床药动学的基本任务与研究内容。
3. 了解临床药动学在药学学科中的作用。

第一节 临床药动学的基本概念

临床药动学(clinical pharmacokinetics)是研究药物在人体内的动态变化规律,并应用于临床给药方案制定和药物临床评价的应用性技术学科。

从字面上理解,临床药动学是药动学在临床上的应用,或临床实践中涉及的药动学问题。在英语词典中“clinical”被解释为“at the hospital bedside”。在中文的词典中,“临床”被解释为“医学上医生给病人诊断和治疗”。由于临床药动学工作涉及人,尤其是涉及人的疾病治疗,因而,临床药动学在研究方法上,既有技术问题,也有伦理问题;在研究内容上,将面对不同的药物、不同的病人、不同的疾病、不同的治疗方案。临床药动学的学科特点主要体现在“临床”上,其科学诱惑力就在于有太多的科学问题,并且这些科学问题的解决需要特殊的技术和方法,其学科价值既表现在对生命现象规律的揭示所具有的科学意义,也表现在对患者疾病治疗所具有的重要社会意义。

临床药动学通过对药物在人体内的吸收(absorption)、分布(distribution)、代谢(metabolism)和排泄(elimination)过程的动态变化规律进行定量描述,对药物浓度与药物效应关系的揭示,对疾病对药动学过程的影响规律的研究,对合并用药对药动学过程的影响规律的研究等,不仅为新药的临床评价提供了理论依据,成为新药研究开发中不可缺少的重要研究内容,也为临床给药方案的制定提供了理论依据。而高质量的药物与科学的临床给药方案将在提高治愈率、缩短治疗时间、减少或消除不良反应发生率、降低死亡率、减少药物浪费等方面发挥积极的作用,并达到提高临床药物治疗水平的目的。

药学工作的核心问题是保障临床用药的有效性、安全性,而药物在人体内的动态变化可以导致药物在不同时间、不同部位的存在形式与存在量不同,这种不同与药物效应具有密切的关系。因此,以药物在人体,尤其是患者体内的动态变化规律研究为己任的临床药动学就成为药学学科的重要组成部分。并且,由于所有的临床前研究,包括在实验动物身上的研究结果,都只能在一定程度上预测药物在人体的情况,所以,临床药动学研究具有特殊的、不可替代的作用。

临床药动学是近40年来,在生物药剂学、药动学、临床药理学、分析化学等学科的基础上,为了适应新药研究开发的需要与临床用药的需要,由药动学(pharmacokinetics)与临床医学相结合迅速发展起来的一门新兴边缘学科。目前,临床药动学已被广泛应用于药学和医学的多个领域,成为医药工作者必须了解和掌握的重要知识,更是新兴学科——临床药学(clinical pharmacy)的核心课程之一。

临床药动学在基础领域的研究,主要是探索药物在人体体内动态变化规律、揭示药物体内过

程与药物效应间的关系、研究影响药物在人体体内过程的各种因素；在应用领域的研究，主要是合理的给药方案设计、药物制剂生物等效性评价与生物利用度研究、治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)等。临床药动学的产生与发展，不仅丰富了药学学科的基本理论，使其成为现代药学的重要组成部分，而且在新药的研究与开发、药品管理、提高药物治疗的安全性及有效性等方面也有着十分重要的意义。

由于个体差异、疾病过程中生理病理的变化、合并用药、年龄、性别、体重、种族、食物性质等因素都可能影响药物体内过程，因此，临床药动学在研究人体内药物的吸收、分布、代谢及排泄等动力学规律的基础上，重点讨论各种因素对药物在人体体内过程的影响规律，探讨在各种临床情况下合理给药方案的制定方法。

第二节 临床药动学的任务与研究内容

一、临床药动学的主要任务

临床药动学的基本任务是以科学的方法揭示药物在人体体内的动态变化规律，并把研究结果应用于对药物的认识与评价，应用于临床给药方案的制定。

药物研究的最终目的，是应用于预防、治疗、诊断人的疾病，有目的地调节人的生理功能。药理学学科的众多研究工作都服务于这一目标，临床药动学则通过完成上述的基本任务，为回答如下重要的问题提供科学依据：新药研究开发的对象是否能够作为药物应用于临床？药物应该以怎样的方法应用于临床？

临床药动学的主要任务可以从学科自身建设与完善的任务、新药研究开发的任务和药物治疗方案制定的任务三个方面进行理解。

(一) 学科自身建设与完善的任务

针对不同的研究对象与研究目的，临床药动学需要不断地完善学科体系，这是临床药动学应该完成的首要任务。

揭示不同药物在不同个体体内的动态变化规律，尤其是人体不同状态下的体内动态变化规律，需要有符合伦理要求的实验管理措施、特殊的实验方案设计与合理的实验结果解释方法。

随着中药现代化进程的加快、生物工程药物的不断产生、新型给药系统的不断研制，临床药动学面临着愈来愈多的特殊研究对象，要求临床药动学从研究思路、研究方法及对研究结果的解释等诸方面进行创新。

临床药动学参与新药研究开发最后阶段中，对所研究对象是否符合临床应用要求作出判断，并参与制定或调整临床给药方案。因此，临床药动学提供的研究结果将直接影响药物应用的有效性与安全性。不断更新研究方法、不断提高其科学性与合理性是完成学科使命的基本要求。

伴随着科学技术的整体发展与进步，尤其是相关学科发展的日新月异，临床药动学应该汲取其先进的研究思想与研究方法，结合学科自身特点，使学科建设不断地进步和完善。可以说，临床药动学所具有的科学诱惑力不仅源自拥有众多的科学研究内容与广泛的应用领域，也在于这一新兴学科在不断发展、不断完善中表现出的勃勃生机。

(二) 新药研究开发的任务

新药研究开发通常包括临床前研究与临床研究两个基本过程。临床药动学的研究是临床研究中的一部分，旨在阐明药物在人体内吸收、分布、代谢和排泄的动态变化规律。新药的临床药

动力学研究主要涉及健康志愿者临床药动力学研究、目标适应证患者的临床药动力学研究和特殊人群的临床药动力学研究等基本内容。新药的临床药动力学研究是全面认识人体与药物间相互作用不可或缺的重要组成部分。按照药品注册管理办法的规定,只有完成新药的临床药动力学研究,才能获得新药研究开发对象是否能够作为药品应用于临床的完整评价信息。

尽管在新药临床前研究中已经完成了研究开发对象在不同实验动物体内的药动力学研究,但在动物身上的研究结果是不能替代人体内研究的,因而,临床药动力学研究在新药研究开发中具有特殊的、不可替代的作用。临床药动力学将伴随着创新药物的研究开发而存在和发展。创新药物研究开发的途径很多,使临床药动力学研究的对象在不断地产生,并不断地向临床药动力学研究提出新的要求。近年来,人们已开始关注中药与天然药物、生物制品药物以及一些新型给药系统特殊的人体内药动力学过程。临床药动力学只有在研究思路与研究方法上有所突破,才能为这些药物的研究开发奠定基础。

(三) 药物治疗方案制定的任务

对于一个化学药物而言,从实验室开始,经药物的合成工艺、提取方法、理化性质及纯度、剂型选择、处方筛选、制备工艺、检验方法、质量指标、稳定性、药理、毒理、非临床药动力学研究等漫长的临床前研究工作后,将面临研究开发对象如何应用于人体、用多大的剂量、多长的用药间隔、如何针对不同的用药者制定不同的给药方案、如何判断联合用药方案是否合理等重要问题。而临床药动力学研究结果,将为临床合理用药方案的制定提供依据。

在药物的临床应用中,针对不同的患者、不同的疾病、不同的疾病程度、不同的并发症等,制定一个符合用药者状况的、合理的临床给药方案是异常困难的事情。不同学科专业的人员,依据自身的知识背景和临床实践经验,从不同角度去思考临床问题,提出自己解决问题的办法,而临床药学工作者,作为临床的专业技术人员之一,不仅承担着提供临床治疗所需药品的责任,还应在药物应用中发挥积极作用。为达到这一职业发展的要求,临床药动力学将提供给药方案制定方法、给药方案个体化方法以及用药过程中给药方案调整方法所需的药动力学知识与技能。

二、临床药动力学的主要研究内容

围绕上述的基本任务,临床药动力学在基础领域开展的研究,主要是探索生命现象及其与药物在人体体内动态变化规律的关系;在应用基础领域开展的研究,主要是揭示药物体内过程与药物效应间的关系、研究影响药物人体体内过程的各种因素等;在应用领域开展的研究,主要是新药的临床药动力学评价、给药方案设计与调整、药物制剂生物等效性评价与生物利用度研究、治疗药物监测等。

(一) 体内药物浓度与药物效应关系的研究

临床药动力学研究不同药物在不同个体体内的动态变化规律,其学科意义在于药物体内过程与药物效应间的关系。

研究已经证明,药物体内过程与药物效应之间密不可分,并且绝大多数药物的疗效与毒性都与药物在作用部位的浓度有关,浓度太高或者太低都将导致治疗的失败。通常,药物在作用部位不同时间的浓度水平,决定了药物效应产生的快慢、效应持续时间及药物效应强弱。受分析测定技术的限制,目前很难直接测定药物在作用部位的浓度变化,药物体内过程通常以血药浓度变化作为表征,这是由于作用部位的药物浓度总是与细胞外液的浓度相关,而后者又与血浆药物浓度相关。药物体内过程决定了不同时间的血药浓度水平,间接地反映了不同时间药物在作用部位的浓度水平,从而影响着药物效应产生的快慢、持续时间及效应强弱。

因此,临床药动力学的首要任务,就是揭示人体内药物浓度与药物效应间的关系。

(二) 临床药物治疗方案制定方法的研究

在临床疾病治疗实践中,可以采用各种不同的治疗方案(therapeutic regimens)。其中,利用药物对人体或病原体的形态和功能进行干预,为控制疾病发展、促进身体康复而进行的药物治疗(drug therapy),是最常用治疗方案之一,也是人类与疾病作斗争的最重要手段之一。

药物治疗方案(pharmacotherapeutic regimen)是指针对疾病进行药物治疗以解决患者健康问题为目标而实施的计划,包括治疗原则、用药原则、方案选择、方案评价等内容。

给药方案(dosage regimen)是指在药物治疗方案中患者用药的计划表,它包括给药途径、给药剂量、给药速度、给药间隔和给药方法等的选择与确定。最佳给药方案则是以最适宜给药途径、最佳给药时间、最佳给药频率和剂量对患者进行药物治疗,将药物不良反应降到最低而获得最好治疗效果的给药方案。换言之,最佳给药方案是众多给药方案中安全性、有效性和经济性最佳的方案。给药方案的制定与实施,是药学工作体现价值的重要环节之一,已经愈来愈受到药学工作者的关注,临床药理学学科的产生与临床药师职业的产生,都直接与此有关。

根据患者情况和药物的药动学参数进行临床给药方案设计的常用方法有以下几种:根据 $t_{1/2}$ 设计给药方案,根据平均稳态血药浓度设计给药方案,根据血药浓度范围设计给药方案,根据最低或最高稳态血药浓度设计给药方案等。此外,对于特殊患者(肾损伤患者等)及特殊药物(具有非线性药物动力学特征的药物等)可采用相应的方法设计给药方案。临床药动学是给药方案制定的最重要基础,其研究结果为给药方案的制定提供了最直接的科学依据。临床药动学不仅研究和评价各种方法,还针对特殊患者与特殊药物研究适宜的给药方案设计方法、个体化给药方案设计方法以及给药方案的调整方法等。

(三) 疾病对药动学过程影响的研究

药物价值体现在临床应用中,而临床用药者绝大多数都是患者,为此,疾病对药物在体内动态变化规律的影响成为临床药动学的重要研究内容之一。

许多疾病能影响药物的吸收、分布、代谢及排泄过程,从而使人体内的药动学规律与正常人群有所不同,特别是肝功能损伤、肾功能损伤、心力衰竭、糖尿病、肿瘤等疾病。如普萘洛尔(propranolol),研究表明普萘洛尔在正常人体的半衰期为 (4.0 ± 0.3) h,清除率(CL)为 (860 ± 90) ml \cdot min⁻¹,肝硬化患者的半衰期为 (11.2 ± 3.2) h,CL为 (580 ± 140) ml \cdot min⁻¹。又如普鲁卡因胺(procainamide),对于肾衰竭患者,其代谢产物N-乙酰普鲁卡因胺排泄受阻,导致普鲁卡因胺治疗心律失常的作用增强。

临床药动学通过研究药物在疾病状态下的药动学特点,对制定合理给药方案、提高疗效、减少药物不良反应都有着十分重要的意义。尤其是通过肝、肾功能损伤患者的临床药动学研究,揭示患者在代谢或排泄功能障碍的病理条件下,药物的体内药动学规律,为病理条件下的给药方案制定或给药方案调整提供依据。

(四) 联合用药对药物体内过程影响的研究

联合用药时的药物相互作用(drug interaction)是指两种或两种以上药物联合使用或先后序贯使用时所引起的药物效应变化。发生药物相互作用,是由于一种药物因其他药物的存在而改变了原有的理化性质、体内过程或组织对药物的敏感性等。疾病的临床药物治疗通常是多种药物联合使用,此时,除考虑药物效应的相互作用外,联合用药对药物体内过程的影响也是需要考虑的重要问题。

联合用药对药物体内过程的影响包括药物的吸收、分布、代谢和排泄等环节,其后果均能影响药物在作用部位的浓度,从而导致药物效应的改变,通常被称为药动学的相互作用。如,抗酸

药碳酸氢钠与抗真菌药物酮康唑(ketoconazole)同时服用,前者可降低后者的溶出,减少吸收量。又如,口服给药时,单用地高辛(digoxin)1 mg 的峰浓度(C_{max})及药时曲线下面积(AUC)分别为 $5.4 \mu\text{g/L}$ 及 $55 \mu\text{g/L}\cdot\text{h}$,与利福平(rifampicin)合用时则分别降低为 $2.6 \mu\text{g/L}$ 及 $38 \mu\text{g/L}\cdot\text{h}$,这是由于利福平对肠上皮细胞表达的P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)具有诱导作用的结果。再如,丙磺舒(probenecid)与肾的药物转运体具有较大亲和力,可以对有机酸的肾小管分泌产生竞争性抑制作用,青霉素(benzylpenicillin)若与丙磺舒联合使用,可使青霉素经过肾小管的分泌受阻,延缓青霉素的排泄,使青霉素的药效维持时间延长。

临床药动学对联合用药时药动学的相互作用研究,可以为临床药物治疗的联合用药方案制定提供科学依据,从而充分发挥联合用药对治疗结果的有利作用,并尽量减少对治疗结果产生的不利影响。

(五) 特殊人群临床药动学研究

本书所指的特殊人群主要是儿童、老年人及妊娠期妇女。关注特殊人群的用药,不仅因为这些人药动学和药效学特点与一般成人有明显差别,而且在计划生育、优生优育、人口老龄化的社会现状下,保护这些人群健康的重要性越来越突出。

儿童机体尚处于发育过程中,其机体构成成分和器官功能等方面都未成熟,导致药物的药动学特点与成人相比有明显差别。如,新生儿血浆蛋白结合率较成人为低,因此,即使某些药物有效血药浓度与成人相同,也较易引起药效增强或中毒,尤其是血浆蛋白结合率高的药物更是如此,如阿司匹林(aspirin)、苯妥英钠(phenytoin sodium)、苯巴比妥(phenobarbital)等。又如,药物与胆红素竞争血浆蛋白结合位点可使游离胆红素浓度增高而引发核黄疸,故1周内新生儿禁用磺胺类药物、阿司匹林和维生素K等。

随着年龄的增长,人的机体会产生结构的退化,生理、生化功能的减退,自身稳定机制的下降等,并常伴有老年性疾病,从而影响药物在体内的动态变化过程。如在老年人体内,四环素的溶解度降低导致吸收减少,苯巴比妥和地高辛的吸收速率减低、起效变慢等,这是因为老年人胃酸约比年轻人减少25%~35%,这种变化使得弱酸类和弱碱类药物的解离度与脂溶性发生变化,从而直接影响了药物的吸收。

妊娠是一个特殊时期,妊娠时母体各系统均有明显的生理改变,妊娠期妇女用药,可直接影响胎儿的正常发育乃至母体的健康。在胎儿发育过程的不同阶段,其器官功能不完善,如用药不当,就会产生不良影响,甚至导致畸形。为了保证母体和胎儿的健康,孕期用药必须十分慎重。如,妊娠后期孕妇使用双香豆素类抗凝血药,大剂量苯巴比妥或长期服用阿司匹林治疗,可导致胎儿严重出血,甚至死胎。静脉滴注大剂量四环素治疗患肾盂肾炎的孕妇,可引起暴发性肝衰竭。

通过特殊人群的临床药动学研究,可揭示药物在特殊人群体内的药动学特征,从而为特殊人群的给药方案制定或给药方案调整奠定基础。

(六) 新药的临床药动学研究

新药的临床药动学研究是临床药动学的日常工作内容之一。

在药物研究开发过程中,药动学及临床药动学有着十分重要的地位(图1-1)。研究药物在实验动物体内的动态变化规律,在新药研究开发中被称为非临床药动学研究,其目的是阐明药物吸收、分布、代谢和排泄等过程的动力学特征,为药理学、毒理学、药效学、临床试验以及临床合理用药提供获取自实验动物的参考资料。

临床药动学研究,则是了解新药在人体内吸收、分布、代谢和排泄过程的动力学规律与特点,揭示疾病对药物体内过程的影响规律,探讨联合用药的药物体内过程相互作用等的不可或缺的

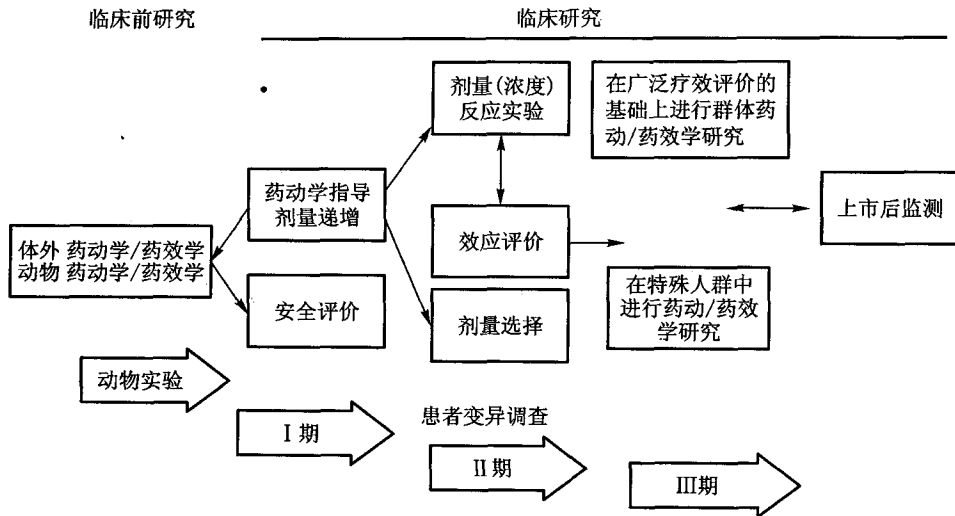


图 1-1 药物开发过程中药动学应用示意图

Fig 1-1 Schematic diagram of pharmacokinetic application in drug development

途径。其研究结果为新药临床试验的给药方案拟定提供实验基础,为新药上市后的临床药物治疗方案制定提供理论依据。

临床前的数据可帮助筛选化合物及拟定适当的人体实验剂量。新药临床研究的 I 期、II 期、III 期试验目的分别是首次人体试验、少数目标适应证患者的早期评价和大量目标适应证患者的试用评价。在这些过程中收集的药动学和药效学数据有助于制定安全有效的给药方案。上市后的临床监测则有助于完善不同临床条件下的临床药动学信息。

新药临床药动学研究的主要内容有:①健康志愿者的药动学研究。这是新药临床试验起始时,以健康志愿者为研究对象,通过单次给药、多次给药、食物对口服药物的药动学影响等实验,阐明新药制剂不同剂量时的吸收、分布、代谢、排泄特征,食物对药物吸收产生的影响。此阶段的研究工作是新药临床药动学研究的基础,也是制定临床试验给药方案的基础。②药物目标适应证患者的临床药动学研究。这是结合新药临床对照试验开展的临床药动学研究,以药物的目标适应证患者为研究对象,通过药物目标适应证患者的临床药动学研究,阐明相应疾病状态下的药物体内过程特征,为临床合理用药提供依据。③肝、肾功能损伤患者的临床药动学研究。这是新药研究开发单位根据所开发对象特点,有计划进行的专项临床研究,研究对象是肝、肾功能损伤患者,通过肝、肾功能损伤患者的临床药动学研究,阐明患者在代谢或排泄功能障碍的病理条件下,新药的体内过程变化规律,为病理条件下的给药方案制定或给药方案调整提供依据。④老年患者、儿童患者的临床药动学研究。这也是新药研究开发单位根据所开发对象特点,有计划进行的专项临床研究,研究对象是老年患者、儿童患者,通过老年患者、儿童患者的临床药动学研究,阐明新药在老年与儿童体内的药动学特征,为老年和儿童患者的给药方案制定或给药方案调整提供依据。⑤药动学与药效学相关性研究。此研究工作是为探索药物体内过程与药物效应间关系,确定治疗血药浓度范围、中毒浓度等而进行的。其研究结果不仅可揭示药动学与药效学的关系,还可为所研究药物是否需进行 TDM 或如何进行 TDM 提供依据。

(七) 药物制剂生物利用度研究

对于不同来源的制剂间、相同来源的不同批号制剂间、研究开发的不同剂型间,我们不仅希

望了解在药剂学上的一致性 or 差异性,更希望了解在治疗过程中的生物等效性,只有具生物等效性的制剂,才具有获得临床治疗结果等效的基础。生物等效性是指药物临床应用效应的一致性。生物等效性指标的提出和应用,为药物应用于临床的有效性和安全性提供了较药剂等效性体外质量控制指标更进一步的保证。目前,药物制剂生物等效性已经成为国内外药物仿制或移植品种的重要评价内容,也成为药物制剂开发研究中最有价值的评价指标而被广泛应用。生物等效性评价方法包括临床随机对照试验与生物利用度试验两种。前者需采用等于或大于 100 对病例的临床随机对照试验进行评价,后者以等于或大于 18 例受试者的生物利用度比较试验进行评价。

作为制剂生物等效性评价方法之一的生物利用度,指制剂中药物被吸收进入体循环的速度与程度。它是随着人们对药品质量认识的不断深入,将药物质量评价内容延伸进入体内过程而提出的药物制剂质量评价指标。目前,生物利用度已经成为欲发挥全身作用的血管外给药制剂开发研究时必须考虑的重要质量评价内容。生物利用度的研究方法有血药浓度法、尿药浓度法和药理效应法等,而通常采用的方法是血药浓度法,指标是药动学参数,因此,生物利用度与临床药动学试验在具体方法上非常类似,只是试验的目的不同,导致其试验设计方法和数据处理方式有差异。

(八) 群体药动学研究

群体药动学(population pharmacokinetics, PPK)是将经典的药动学原理与统计学方法相结合,研究药物体内过程的群体规律和药动学参数的统计学分布及其影响因素的方法。

在临床药动学研究中,应用群体药动学方法,促使群体药动学-群体药效学向纵深发展,使给药方案的优化更趋合理和有效。目前,群体药动学方法在优化个体化给药及 TDM 中得到了广泛的应用,并取得明显成效。如通过收集 42 例门诊患儿的常规治疗药物监测数据,应用自编程序 Monte Carlo 法提取儿童苯妥英群体药动学参数和个体药动学参数,发现儿童苯妥英群体药动学参数 V_m 和 K_m 分别为单独用药组 $9.8 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}^{-1})$ 和 2.73 mg/L ,合并使用苯巴比妥或氯硝西洋组 $9.2 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}^{-1})$ 和 3.24 mg/L ;预测血药浓度与实测浓度显著相关(r 分别为 0.999 和 0.984, $P < 0.01$)。由此得出结论:合用苯巴比妥或氯硝西洋对苯妥英的药动学有显著影响。本项研究为儿童苯妥英给药方案个体化提供了有价值的依据。群体药动学方法在临床药物相互作用的定量研究、群体生物利用度的研究、新药临床评价中的应用也屡见报道。

(九) 时辰药动学研究

所有生物均受昼夜及季节性节律的影响,节律性是生命活动的基本特征。很多研究证明,人体的许多生理功能(如心排血量、胃酸的分泌、血浆蛋白量、肝药酶的活性、尿和胆汁的排泄等)均存在明显的昼夜节律(circadian rhythm),因而不同时间服药可能产生不同的吸收、分布、代谢和排泄过程,导致许多药物的一种或多种药动学参数的变化。

时辰药动学(chronopharmacokinetics)是研究药动学特征的时间节律规律的药动学新分支。时辰药动学的研究是在自然昼夜实验条件下,在一天的不同时间给予药物,研究药物浓度-时间方面的情况并由此得出各种药动学参数。它不仅使药动学的研究更为精确,而且有助于更好地理解药物体内处置,阐明其时辰药效现象,为临床合理用药提供最佳方案。

如甲氨蝶呤(methotrexate),时辰药动学研究表明,8:00—12:00 时用药可最大限度地发挥药效,降低不良反应的发生率,提高患者的生存时间和生存质量。又如,对 12 例健康受试者进行偏头痛治疗药舒马普坦(sumatriptan)的时辰药动学研究,分别在 7:00、13:00、19:00 和 1:00 时口服 100 mg 舒马普坦,进行交叉试验,洗净期 1 周。7:00 时给药组的血清药物浓度 [C_{\max} 为