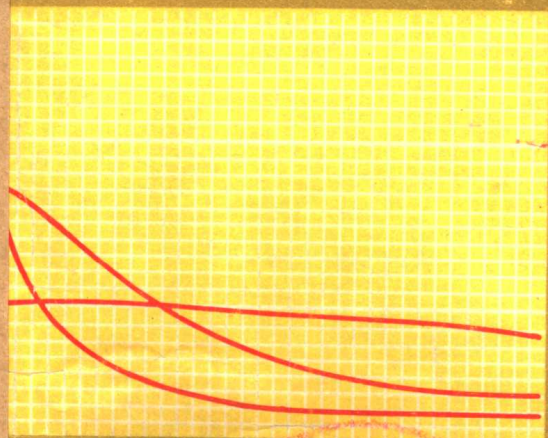


血药浓度与给药方案



血药浓度与给药方案



血药浓度与给药方案

李 端 编著

曾 衍 霖 审阅
王 振 铨

上海科学技术出版社

内 容 提 要

本书根据体内药物浓度和药理作用强度的关系, 简单扼要地介绍血液药物浓度测定的临床意义; 并由浅入深地阐述药物代谢动力学的基本概念, 并以此指导和提出临床用药中应考虑的问题; 最后, 探讨了不同的给药方案, 其中包括: 恒速静脉滴注; 静脉滴注加负荷剂量; 两种不同速率的连续滴注; 多次给药——按固定间隔时间静脉注射; 口服或肌肉注射固定剂量; 以及多次给药的负荷剂量和器官病变时的给药方案等。

本书编写力求从临床用药实际出发, 适当选用必要的药物代谢动力学的数学演算, 以期使读者了解本书的临床意义。本书可供临床医生和医药科研人员参考。

血药浓度与给药方案

李 端 编著

曾衍霖 王振铎 审阅

上海科学技术出版社出版

(上海瑞金二路450号)

新华书店上海发行所发行 上海新华印刷厂印刷

开本 787×1092 1/32 印张 4.25 字数 92,000

1981年2月第1版 1981年2月第1次印刷

印数 1—13,000

书号: 14119·1452 定价: (科四) 0.42 元

前 言

药物是人类用来预防、治疗和诊断疾病的物质。药物作用是药物与机体或病原体相互作用的结果。这种结果，可以在机体的不同水平，即从整体或器官系统、以及细胞和亚细胞结构，乃至分子水平等进行观察研究。而从实践医药学的观点来说，大多数药物的治疗和毒性作用强度，则取决于作用部位，亦或受体部位的药物浓度。

最近二十多年来，药理学的基本理论研究有了迅猛发展。受体学说目前已成为各种生物科学、临床医学和药学研究的一项共同的理论基础。受体已不再是一种纯理论性的概念，而确实是药理作用的物质基础。与此同时，药学研究也在向着纵深发展。其中，药物代谢动力学的研究，这是一门药理学和数学之间的边缘学科，已成为引人注目的方法和手段，对于评价药物的疗效和毒性，安全有效地用药，以及对设计新药，定向改造药物结构工作都具有重要意义。

随着近代科学技术的进步，特别是电子技术的进展，使分析化学实验方法有了很大改进。无论在药物的分离提取方面，还是在药物的分析、鉴定和结构测定方面，以及在分析仪器的发展方面，对于许多学科阐明理论，解决实际问题均有帮助。基于若干灵敏度高和特异性好的微量分析方法的建立和应用，使血液药物浓度测定（少数药物也可测定尿液中的药物浓度）得以在临床逐步推广。

通过对许多重要的药物进行药物代谢动力学研究，对于

许多药物的体内药物浓度和药理作用强度间的关系，了解也更为深入。测定血药浓度，进行定量的药理学研究，并把它作为选择合理的给药方案即选择最适剂量，不同给药途径的合理给药间隔，是否需要负荷剂量，负荷剂量应该用多少，以及预测多次给药时体内药物蓄积过程等提供了科学依据。从而，有助于根据需要，使作用部位迅速达到并维持在有效的药物浓度范围内，尽量做到给药剂量个体化，以提高疗效，减少不良反应。

由此可见，临床医生和医药科研人员掌握一定的药物代谢动力学的知识，对于给药方案的拟订或指导临床合理用药，提高对新药评价的准确性，定会裨益。

本书根据体内药物浓度和药理作用强度的关系，简单地介绍了血药浓度测定的临床意义；由浅入深地阐述药物代谢动力学的基本概念，并以此指导和提出临床用药中所应考虑的问题；最后，探讨了不同给药方案，其中包括：恒速静脉滴注；静脉滴注加负荷剂量；两种不同速率的连续滴注；多次给药——按固定间隔时间静脉注射；口服或肌肉注射固定剂量；以及多次给药的负荷剂量和器官病变时的给药方案等。本书编写力求从临床用药实际出发，适当选用必要的药物代谢动力学的数学演算，以期使读者了解本书的临床意义。可供临床医生和医药科研人员参考。

但是，由于药物种类很多，各种药物的血药浓度与疗效或毒性的关系，以及哪些药物在什么情况下测定血药浓度最有意义，还没有完全掌握规律。因此，尚有待于不断从实践中总结经验，再上升为理论，更好地指导临床实践。

在这里尤其值得强调的是，在利用药物代谢动力学的原理和方法，拟订给药方案时，必须密切结合动物试验和临床实

实践。而计算的准确与否,也必须不断地接受实践的检验。对于数学模型的准确性和参数值的稳定性,也要随时加以注意。

由于编者学识和经验不足,编写此书本应有一个积累过程,但考虑到各方面的需要,才大胆做了尝试,目的在于抛砖引玉。因此,恳切地希望读者批评指正。

最后,本书承蒙易鸿匹教授审阅,提出了宝贵意见,在此,谨致深切的谢意。

李 端 1980.10

于上海第一医学院药理生化教研组

目 录

前言	1
第一章 血药浓度与临床用药	1
第一节 药物在体内的动态平衡	1
第二节 血药浓度与药理作用	4
第三节 血药浓度-时间曲线	10
第二章 药物治疗中的个体化	17
第一节 血药浓度的个体差异	17
第二节 影响血药浓度的因素	19
一、药物的生物利用度	20
二、影响血药浓度个体差异的生物学基础	21
第三节 药物的相互作用	28
第四节 血药浓度测定与给药剂量个体化	36
第五节 测定血药浓度注意事项	39
第三章 药物代谢动力学基础	42
第一节 药物代谢动力学研究目的	42
第二节 药物代谢动力学的房室概念、模型与表观分布容积	43
第三节 药物代谢动力学的速率过程与速率常数	45
第四节 药物代谢动力学的单室模型与开放形二室模型	49
一、单室模型	49
二、开放形二室模型	51
第五节 药物代谢动力学几个重要参数的测定	55
一、生物半衰期($t_{1/2}$)	55

二、表观分布容积(V_d)	57
三、药物清除率(C)	58
四、吸收速率常数(K_a)	59
第六节 药物的代谢与排泄	61
一、单室模型	61
二、二室模型	62
第七节 药物代谢动力学综合思考题解析	63
第八节 药物代谢动力学参数的临床意义	71

第四章 给药方案的拟订

第一节 恒速静脉滴注	76
第二节 静脉滴注加负荷剂量	78
第三节 两种不同速率的连续滴注	82
第四节 多次给药——按固定间隔时间静脉注射固定剂量	86
第五节 多次给药——按固定间隔时间口服或肌肉注射固定剂量	90
第六节 多次给药的负荷剂量	92
第七节 器官病变时的给药方案——药物的个体消除速率常数 $\hat{K}$ 的图解法	94
第八节 肾功能不良患者的剂量调节	99
一、连续用药	99
二、间歇用药	100
三、举例说明	102
第九节 用一点法预测肝肾衰竭患者的给药方案	104
第十节 给药方案的计算	107
一、静脉滴注实例	107
二、静脉注射实例	109
三、口服给药实例	111
四、负荷剂量计算	112
五、肾衰竭时的给药方案实例	113

附录	115
附表 1 抗菌药物的药物代谢动力学数据	115
附表 2 抗心律失常药物的药物代谢动力学数据	119
方程式一览表	120
主要参考文献	126

第一章 血药浓度与临床用药

第一节 药物在体内的动态平衡

血液在体内循环(图 1-1),起着物质交换的媒介作用。当药物进入人体后,血液则成为药物体内转运的枢纽。绝大多数药物借助血液到达作用部位或受体部位。药物集结至一定浓度后,才能产生应有的药理效应。

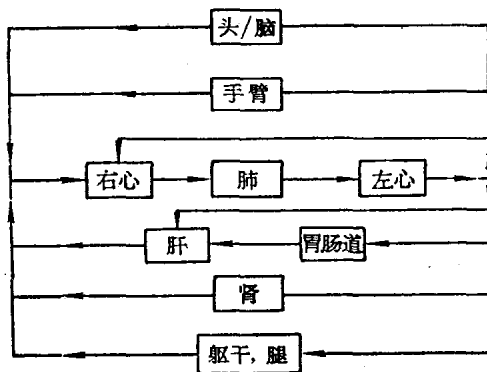


图 1-1 体内血液循环途径

然而,实际上,药物在体内的分布却有明显的选择性,即使在血液中也一定是均匀分布的。药物的这种分布关系和药物的作用之间未必都存在直接关系,而分布多的组织,常常不是表现药理作用的器官。不过应该指出,药物在组织中的

分布,或在作用部位与受体的结合,是一种可逆性的生理生化过程。而且,这种过程服从于质量作用定律,并处于动态平衡之中(图 1-2)。也就是说, 每种药物按特定的型式分布于体液及组织中,这种型式却又随时间和剂量而发生变化。描述不同药物的体内平衡状态,可能需要用不同的图解。图(1-2)只可作为一种综合性的图解来加以认识。

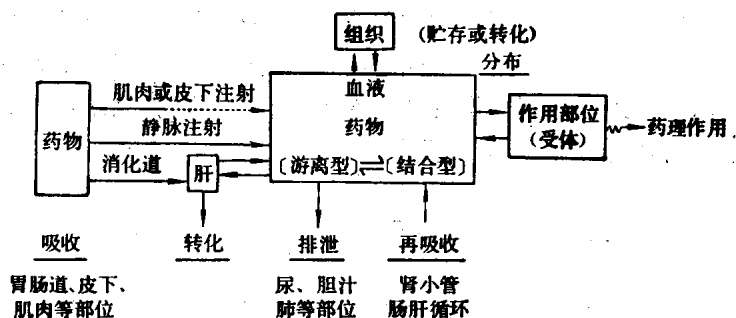
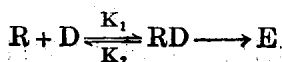


图 1-2 药物在体内的动态平衡过程
(——示影响血药浓度的主要环节)

例如,若在血浆中发生蛋白结合的药物,则必须考虑结合型和游离型药物之间的平衡,以及游离型药物扩散进入组织分布时所发生的影响。

药物与受体相结合的方式,则是属于化学性的。大多数药物的这种结合,系通过范德华键、氢键、离子键等结合方式而实现,因此其作用是可逆的。现以药物-受体的相互作用服从质量作用定律为例,用下式表示动态平衡关系:



上式中R代表受体，D代表药物分子，RD代表药物-受体复合物，E代表药理效应，而 K_1 及 K_2 分别代表吸附和解吸的速率常数。

由于被占领的受体数量，决定于受体周围的药物浓度，以及单位面积或单位容积内的受体总数。当被占领受体数增加时，药物效应将变得更加强烈；而当全部受体被占领时，药理作用将达到最大程度。由此可见，药理效应与RD的浓度成正比，而生成RD的浓度多少又与R和D的多寡密切相关。所以：

$$E = K_3[RD]$$

式中 K_3 为比例因子。在平衡时，则：

$$\frac{[R][D]}{[RD]} = \frac{K_2}{K_1} = K_D$$

K_D 是药物-受体复合物的解离常数。

根据质量作用定律，被药物所占领的受体部位则与游离型的药物浓度成正比，直至大约10%的受体被占领时；而占领10%~90%时，将与游离型药物浓度的对数成正比。

显而易见，作用可逆性的药物，其血药浓度常与储存部位及受体上的药物浓度保持着动态平衡。也就是药物与组织成分的结合，大多为可逆性的，组织与血液间仍保持动态平衡关系。例如，地高辛在多数人的血清和心肌中的浓度比为1/40~1/50，而且在不同时间和不同血药浓度时，这个比值变化不大。鉴于这种关系，尽管血药浓度和组织浓度之比，可出现一些个体差异及时间性的差异，但通常尚不致达到足以使血药浓度失去意义的地步。所以，测定血药浓度，可以反映心肌中的药物浓度。而且，不论组织结合程度如何，大多数药物

的血药浓度可以作为药物与受体结合程度的有用指标。事实上,可能受体上的药物浓度与血药浓度的关系,比之作用部位的组织浓度更加密切,因为组织结合往往大部分在无活性的部位,而且许多药物仅作用于细胞的表面。

根据药物代谢动力学的研究,血药浓度-时间曲线,虽然可以呈现多种类型,但许多药物的药理作用,包括疗效和毒性,往往则与血药浓度相关。因此,推测组织中分布或与受体相结合的药物浓度与血药浓度有关,是合乎道理的。

第二节 血药浓度与药理作用

许多药物的药理作用强度与作用部位的药物浓度有关。药物在血液中的浓度变化,常可反映作用部位的浓度变化。而且,一般说来,仅游离型的药物是具有生物活性的。

药物的治疗作用强度和维持时间,除直接的刺激作用外,在理论上则取决于受体部位保持活性型药物的足够浓度。受体部位是位于身体任何地方,与药物或其代谢物相结合而产生药物效应的分子。如果,药物有可测的治疗作用数值,例如血压、凝血酶元时间或心率的变化,则通过测定这些参数的变化,就可以估计药物的适当剂量。有时,在控制性的临床试验中,受体对药物的效应可被定量,例如降血糖药物的血糖降低,给予利尿剂后的电解质排泄,某些香豆素类的抗凝血作用等。但在特殊情况下,知道体内药理作用强度随药物浓度而发生的变化是相当重要的。表(1-1)列举抗高血压药物的剂量范围。在高血压的药物治疗中,可通过测定血压变化来判断所需要的剂量。开始治疗时,通常采用较低的安全剂量,然后按血压效应或副作用逐渐增加剂量。其有效降压所需要的药

物剂量的个体差异,决定于下列两个因素:第一是所需要的降压作用的程度;轻度高血压周围阻力须降低 10%~20%者,只需要较小剂量的血管扩张剂;而严重血管痉挛的高血压,须使周围阻力降低二倍者,则需要较大剂量。第二是药物剂量和作用部位药物浓度之间关系的个体差异,导致这种剂量-浓度关系变化的个体差异,包括吸收完全程度,分布状况和排泄率等因素。

表 1-1 抗高血压药物的剂量范围

药 物	每天剂量(mg)	变化范围(倍数)
双氢氯噻嗪	50~200	4
氯 噻 酮	50~200	4
氯苯甲噻二嗪	300~1500	5
安体舒通	50~400	8
利 血 平	0.125~1.0	8
胍 苯 哒 嗪	50~500	10
甲 基 多 巴	250~3000	12
心 得 安	40~600	15
胍 乙 啶	10~500	50

但在缺乏容易测定的终点时,必须用药物剂量与治疗作用有关的其它方法。在这样的情况下,药物的血液浓度用来指导选择适当的药物剂量,可能是有用的。

四十年代后期, Brodie 等发现药物的药理作用与血药浓度密切相关。相同的血药浓度在不同种属的动物,可取得极为相似的药理反应。把同样剂量的环己巴比妥 (100mg/kg)

给予小鼠、家兔和大鼠，由于代谢速率显著不同，尽管作用维持时间相差可达4~7倍以上，但苏醒时的血药浓度都非常相似，即在血浆药物浓度为60 $\mu\text{g/ml}$ 时，恢复了翻正反射。有些药物虽然有效剂量种族差异很大，而有效血药浓度却很相近。例如，垂体促性腺激素抑制剂ICI_{164,384}，其有效剂量的种属差异高达250倍，但有效血药浓度均近于3 $\mu\text{g/ml}$ 。保泰松在兔与人的抗炎作用有效剂量各为300mg及5~10mg/kg，相差也达几十倍，但有效血药浓度都在100~150 $\mu\text{g/ml}$ 附近。

更有意义的是，苯妥英钠在大部分患者抗惊厥和抗心律失常的有效血药浓度在10~20 $\mu\text{g/ml}$ 之间。随着血药浓度增高，毒性反应也加重。在血药浓度达到20~30 $\mu\text{g/ml}$ 时，可出现眼球震颤；30~40 $\mu\text{g/ml}$ 时出现运动失调；超过40 $\mu\text{g/ml}$ 可出现精神异常。同样，水杨酸血药浓度与疗效和毒性的关系也很密切，详见表(1-2)。

表 1-2 水杨酸血药浓度与疗效和毒性的关系

血药浓度(mg%)	5~10	>25	35~40	55~85	80~110	125~140	160~180
疗效或中毒症状	镇痛	抗风湿	抗炎	轻度中毒	中度中毒	重症中毒	致死

由此启示人们，(1)在解释不同动物或人的不同有效剂量时，不能简单地归咎于对药物的敏感性差异，因其有效血药浓度有时却相似。因此，将动物实验获得的关于药物疗效或毒性反应的资料用于人，并进行比较时，应首先以血药浓度为基准；(2)药物作用与血药浓度之间的关系，较之与剂量的关系更密切。为此，现将一些重要药物的安全有效血药浓度归结于表(1-3)，以供参考。

表 1-3 一些重要药物的血药浓度与治疗作用的关系

药 物	血 药 浓 度	药 理 作 用	测 定 方 法
乙醚	900~1000 $\mu\text{g/ml}$	麻醉作用	气相层析
丙烯炔巴比妥	1~4 $\mu\text{g/ml}$	”	”
溴化物	40~50 $\mu\text{g/ml}$	镇静作用	分光光度
苯巴比妥	20 $\mu\text{g/ml}$	”	分光光度、气相层析
异戊巴比妥	5 $\mu\text{g/ml}$	”	”
司可巴比妥	1 $\mu\text{g/ml}$	”	”
戊巴比妥	1 $\mu\text{g/ml}$	”	”
氯乙烯醇	4~6 $\mu\text{g/ml}$	”	气相层析
炔己蚁胺	5~10 $\mu\text{g/ml}$	”	”
导眠能	0.2~0.4 $\mu\text{g/ml}$	”	分光光度
安眠酮	2~5 $\mu\text{g/ml}$	”	”
甲乙哌啶酮	10 $\mu\text{g/ml}$	”	气相层析
度冷丁	0.6~0.75 $\mu\text{g/ml}$	”	分光光度
溴梦拉 (Bromural)	1~3 $\mu\text{g/ml}$	镇静-催眠作用	气相层析
阿达林	1~3 $\mu\text{g/ml}$	”	”
水合氯醛	5~10 $\mu\text{g/ml}$	催眠作用	”
副醛	30~150 $\mu\text{g/ml}$	”	”
硫贲妥	30 $\mu\text{g/ml}$	”	分光光度
丙烯硫贲妥	30 $\mu\text{g/ml}$	”	”
丁硫二胺	2~4 $\mu\text{g/ml}$	镇静-抗痉作用	”
酰胺咪嗪	2~10 $\mu\text{g/ml}$	抗惊厥作用	气相层析
苯巴比妥	10~20 $\mu\text{g/ml}$	”	气相层析、分光光度
苯妥英钠	10~20 $\mu\text{g/ml}$	”	
扑痫酮	10~20 $\mu\text{g/ml}$	”	”
酰胺咪嗪	3~8 $\mu\text{g/ml}$	”	
甲琥胺	2.5~7.5 $\mu\text{g/ml}$	”	”
乙琥胺	30~50 $\mu\text{g/ml}$	”	
苯琥胺	10~19 $\mu\text{g/ml}$	”	”
三甲双酮	600~800 $\mu\text{g/ml}$	”	
(以其活性代谢物)			

(续表 1)

药 物	血 药 浓 度	药 理 作 用	测 定 方 法
	二甲双胍计算)		
利眠宁	1~2 $\mu\text{g/ml}$	安定作用	荧光分光光度
眠尔通	10~20 $\mu\text{g/ml}$	"	气相层析
甲硫哒嗪	0.04~0.3 $\mu\text{g/ml}$	"	荧光分光光度
氯丙嗪	0.5~0.7 $\mu\text{g/ml}$	安定、止吐作用	气相层析
羟苯丁酯(Hydroxyphenamate)	5~10 $\mu\text{g/ml}$	肌肉松弛、安定	"
肌安宁 (Carisoprodol)	10~40 $\mu\text{g/ml}$	肌肉松弛	"
Zoxazolamide	3~12 $\mu\text{g/ml}$	"	分光光度
泰尔登	0.04 $\mu\text{g/ml}$	抗精神病、止吐	荧光分光光度
丁酰啦咪	4~6 $\mu\text{g/ml}$	抗精神病	"
Trimethobenzamide	1~2 $\mu\text{g/ml}$	抗眩晕	"
丙咪嗪	2~6 $\mu\text{g/ml}$	抗抑郁作用	"
去甲丙咪嗪	0.6~1.4 $\mu\text{g/ml}$	"	"
阿密替林	0.3~0.9 $\mu\text{g/ml}$	"	分光光度
去甲替林	0.015~0.035 $\mu\text{g/ml}$	"	分光光度、气相层析
羟基安定	1~2 $\mu\text{g/ml}$	"	气相层析
锂	0.5~1.3 毫克当量/ml	"	火焰分光光度
达尔丰	0.1~0.2 $\mu\text{g/ml}$	镇痛作用	气相层析
吗啡	1 $\mu\text{g/ml}$	"	"
镇痛新	0.14~0.16 $\mu\text{g/ml}$	"	荧光分光光度
保泰松	40~60 $\mu\text{g/ml}$	"	分光光度
醋氨酚	10~20 $\mu\text{g/ml}$	"	"
水杨酸盐	50~100 $\mu\text{g/ml}$	镇痛	"
	350~400 $\mu\text{g/ml}$	抗痛风	
	>250 $\mu\text{g/ml}$	风湿热治疗	
苯丙胺类	1~2 $\mu\text{g/ml}$	中枢兴奋	气相层析
利多卡因	1~2 $\mu\text{g/ml}$	局部麻醉	"