



精编药理学与临床 药物治疗

刘 平◎主编

精编药理学与临床药物治疗

刘 平◎主编

图书在版编目 (C I P) 数据

精编药理学与临床药物治疗 / 刘平主编. — 长春 :
吉林科学技术出版社, 2018. 6
ISBN 978-7-5578-4596-4
I. ①精… II. ①刘… III. ①药理学②药物治疗
IV. ①R96②R453
中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第140615号

精编药理学与临床药物治疗

主 编	刘 平
出 版 人	李 梁
责任编辑	王聪会 穆思蒙
封面设计	长春创意广告图文制作有限责任公司
制 版	长春创意广告图文制作有限责任公司
幅面尺寸	185mm×260mm
字 数	403千字
印 张	21
印 数	650册
版 次	2019年3月第2版
印 次	2019年3月第2版第1次印刷

出 版	吉林科学技术出版社
发 行	吉林科学技术出版社
地 址	长春市人民大街4646号
邮 编	130021
发行部电话/传真	0431-85651759
储运部电话	0431-86059116
编辑部电话	0431-85677817
网 址	www.jlstp.net
印 刷	虎彩印艺股份有限公司

书 号	ISBN 978-7-5578-4596-4
定 价	85.00元

如有印装质量问题 可寄出版社调换
因本书作者较多, 联系未果, 如作者看到此声明, 请尽快来电或来函与编辑部联系, 以便商洽相应稿酬支付事宜。
版权所有 翻印必究 举报电话: 0431-85677817

前 言

药理学是药学的一个重要分支,其主要任务是探讨药物的作用机理和规律,以指导临床合理用药,并对临床疾病进行有效的防治。如何安全、有效、经济地使用药物,提高治疗效果,减少或者避免药物的不良反应,预防药源性疾病,提高患者治疗的依从性,已成为临床药物疗效的关键所在。为促进临床合理用药,保障患者的用药权益,我们特地组织了一批从事药学工作的药剂师和临床医师共同编写了这本《精编药理学与临床药物治疗》。

本书以西药篇和中药篇两篇展开论述。全书主要对临床常用药物的药理作用、临床应用等加以阐述。在编写过程中注意汲取医药科技领域中关于药物治疗的新观点、新概念和新方法,力求采纳国内外公认的疾病治疗指导原则,结合临床药理学等学科的基本理论和临床实际,介绍临床药物治疗的理论、观点和方法。综上所述,本书紧贴临床工作实践,注重系统性、实践性的有机结合,既能体现现代临床经验,又能满足其他临床工作者的需求,可作为临床药师、医师的参考书籍。

尽管在本书编撰过程中,编者尽可能的收集新的准确资料,但本书推荐的药物治疗剂量,临床药师和医师在用药前必须与其他临床信息进行确认,并认真阅读与核对药品说明书。由于编者水平有限,若书中存在谬误之处,敬请各位同道批评指正!

目 录

西药篇

第一章 药理学总论	(1)
第一节 药理学的性质和任务	(1)
第二节 药物代谢动力学	(1)
第二章 药物治疗学和静脉用药无菌调配	(9)
第一节 药物相互作用	(9)
第二节 临床药物治疗原则	(12)
第三章 作用于传出神经系统药物	(18)
第一节 传出神经系统的分类	(18)
第二节 传出神经系统的递质和受体	(19)
第四章 麻醉药	(22)
第一节 全身麻醉药	(22)
第二节 局部麻醉药	(32)
第五章 作用于中枢神经系统的药物	(38)
第一节 镇静、催眠药和抗焦虑药	(38)
第二节 抗癫痫药和抗惊厥药	(49)
第六章 作用于心血管系统的药物	(54)
第一节 降压药	(54)
第二节 抗心绞痛药及血管扩张药	(91)
第七章 作用于呼吸系统的药物	(112)
第一节 镇咳药	(112)
第二节 祛痰药	(126)
第八章 作用于消化系统的药物	(133)
第一节 消化性溃疡用药	(133)
第二节 止吐药	(136)
第九章 作用于内分泌系统的药物	(141)
第一节 肾上腺皮质激素药	(141)
第二节 甲状腺激素及抗甲状腺药	(162)
第十章 作用于血液系统的药物	(168)
第一节 抗凝血药	(168)

第二节	抗贫血药	(202)
第十一章	抗生素类药物	(205)
第一节	青霉素类抗生素	(205)
第二节	头孢菌类抗生素	(220)
第十二章	抗真菌药和抗病毒药	(223)
第一节	抗真菌药	(223)
第二节	抗病毒药	(226)
第十三章	抗寄生虫药	(231)
第一节	抗疟药	(231)
第二节	抗阿米巴病药和抗滴虫病药	(240)
第十四章	抗肿瘤药物	(243)
第一节	抗代谢药	(243)
第二节	烷化剂	(266)

中药篇

第十五章	中药药理总论	(285)
第一节	中药药理学概述	(285)
第二节	中药的基础药性	(286)
第五节	药剂学的发展	(295)
第六节	工作依据	(297)
第七节	剂型分类与选择原则	(302)
第十六章	中药的常见剂型	(305)
第一节	汤剂	(305)
第二节	合剂	(306)
第十七章	中药制剂的稳定性	(308)
第一节	概述	(308)
第二节	影响中药制剂稳定性的因素	(309)
第十八章	临床常用中药	(312)
第一节	解表方常用药	(312)
第二节	清热方常用药	(319)
第三节	泻下方常用药	(330)
参 考 文 献		(335)

西药篇

第一章 药理学总论

第一节 药理学的性质和任务

一、药物

药物是指能影响和调节机体生理、生化和病理过程,用以诊断、预防和治疗疾病的物质,是人类与疾病做斗争的重要武器。药物无论来源于天然药,还是化学合成药,乃至生物工程药,必须经过严格的药理学和毒理学系列研究,才能安全有效地用于临床。药物与毒物之间并无严格界限,毒物是指较小剂量就能损害人体健康的化学物质。任何药物的剂量过大都可能产生毒性反应。药物就是毒物,全看如何掌握。

二、药理学

药理学是研究药物的学科之一,主要研究药物与机体(包括病原体)相互作用规律和机制。药理学一方面研究药物对机体的作用及其机制,即在药物的作用下,机体生理功能及细胞代谢活动的变化规律;另一方面研究机体对药物的作用,即药物在体内的吸收、分布、代谢、排泄及其血浆药物浓度动态变化的规律。前者称为药物效应动力学,简称药效学;后者称为药物代谢动力学,简称药动学。

药理学是药学与医学、基础医学和临床医学的桥梁学科。药理学的主要任务就是阐明药物有何作用、作用如何产生及药物在体内的动态变化规律。只有充分认识和理解药物的作用机制,才能提高疗效,减轻不良反应,达到合理用药的目的;只有阐明药物作用机制,才能为寻找和发现安全有效的新药提供有益的线索;同时,药理学也为研究开发新药、发现药物新用途,以及揭示生命活动的奥妙提供了重要的资料,推动了生命科学的发展。

(郝玉英)

第二节 药物代谢动力学

药物代谢动力学简称药动学,是研究药物的吸收、分布、代谢和排泄等体内过程(简称 ADME),并运用数学原理和方法阐释药物在机体内的动态规律。利用这种规律制订合理的给药方案,并可通过血药浓度监测加以调整,以确保临床用药安全有效。

一、药物跨膜转运

药物的吸收、分布、代谢和排泄都须从生物膜的一侧转运到另一侧,称为药物的跨膜转运。主要有以下几种方式。

(一)简单扩散

药物利用生物膜的脂溶性,顺浓度差的跨膜转运称为简单扩散。这种转运不消耗能量,是一种被动转运方式,为大多数药物的主要转运机制。这种转运的特点是顺浓度梯度转运,对药物无选择性,对药物通过量无饱和现象,无竞争抑制等。扩散速度除取决于膜的性质、面积及膜两侧的浓度梯度外,还与药物的性质有关。相对分子量小(200 以下)、脂溶性大、非离子型(极性小)药物容易跨膜。大多数药物为有机酸或有机碱等,在体液中以两种形式存在,即离子型和非离子型。非离子型药物极性小,脂溶性大,容易通过细胞膜扩散。离子型则相反,不易通过细胞膜,而被限制在膜的一侧,称离子障。弱酸性或弱碱性有机化合物的离子化程度,受其解离常数的负对数及其所在溶液的 pH 值的影响。按 Handerson-Hasselbalch 公式表示为

弱酸性药物: $10^{\text{pH}-\text{pK}_a} = [\text{A}^-](\text{离子型})/[\text{HA}](\text{非离子型})$

弱碱性药物: $10^{\text{pK}_a-\text{pH}} = [\text{BH}^+](\text{离子型})/[\text{B}](\text{非离子型})$

式中, pK_a 是解离常数 K_a 的负对数,是 50% 解离时溶液的 pH 值。

药物的 pK_a 是不变的, pH 的变化明显影响药物的解离,当 pK_a 与 pH 的差值以数学值增减时,离子型和非离子型药物浓度以指数值相应变化。因此,弱酸性药物在酸性环境中,解离少,易吸收;弱酸性药物在碱性环境中,解离多,难吸收。临床上弱酸性的巴比妥类药物中毒时,服用 NaHCO_3 碱化血液和尿液,能促使药物由脑向血液转运,由血液向尿转运而排出体外。

(二)载体转运

载体转运是指药物与细胞膜上的载体结合后,才能转运到膜的另一侧的跨膜转运,包括主动转运和易化扩散,如糖、氨基酸、维生素、金属离子等的转动。载体转运具有化学结构特异性、饱和性和竞争性抑制等共同特征。凡能逆浓度梯度或逆电化学梯度进行的载体转运,称为主动转运,需要消耗能量;而顺浓度梯度进行的载体转运,称为易化扩散,无须耗能。

(三)其他转运方式

1. 滤过 滤过是指在流体静压或渗透压作用下,分子量小、直径小于膜孔的水溶性药物随体液通过细胞膜的水性通道而进行的跨膜转运,如水、乙醇、尿素等。

2. 胞饮 胞饮是指一些大分子的肽类药物通过膜的内陷形成小泡而进入细胞,如胰岛素。

3. 胞吐 胞吐又称胞裂外排或出胞,指胞质内大分子物质以外泌囊泡的形式排出细胞的过程,如递质的释放。

二、药物的体内过程

(一)吸收

吸收是指药物由给药部位进入血液循环的过程。除血管内给药外,其他给药途径都存在药物的吸收

过程。吸收程度反映药物进入体循环的量,以生物利用度表示。不同给药途径药物吸收快慢依次为腹腔注射>吸入>舌下>直肠>肌内注射>皮下注射>口服>皮肤。

1.口服 口服给药,具有方便、安全、经济等优点。某些弱酸性药物虽在胃内即能吸收,但胃的吸收面积小,吸收量少。小肠的吸收面积大,血液丰富,药物在小肠内停留时间长,因而小肠是口服药物的主要吸收场所。肠腔内 pH 值由十二指肠到回盲部越来越高,对弱酸性和弱碱性药物均易吸收。影响口服吸收的因素包括服药时饮水量、是否空腹、胃肠蠕动度、胃肠道 pH 值、药物颗粒大小、药物与胃肠道内容物的相互作用等。由胃和小肠吸收的药物都要经过门静脉进入肝脏再进入体循环,某些药物在通过胃肠壁和肝脏时可被酶代谢失活,使进入体循环的药物量减少,称为首关消除或首关效应。舌下和直肠给药可避免首关消除。

2.舌下给药 舌下黏膜渗透能力强,药物吸收迅速,起效快,流经舌下黏膜的血液直接进入体循环,无首过消除。传统的硝酸甘油舌下含片,可防治心绞痛急性发作。

3.直肠给药 当患者处于非清醒状态,或出现呕吐,尤其儿童不宜口服时可考虑直肠给药。栓剂或溶液剂经直肠给药后由直肠黏膜吸收。虽直肠吸收面积不大,但血液丰富,药物吸收较快,大部分药不经过肝门静脉,可直接进入体循环,减少一些药物的首关消除。

4.注射给药 静脉内给药(推注或滴注)可使药物直接进入体循环,无吸收过程。药物肌内注射或皮下注射时,主要经毛细血管以简单扩散和滤过方式吸收,吸收速率受注射部位血流量和药物剂型影响。一般肌内注射比皮下注射吸收快,水溶性药物吸收迅速,油剂、混悬剂或植入片吸收慢,作用持久。例如左炔诺孕酮皮下植入有长效避孕作用。

5.吸入 挥发性或气体性药物通过肺上皮细胞或气管黏膜吸收。因吸收速度快、吸收面积大,一些吸入性麻醉剂或某些治疗哮喘药物采用吸入给药方式,可避免首过消除,达到局部治疗的目的。这种给药方式的缺点是剂量难以控制,而且药物可能对肺上皮有一定刺激。

6.局部用药 目的是在皮肤、眼、鼻、咽喉和阴道等部位用药,不仅产生局部作用,有时亦可发挥全身作用。如克霉唑乳膏,可直接抹于皮肤上,治疗局部真菌感染;缓释药抗心绞痛药硝酸甘油和镇痛药芬太尼贴剂产生全身作用。

(二)分布

分布是指药物吸收后从血液循环到达机体各个器官和组织的过程。药物的分布与药物的理化性质(分子大小、脂溶性、pKa 等)、局部 pH 值、血浆蛋白结合率、组织器官的血流量、药物与组织的亲和力及一些特殊屏障有关。

1.血浆蛋白结合率 大多数药物在血浆中可与血浆蛋白不同程度地结合而形成结合型药物,与游离型药物同时存在于血液中,二者处于动态平衡。结合型药物分子量变大,不能跨膜转运,药理活性暂时消失,是药物在血液中的一种暂时贮存形式。游离型药物可通过细胞膜扩散,分布到组织中,有药理活性。药物与血浆蛋白的结合是可逆的,特异性低,与相同血浆蛋白结合的药物之间可发生竞争性置换。即使两药都在正常治疗量,也可使其中一种药物的游离浓度升高,如服用抗凝药双香豆素后,再服用保泰松,结合型的双香豆素被置换出来,可使血中双香豆素游离浓度成倍增加(前者蛋白结合率为 99%,后者为 98%),其抗凝作用增强,导致渗血,甚至出血不止。

在某些病理情况下,血浆蛋白减少,如肝硬化、慢性肾炎、尿毒症等,药物与血浆蛋白结合减少,游离药物增高,也易发生毒性反应。

2.组织器官的血流量 药物由血液向器官组织的分布速度主要取决于该组织器官的血流量和膜的通

透性,如在脑、肝、肾、肺等血液丰富的器官药物分布较快,随后还可再分布。如硫喷妥钠因高脂溶性,给药后快速进入血流量大的脑组织,产生麻醉效应,然后由于其脂溶性高又向血流量少的脂肪组织转运,使患者迅速苏醒,这种现象称为再分布。

3. 药物与组织的亲和力 药物与组织细胞的结合是由于药物与某些组织细胞成分具有特殊的亲和力,使这些组织中的浓度高于血浆游离浓度,使药物的分布具有一定的选择性。如碘集中分布于甲状腺组织,钙沉积于骨骼。

4. 体液的 pH 和药物的解离度 在生理情况下,细胞内液 pH 为 7.0,细胞外液约为 7.4。因而弱酸性药物在细胞外液浓度略高,弱碱性药物在细胞内浓度略高。升高血液 pH 值可使弱酸性药物由细胞内向细胞外转运,降低 pH 值可使弱酸性药物向细胞内转移。弱碱性药物则相反。弱酸性药物苯巴比妥中毒时,用 NaHCO_3 碱比血液和尿液可使脑组织中药物向血浆转移,并减少肾小管的重吸收加速自尿排泄。

5. 特殊屏障

(1) 血脑屏障是血液与脑组织,血液与脑脊液,脑脊液与脑组织 3 种屏障的总称,脑毛细血管内皮细胞间连接紧密,间隙较小,基膜外还有一层星形细胞包围,阻碍许多大分子、水溶性或解离型药物通过,只有脂溶性高或分子量小的水溶性药物可以通过被动转运,进入脑组织。

(2) 胎盘屏障是指胎盘绒毛与子宫血窦间的屏障。事实上胎盘对药物的转运并无屏障作用,几乎所有药物均能透过胎盘进入胎儿体内,仅快慢和程度不同。因此,妊娠期间(特别是前 3 个月内),应禁止使用一切对胎儿生长发育有影响的药物。

(3) 血眼屏障是血液与视网膜、血液与房水、血液与玻璃体屏障的总称。一般给药眼内难以达到有效浓度,往往用局部滴眼和眼周给药。

(三) 代谢

药物进入机体后,发生化学结构的改变称为生物转化或转化,形成新的物质称为代谢产物。药物在体内发生转化的器官主要是肝脏,肠、肾、肺和脑也是药物代谢部位。

1. 药物代谢的意义 主要是降低药物的脂溶性,提高水溶性,减少表现分布容积和肾小管的再吸收,加速排泄。药物经过转化以后,药理活性发生改变,大多数药物经代谢后失去活性(减弱或消失),称为灭活,少数药物可以被活化而呈现药理活性,如可待因经肝脏去甲基后生成吗啡起效。这种经代谢后才能产生药理效应的药物称为前药。有时原形药物经代谢后,其代谢物有毒性。如异烟肼经肝脏代谢后,代谢物乙酰异烟肼对肝脏有较强的毒性。因此,将药物的代谢称为解毒尚不确切。

2. 药物代谢的时相 通常分为 2 个时相,Ⅰ相包括氧化、还原、水解,在药物分子结构中引入极性基团,如羟基、羧基、巯基、氨基等。Ⅱ相为结合反应,将药物分子结构中的极性基团与体内的葡萄糖醛酸、甘氨酸、谷胱甘肽等,经共价键结合,生成极性大、易溶于水的结合物排出体外。

3. 药物代谢的酶 药物在体内的转化是在酶的催化下进行,这些催化药物转化的酶,统称为药物代谢酶,简称药酶。肝脏药酶种类最多,含量丰富,所以肝脏是药物代谢的主要器官,往往将肝药酶看成药酶的代称。按照药酶在细胞内的存在部位,分为微粒体酶系和非微粒体酶系。前者氧化药物的酶称为微粒体混合功能氧化酶系统,其中最关键的酶为细胞色素 P450,因与一氧化碳结合后,其吸收主峰在 450nm,简称 CYP;非微粒体酶系存在于细胞胞浆和线粒体中,参与药物的催化反应。

肝药酶的主要特性有以下几方面:①选择性低,能催化多种药物;②个体差异大;③酶的活性有限,在药物间易发生竞争性抑制;④酶活性易受外界因素影响而表现出增强或者减弱。长期应用某些药物可使酶的活性增强,这类药物称为酶诱导药,而能减弱酶的活性的药物称为酶抑制药。酶诱导药如苯巴比妥、

苯妥英钠、利福平、灰黄霉素、地塞米松等,一般会降低与其合用药物的疗效。酶抑制药如氯霉素、别嘌醇、酮康唑、西咪替丁、吩噻嗪类药物等,一般会增强与其合用药物的疗效。

(四)排泄

排泄是药物或代谢物经机体排泄器官或分泌器官排出体外的过程。肾脏是药物排泄的主要脏器,其他还有胆道、肠道、唾液腺、乳腺、汗腺、肺、皮肤等。

1.肾脏排泄 药物及代谢物排泄有3种方式:肾小球滤过、肾小管主动分泌和肾小管重吸收。肾小管毛细血管网的基膜通透性较大,分子量小于2万的物质可以滤过,除血细胞成分、大分子物质及血浆蛋白结合的藥物外,游离型药物和代谢物可经过肾小球滤过进入肾小管腔内。脂溶性大、极性小、非解离型药物和代谢物经肾小管上皮细胞可以重吸收入血。改变尿液的pH,可以改变弱酸性或弱碱性药物的解离度,从而改变药物的重吸收程度。临床利用碱化尿液,使药物解离度增大,重吸收减少,对苯巴比妥、水杨酸等药物中毒进行解救。肾小管上皮细胞有有机酸和有机碱两类转运系统,前者转运弱酸性药物,后者转运弱碱性药物。分泌机制相同的药物,通过同一载体转运时可发生竞争性抑制。如丙磺舒可抑制青霉素、吲哚美辛等的主动分泌,依他尼酸可抑制尿酸的主动分泌等。

2.胆汁和粪便排泄 口服未吸收的药物可随粪便排泄。有的药物在肝细胞内与葡萄糖醛酸结合后分泌到胆汁中,到小肠中被水解,其游离药物可经肠黏膜上皮细胞吸收,经门静脉重新进入体循环,称为肝肠循环,可使药物作用时间延长。

3.其他排泄途径 许多药物还可通过唾液、乳汁、汗液和泪液排泄。某些挥发性药物如乙醇可经肺排泄。一些药物在唾液中的药物浓度与血浆浓度有良好的相关性,故临床以唾液代替血液样本,进行血药浓度监测。

三、药物代谢动力学基本概念及参数

(一)房室模型

药动学的实质是用动力学的原理和方法研究药物的吸收、分布、代谢和排泄,通过数学模型阐明血药浓度随时间变化的规律。为了使复杂的生物系统简化,便于定量分析,建立房室模型帮助理解药物在体内的变化规律。房室是一个抽象的概念,不代表某个具体的解剖上的组织器官。常见的有一室模型和二室模型。

1.一室模型 给药后,药物瞬时在体内各部位达到平衡,可将机体看成一个均匀的整体,称为一室模型。血浆中药物浓度的变化能够反映组织中的药物浓度的变化。

2.二室模型 药物在不同组织中的分布存在差异,给药后,血液丰富的组织,如血液、脑、肝、肾等药物分布快,而血液贫乏的组织,如脂肪、皮肤等药物分布慢,根据药物在组织中转运速度的不同,将先进入的分布速率大的组织称为中央室,后进入的分布速率小的组织称为周边室。按此假设的房室模型称为二室模型。若转运到周边的速率过程仍有较明显的快慢之分,就称为三室模型。

(二)时量关系

体内药量随时间变化的关系即时量关系,是药动学研究的中心问题。按一室模型理解,曲线升段主要是吸收过程(此时消除过程已经开始)。曲线在峰值浓度(C_{max})时吸收速度与消除速度相等。从给药时至峰值浓度的时间称为达峰时间(t_{peak}),曲线降段主要是药物消除过程。血药浓度在最小有效浓度和最小中毒浓度之间所占的时间称为有效期。曲线下面积(AUC)与吸收人体循环的药量成比例,反映进入体循环

药物的相对量。

(三)药物的消除动力学

体内药物主要通过代谢和排泄两条途径消除。按一室模型,药物在体内随时间变化可用下列基本通式表达: $dC/dt = -kC_n$ 。 C 为血药浓度, k 为常数, t 为时间。式中 $n=0$ 时为零级动力学, $n=1$ 时为一级动力学。

1.一级消除动力学 体内药物按恒定的比例消除,在单位时间内消除量与血浆药物浓度成正比。大多数药物在体内按一级动力学消除。可用数学式表示为

$$-dC/dt = k_e \cdot C$$

式中, k_e 表示消除速率常数。

上式积分、移项,可得表示在 t 时的药量 C_t 与初始药量($t=0$ 时) C_0 的关系:

$$C_t = C_0 \cdot e^{-k_e t}$$

上式以常用对数表示,即

$$\lg C_t = \lg C_0 - k_e t / 2.303$$

一级消除动力学有下列特点:①药物转运或消除速率与当时药量或浓度的一次方成正比;②血药浓度与时间曲线在普通坐标图上为曲线,在半对数坐标图上为直线(又称线性动力学);③药物的半衰期恒定,与剂量无关;④血药浓度与时间曲线下面积(AUC)与给药剂量成正比;⑤多剂量给药,经过约 5 个半衰期后,血药浓度达到稳态;⑥单次给药,药物在体内的消除分数取决于半衰期,经过 5 个半衰期,约 97% 的药物从体内消除。

2.零级动力学 药物在体内以恒定的速率消除,即不论血浆药物浓度高低,单位时间内消除的药量不变,机体消除某恒定量药物,又称恒量消除。通常是因为药物在体内消除能力达到饱和所致。其微分方程式为

$$dC/dt = -k_0$$

积分方程式为

$$C_t = -k_0 t + C_0$$

部分药物当体内药量超过机体代谢能力时为零级动力学消除,降至最大消除能力以下时,转化为一级动力学消除。

零级动力学的特点:①恒速消除(最大清除力,与血药浓度无关);②血浆半衰期不恒定(随血药浓度变化);③易蓄积中毒;④血药浓度与时间曲线在普通坐标图上为直线,在半对数坐标图上为曲线(又称非线性动力学)。

3.混合消除动力学 即在低浓度或低剂量时,按一级动力学消除,达到一定高浓度或高剂量时,因消除能力饱和,单位时间内消除的药物量不再改变,按零级动力学消除,如苯妥英钠、水杨酸、乙醇等。混合消除动力学可用米-曼方程表示,即

$$\frac{dC}{dt} = \frac{V_{\max} \cdot C}{K_m + C}$$

式中, $V_{\max}$ 为最大消除速率; K_m 为米-曼常数,是在 50% 最大消除速率时的药物浓度。

当 $K_m \gg C$ 时,即体内药物消除能力远大于药物量时, G 可忽略不计,为一级动力学消除过程;

当 $C \gg K_m$ 时,即体内药物量超过了机体的代谢能力, K_m 可忽略不计,为零级动力学消除过程。

(四) 药物代谢动力学参数

1. 消除半衰期($t_{1/2}$) $t_{1/2}$ 是指血浆药物浓度下降一半所需要的时间,反映药物在体内的消除速度。大多数药物按一级动力学消除, $t_{1/2}=0.693/k_e$,其血浆半衰期是一恒定值,与药物的消除速率常数成反比,而与药物的剂量和浓度无关。

2. 清除率(CL) CL是指单位时间内,多少体积血浆中药物从体内被清除。总清除率为各器官清除率之和。一般情况下,器官清除率主要指肝清除率和肾清除率。对于静脉给药,总清除率可通过给药剂量和AUC的比值求得,即 $CL=D/AUC$,单位 ml/min。

3. 表观分布容积(V_d) V_d 是指当血浆和组织内药物分布达到平衡后,体内药物按此时的血药浓度在体内分布时所需要的体液容积。 V_d 值并不代表真正的生理体积,故加了“表观”两字。

$$V_d = A/C_0$$

对于静注给药, C_0 是理论上给药剂量A在体内分布平衡时的血药浓度,是时量曲线的消除相延伸与Y轴的交点。

根据 V_d 值的大小可以推测药物在体内分布情况。 V_d 值大,表示药物分布广或组织摄取多; V_d 值小,则提示组织内药量少。 V_d 也是确定临床给药剂量的重要参数。 V_d 、 $t_{1/2}$ 和CL间存在下列关系:

$$CL = V_d \times 0.693/t_{1/2}$$

4. 生物利用度(F) F是指药物经血管外给药后,药物被吸收进入血液循环的相对量。

$$F = A/D \times 100\%$$

式中,A为体内药物总量,D为用药剂量。

生物利用度可分为绝对生物利用度和相对生物利用度。生物利用度是通过比较药物在体内的量来计算的。药物在体内的量可用AUC表示。静脉注射时的生物利用度应为100%,因此如以生物利用度给药(如口服)的AUC和静脉注射的AUC进行比较,可得该药的绝对生物利用度F:

$$\text{绝对生物利用度 } F = \frac{\text{口服等量药后的 AUC}}{\text{静注等量药后的 AUC}} \times 100\%$$

如将同一血管外给药途径的某一种药物制剂(如不同剂型、不同药厂生产的相同剂型、同一药厂生产的同一品种的不同批号等)的AUC与相同标准制剂进行比较,则可得相对生物利用度:

$$\text{相对生物利用度 } F = \frac{\text{受试制剂的 AUC}}{\text{标准制剂的 AUC}} \times 100\%$$

绝对生物利用度表明药物的吸收程度,同时用于药动学计算;相对生物利用度是评价药物制剂质量的指标。

如果药品含有同一有效成分,而且剂量、剂型和给药途径相同,则其在药动学方面应是等同的。两个药动学等同的药品,若含有效成分的生物利用度无显著差别,则认为生物等效。生物利用度是含量相同的不同制剂能否产生相同的治疗效应,亦即是否具有生物等效性的依据。

(五) 多次用药的时量关系

1. 稳态血药浓度(C_{ss}) 按一级动力学消除的药物,其体内药物总量随着不断给药而逐步增多。随着给药次数的增加,血药浓度递增速率逐渐减慢,当给药量等于消除量时,体内药物总量不再增加而达到稳定状态,此时的血浆药物浓度称为稳态浓度。在 C_{ss} 时,血药浓度可以波动,波动最高值称峰浓度($C_{ss,max}$),最低值称谷浓度($C_{ss,min}$)。达到稳态所需时间与给药频率无关,仅取决于药物的半衰期。不论何种给药途

径,凡以恒定的间隔给予相同剂量的药物,血浆药物均需经 5 个半衰期达到稳态浓度。

2. 临床常用的多次给药的方法

(1) 等剂量等间隔给药:这是临床的常规给药方法。给药剂量与稳态浓度成正比。不改变给药间隔,稳态浓度随每次给药剂量增加而提高,而达到稳态浓度时间不变。波动度不变,波动范围改变。

(2) 间隔给药:当给药剂量不变,给药间隔大于 $t_{1/2}$,药物时量曲线呈脉冲式变化,药物浓度无累积现象。如糖皮质激素采用隔日疗法,可减少不良反应。

(3) 负荷量与维持量给药:为了满足临床治疗要迅速达到疗效的需要,可采用负荷量的给药方法,即首次剂量加倍。对于半衰期长的药物,要迅速达到稳态浓度,常采用负荷量的给药方法,让稳态浓度提前到达,随后改用维持量。

此外,在静脉滴注开始时,如将第一个静滴药量的 1.44 倍的剂量推注,然后开始恒速静滴,可即刻达到稳态血药浓度。

(郝玉英)

第二章 药物治疗学和静脉用药无菌调配

第一节 药物相互作用

某些药物与其他药物共同给药时,其药效可有显著改变。这种相互作用能够引起毒性反应或提高药物疗效。

出现药物异常反应时,首先应当考虑药物间相互作用。理解药物相互作用的机制为预防其发生提供了基础。药物相互作用可能为:药代动力学的(即一种药物转运至其作用部位的过程被第二种药物所改变)或药效学的(即药物靶点的反应被第二种药物改变)。

1.转运至作用部位的药物减少引起的药代动力学相互作用 对于口服药物来说,胃肠道吸收受损是一个重要的影响因素。例如,抗酸药物中所含的铝离子或口服铁补充剂可与四环素类抗生素形成不溶的螯合物,影响其吸收。抗真菌药物酮康唑呈弱碱性,只能溶于酸性溶液。因此,抑制胃酸分泌的药物,如质子泵抑制药和组胺- H_2 受体阻断药,可减少酮康唑的溶解和吸收。

CPY 参与许多药物的 1 相代谢,因此许多药物相互作用涉及 CPY。许多药物可诱导其表达,包括抗生素(如利福平),抗癫痫药物(如苯巴比妥、苯妥英、卡马西平),非核苷类反转录酶抑制药如依法韦伦和奈韦拉平)以及中药。尽管这些药物对 CYP3A4 的诱导作用最强,但同时也会增加 1A,2B,2C 家族的 CYP 表达。对这些酶的诱导可加速作为其底物的药物的代谢,包括环孢素、他克莫司、华法林、维拉帕米、美沙酮、地塞米松、甲泼尼龙、低剂量口服避孕药和 HIV 蛋白酶抑制药。肝脏首过代谢增强使得口服生物利用度降低,可导致药物失效。

2.转运至作用部位的药物增加引起的药代动力学相互作用

(1)药物代谢酶抑制:对于主要通过生物转化清除的药物,代谢酶的抑制将导致药物代谢率降低,半衰期延长,以及长期治疗时药物的蓄积,有时会引起严重的不良反应。CYP 可催化药物代谢的主要途径,对 CYP 亚型的认识为理解甚至预测药物相互作用提供了基础。

肝 CYP3A 同工酶催化许多药物的代谢,这些药物的代谢受到抑制时易引起明显的药物相互作用。主要由 CYP3A 同工酶催化的药物包括免疫抑制药(如环孢素和他克莫司)、HMG-CoA 还原酶抑制药(如洛伐他汀、辛伐他汀、阿伐他汀)、HIV 蛋白酶抑制药(如茚地那韦、奈非那韦、沙奎那韦、安普那韦和利托那韦)、钙通道阻滞药(如非洛地平、硝苯地平、尼索地平和地尔硫草)、糖皮质激素(如地塞米松、甲泼尼龙)、苯二氮草类药物(如阿普唑仑、咪达唑仑和三唑仑)以及利多卡因。

不同药物对 CYP3A 亚型的抑制作用可能存在差异,甚至是同类药物中结构相似的药物亦然。例如,唑类抗真菌药物酮康唑和伊曲康唑显著抑制 CYP3A 酶,而氟康唑除高剂量或肾功能不全情况外抑制作用较弱。同样地,某些大环内酯类抗生素(如红霉素和克拉霉素)显著抑制 CYP3A 亚型,但阿奇霉素无此

作用。另一个例子是,抑制 CYP3A4 活性对治疗有利。HIV 蛋白酶抑制药利托那韦可抑制 CYP3A4 的活性。如果联合注射其他与其代谢途径相同的蛋白酶抑制药,可延长其半衰期,减少给药次数。

由 CYP3A 介导的药物相互作用可产生严重的后果(如环孢素和他克莫司诱导的中毒性肾损害和他汀类药物引起的横纹肌溶解症)。因此在给予 CYP3A 亚型抑制药时,临床医生务必认识到它们可能与经 CYP3A 代谢的药物发生严重相互作用。

其他 CYP 的抑制也可导致药物相互作用。胺碘酮及其活性代谢物去乙胺碘酮可抑制多种 CYP,包括华法林的活性对映体——S-华法林的主要代谢酶 CYP2C9。由于许多接受胺碘酮治疗的患者(如房颤患者)同时应用华法林,因此有可能引起大出血。

对一种药物特异性代谢途径和酶诱导分子机制的研究,有助于确定潜在的药物相互作用。因此往往在临床前药品研发阶段就确定药物代谢途径。例如,如果体外试验显示一种化合物由 CYP3A4 代谢,则研究可着重于抑制(如酮康唑)或诱导(如利福平)这种酶的常用药物对其代谢的影响。还有些探针药物可用于评估以人类 CYP 为靶点的潜在药物相互作用包括评价 CYP3A4 的咪达唑仑或红霉素和评价 CYP2D6 的右美沙芬。

(2)药物转运的抑制:药物转运体是决定某种药物转运至其作用部位利用率的关键因素,抑制药物转运体可引起有临床意义的药物相互作用。P-糖蛋白表达于肠道上皮细胞管腔面(此处抑制外源性吸收),肾小管上皮细胞的管腔面以及肝细胞的肝小管侧,能将多种化疗药物主动转运至肿瘤细胞外,使肿瘤细胞表现为药物耐受。由于转运体可清除某些药物(如地高辛),抑制这些部位的 P-糖蛋白会引起稳态血药浓度升高。P-糖蛋白抑制药包括维拉帕米、地尔硫草、胺碘酮、奎尼丁、酮康唑、伊曲康唑和红霉素。在毛细血管内皮细胞构成的血-脑屏障上分布有 P-糖蛋白,可将药物转运至脑外,因此抑制 P-糖蛋白活性可增加 CNS 中某些药物的分布(如 HIV 蛋白酶抑制药)。

3.药效学相互作用 由于药物有益作用相加或协同,或者由于使用较小剂量就可达到治疗效应从而减少药物不良反应,联合用药常可带来有益的治疗作用。联合治疗是许多疾病的最佳治疗方法,包括心力衰竭,重度高血压和恶性肿瘤。本节讨论引起不良反应的药效学相互作用。

硝基血管扩张药通过升高血管平滑肌中 NO 依赖的 cGMP 浓度,引起血管舒张。在脉管系统中,5 型环核苷酸磷酸二酯酶(PDE5)可将 cGMP 水解为 5'GMP。而西地那非,他达拉非,伐地那非可抑制 PDE5 而产生药理作用。因此,同时使用 NO 供体(如硝酸甘油)和 PDE5 抑制药,有可能引起严重的低血压。

在抑制血栓形成的治疗作用和引起出血并发症之间,口服抗凝药华法林剂量范围狭窄,易受许多重要的药物相互作用影响。非甾体抗炎药可引起胃和十二指肠溃疡,当与华法林合用时,其胃肠道出血的风险比单独应用华法林增加了将近 4 倍。阿司匹林可抑制血小板聚集,因此阿司匹林可增加华法林治疗患者出血的发生率。最后,抗生素可改变肠道菌群,减少细菌维生素 K 的合成,因此可增强华法林的药效。

非甾体抗炎药的亚类,包括吲哚美辛、布洛芬、吡罗昔康以及环氧合酶(COX-2 抑制药,可拮抗抗高血压药物治疗,尤其是血管紧张素转换酶抑制药,血管紧张素受体拮抗剂和 β 受体阻断药。其对动脉压的影响程度由轻微到严重不等。相反地,阿司匹林和舒林酸与这些降压药物同时使用时,对血压没有影响或仅有轻微升高。

阻断钾离子通道的抗心律失常药物,如索他洛尔与奎尼丁,可引起多形性室性心动过速,称为尖端扭转型(室性)心动过速。低钾血症时可发生由复极异常引起的多形性室性心动过速,利尿药引起的钾丢失可增加这种药物诱发心律失常的风险。

年龄作为药物反应的一个决定因素大多数药物最初是在年轻人和中年人中进行评估的,而在儿童和老年人中使用的数据很少。在儿童和老年人中,药物的药代动力学和药效动力学可发生变化,这些变化可

能引起用药剂量和给药方法的较大改变,以达到预期的临床效果。

(1) 儿童:儿童体内药物的分布并不与其体重或体表面积呈线性关系,也不存在可靠的、广泛适用的原则或公式,以将成人用药剂量换算成安全、有效的儿童剂量。一个重要的原则是,在生理变化期(如新生儿或早产儿或青春期时),药物的药代动力学差异可能是最大的,因此常借助治疗药物监测来调整治疗指数狭窄的药物的用药剂量,这对安全、有效的治疗是至关重要的。

出生时,大多数药物代谢酶的表达水平较低,出生后由同工酶特异性诱导表达产生。CYP2E1 和 CYP2D6 于出生后第一天出现,随后一周内产生 CYP3A4 和 CYP2C 亚家族。CYP2A1 在出生后 1~3 个月才开始表达。一些葡萄糖醛酸途径在新生儿中较低,因此这些新生儿不能将氯霉素葡萄糖醛酸化,出现“灰婴综合征”。如果按照体重或体表面积调整用药剂量,在新生儿期以后儿童肝脏的药物代谢往往超过成年人。以咖啡因作为代谢底物,显示儿童时期 CYP1A2 的发育变化。调节这种发育变化的机制尚不明确,其他药物代谢途径可能按其他模式发育成熟。

新生儿期的药物肾清除率同样较低。足月新生儿 GFR 明显低于成人[$2\sim4\text{ml}/(\text{min}\cdot1.73\text{m}^2)$],早产儿肾功能更低。因此,许多药物必须减少给药量(如氨基糖苷类),以避免毒性药物蓄积。GFR(按体表面积校正)在 8~12 个月时逐渐升高至成人水平。若存在儿童用药剂量的指导方针,则为药物特异性和年龄特异性。

儿童的药物药效学同样不同于成年人。抗组胺药和巴比妥类药物对成年人一般起镇静作用,但却使儿童“过度活跃”。儿童对异丙酚镇静作用的敏感性增强,可引起药物过量,从而引发心力衰竭、代谢性酸中毒以及多器官衰竭等并发症。儿童生长发育的特点也可能成为药物毒性的特异性作用靶点。例如,四环素可使发育中的牙齿永久性着色,糖皮质激素能阻碍儿童骨骼的线性生长。

(2) 老年人:成年后,药物的药代动力学和药效动力学逐渐改变,在不同个体间为获得一个特定效应所需药物剂量的差异日渐增加。药代动力学的变化是由于机体组成和药物清除器官功能的改变所致。药物分布依赖于药物脂溶性和蛋白结合率,体重减轻,血浆白蛋白减少,全身含水量降低以及体脂含量升高,都会导致药物分布的改变。老年人对许多药物的清除率下降。肾功能以不同的速度进行性下降至年轻人的 50% 左右。肝血流量和药物代谢功能也同样下降,但个体间差异较大。一般来说,肝 CYP 的活性降低,但结合机制相对保留。通常,由于脂溶性药物表观分布容积增大和(或)肾功能或代谢清除能力下降,导致药物的消除半衰期延长。

老年人治疗时,药效动力学的变化也是相当重要的影响因素。在任何血浆浓度下抑制 CNS 的药物作用都增强。这是由于年龄增长引起的药代动力学变化、生理变化和内环境自稳能力降低,导致对药物非治疗效应的敏感性增加(如精神药物引起的高血压以及抗凝剂引起的出血)。

在发达国家,老年人口迅速增长。与年轻人相比,这些人患有更多疾病,并且使用更多的处方药和非处方药。同时由于严重的不良反应和药物相互作用,他们所用药物难以获得理想效果。因此,只有在出现明确的指征绝对需要药物治疗时,才应用药治疗,并且给予最小有效剂量。适当监测药物水平,并经常回顾患者的用药史,终止那些没有达到预期效果或者不再需要的药物,可极大的改善老年人的健康。

(朱 颖)