

第 2 版

心 血 管 疾 病 药 物 治 疗 手 册

Cardiovascular Pharmacotherapeutics Manual



原著

William H. Frishman
Edmund H. Sonnenblick
Domenic A. Sica



主译 胡大一

副主译 王吉云



人民卫生出版社

心 血 管 疾 病 药 物 治 疗 手 册

Cardiovascular Pharmacotherapeutics Manual

原 著 William H. Frishman
Edmund H. Sonnenblick
Domenic A. Sica

主 译 胡大一

副主译 王吉云

主 审 许玉韵

译 者	胡大一	王吉云	马志敏	侯晓霞	陈 喆
	全其广	杨进刚	史旭波	王淑敏	王长华
	高 颖	魏毅东	于海荣	王国宏	马 力
	韩雅蕾	梅 宇	李 洁	刘 杰	初 楠
	董晓冬	梁晋霞	谢文丽	王 颖	常连芳
	郑 华	朱晶岩	袁彦菊	尚美生	

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

心血管疾病药物治疗手册/胡大一主译. —北京:
人民卫生出版社, 2006. 6
ISBN 7-117-07668-2

I. 心... II. 胡... III. 心脏血管疾病-药物
疗法-手册 IV. R540.5-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 051270 号

心血管疾病药物治疗手册

主 译: 胡大一

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 北京新丰印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/32 印张: 27.5

字 数: 957 千字

版 次: 2006 年 6 月第 1 版 2006 年 6 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-07668-2/R·7669

定 价: 49.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

人民卫生出版社

McGraw-Hill *A Division of The McGraw-Hill Companies*



Cardiovascular Pharmacotherapeutics Manual, 2nd edition

ISBN: 0-07-137363-2

Copyright © 2004 by the McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or distributed by any means, or stored in a database or retrieval system, without the prior written permission of the publisher.

Simplified Chinese translation edition jointly published by McGraw-Hill Education (Asia) Co. and People's Medical Publishing House.

心血管疾病药物治疗手册 第2版

本书中文简体字翻译版由人民卫生出版社和美国麦格劳-希尔（亚洲）出版公司合作出版。未经出版者预先书面许可，不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分。

敬告：本书的译者及出版者已尽力使书中出现的药物剂量和治疗方法准确，并符合本书出版时国内普遍接受的标准。但随着医学的发展，药物的使用方法应随时作相应的改变。建议读者在使用本书涉及的药物时，认真研读药物使用说明书，尤其对于新药或不常用药更应如此。出版者拒绝对因参照本书任何内容而直接或间接导致的事故与损失负责。

图字：01-2004-6081

目 录

第 1 章	与心脏病学有关的临床药理学基本原理	1
第 2 章	α -肾上腺素能受体阻滞剂和 β -肾上腺素能受体 阻滞剂	22
第 3 章	胆碱能和抗胆碱能药物	64
第 4 章	钙通道阻滞剂	72
第 5 章	肾素-血管紧张素轴: 血管紧张素转换酶抑制剂和 血管紧张素受体阻滞剂	105
第 6 章	利尿剂在心血管疾病中的应用	141
第 7 章	镁离子、钾离子和钙离子可能在心血管疾病治疗 中的作用	168
第 8 章	正性肌力药物	187
第 9 章	有机硝酸盐类药物和硝普钠	202
第 10 章	中枢抗肾上腺素能药物与神经元阻滞药物	218
第 11 章	非特异性血管扩张性降压药	227
第 12 章	抗心律失常药物	231
第 13 章	抗血小板药和抗血栓药	284
第 14 章	溶栓药物	333
第 15 章	降脂药物	358
第 16 章	药物联合治疗	406
第 17 章	选择性和非选择性多巴胺受体激动剂	426
第 18 章	前列腺环素及其类似物	434
第 19 章	尿钠肽: 奈西立肽	444

2 目 录

第 20 章	内皮素抑制剂：波生坦	454
第 21 章	心血管药物的相互作用	466
第 22 章	外周血管疾病的药物治疗	502
第 23 章	补充疗法在心血管疾病治疗中的应用	521
第 24 章	儿科心血管药理学	549
第 25 章	感染性心内膜炎和风湿热	590
附录		627
附录 1	心血管药物的药物代谢动力学特点	627
附录 2	心血管药物的使用方法	676
附录 3	妊娠期心血管药物应用指南和护理	806
附录 4	肝病和/或充血性心力衰竭病人心血管药物推荐 用量	818
附录 5	肾功不全病人剂量调整	831
附录 6	心血管药物与性别	844
附录 7	老年人部分心血管药物代谢动力学，清除途径 和剂量调整	847
附录 8	心血管药物和人种问题	860

1 | 第 1 章

与心脏病学有关的临床 药理学基本原理

本章集中讨论一些影响心血管药物药效学和药物代谢动力学作用特点的基本药理学原理。本文首先讨论药物受体药理学，随后对药物分布、代谢、排泄以及各种疾病状态对药物代谢动力学的影响进行概括论述。

受体

近 100 年来，人们已经认识到，一种药物要引起反应，必须与其受体发生相互作用。受体是药物与机体之间的联结体，是药物敏感性的主要决定因素。受体（1）识别并与药物结合；（2）随之受体构型和电荷分布发生改变；（3）将药物结构所固有的信息（细胞外信号）转换为细胞内的信息，从而引起细胞功能的改变。受体可以是任何功能性大分子，常见的一些内源性调节物质如激素或神经递质的受体。

受体特性

受体常常是蛋白、脂蛋白或糖蛋白，包括（1）调节蛋白，调节内源性物质如神经递质、激素等的作用；（2）酶类，常常为药物所抑制；（3）转运蛋白如 Na^+ ， K^+ -ATP 酶；以及（4）结构蛋白如微管蛋白。

1. 门控通道与突触递质（如乙酰胆碱、去甲肾上腺素）及模拟它们作用的药物密切相关。这些受体通过改变跨膜电位来调节通过膜的离子流。目前已了解得比较清楚的烟酸乙酰胆碱受体是一种由五个亚单位构成的蛋白，其中两个亚单位与乙酰胆碱选择性结合，从而通过改变构型而使 Na^+ 通道开放。在没有激动剂的情况下，该通道保持关闭状态。其他药物如抗焦虑药以同样的方式作用于由 γ -氨基丁酸调节的 Cl^- 通道。调节过程的时序是极快的（数毫秒）。

2. G 蛋白（与鸟苷酸相互作用）散在分布于细胞膜上，可与一个以上的受体发生作用。它们调节酶，如腺嘌呤环化酶及离子通道的活性。G 蛋白数量大且具有很大的多样性，这可能是有些情况下药物选择性的原因。一个突出的例子是特异性 G 蛋白在心肌毒蕈碱受体调节中的作用，受体激活增加了钾离子的通透性，导致细胞超极化和电活动性下降。

3. 跨膜酶类，如蛋白酪氨酸激酶可以识别配体，如胰岛素和几种生长因子等。这些配体结合于受体的细胞膜外区域，通过变构效应激活细胞浆内结构域的酶活性位点，从而使受体酪氨酸发生磷酸化。这种信号传导过程持续进行，使其他的细胞内蛋白包括丝氨酸和苏氨酸也发生磷酸化。这些受体的向下调节是很常见的，因此限制了配体（药物）作用的强度及持续时间。

4. 亲脂性药物的受体位于细胞内，这些药物（激动剂）可以穿透浆膜而与细胞内大分子选择性结合。药物-受体复合物随后与 DNA 结合，从而调节基因的表达。上述反应的时间是缓慢的（达数小时），药物消失后药物作用之所以还可持续数小时或数天，是由于受影响基因所表达的蛋白更新需要一段时间。

四种主要类型的受体如图 1-1 所示。跨膜信号传导也包括几种对受体激活发生反应的第二信使系统。这些系统包括（1）环磷酸腺苷（cAMP），是由配体激活的腺苷酸环化酶作用于三磷酸腺苷而产生的，它通过激活选

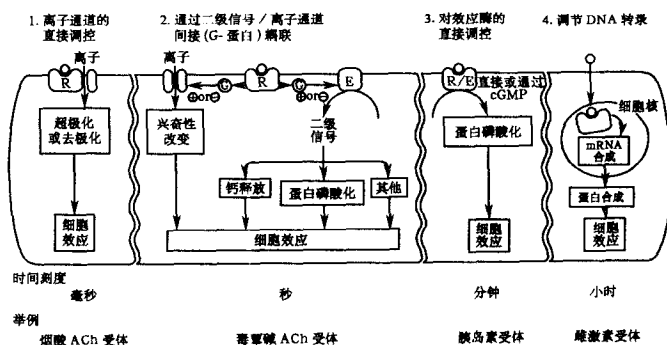


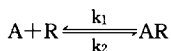
图 1-1 四种主要类型的药物受体及与其细胞效应的联接过程

E, 酶; G, G 蛋白; R, 受体分子

择性蛋白激酶而介导多种激素及药物的反应；(2) 磷脂酰肌醇，通过细胞膜内的磷脂酶 C 的水解作用，产生水溶性的三磷酸肌醇，后者进入细胞内而释放结合的钙离子；(3) 脂溶性甘油二酯，它存在于细胞膜中，并在此激活磷脂酶 C。

药物-受体作用动力学

药物或激动剂与其受体的相互作用关系如下：



这里 R 代表未被结合的受体，AR 是药物-受体复合物。

根据质量作用原理，正反应的速率即可由 $k_1 [A][R]$ 得出，而逆反应的速率则由 $k_2 [AR]$ 得出。

解离常数 $\{K_d\} = [A][R]/[AR]$ ，与 k_2/k_1 正相关；结合（亲和）常数 $\{K_a\} = 1/\{K_d\}$ ，与 k_1/k_2 正相关。

每个常数都是一种药物及其受体所特有的。

药物-受体相互作用可以是下面的任意一种键：范德华力、离子键、氢键或共价键。这种作用力通常是较弱的，是一种可逆的联结方式，因为共价结合会有效破坏受体功能（这在不可逆性抑制剂会很受欢迎，如胆碱酯酶抑制剂、二乙氧磷酰硫胆碱和对硫磷）。受体的亲和力因其所要实现的目的功能不同而变化很大。突触后受体对内源性神经递质的亲和力较低，后者在突触间隙内释放的浓度就较高。相反，细胞内类固醇受体对激素的亲和力则较高，这类激素在血循环中浓度就很低。

定量问题

测定在不同药物剂量（浓度）下的药物效应，并对药物效应和剂量作图，就会获得一个矩形双曲线（图 1-2A）。引起 50% 最大效应所需的剂量（ ED_{50} ），是对不同药物及不同类型受体进行定量比较的最好指标，因此对药物效应与剂量对数进行作图是很有必要的。这样，可以更加精确的确定 ED_{50} （图 1-2B），因为它位于曲线相对呈线性的部分。当药物反应被看作等级反应时，这种线性关系是成立的。

剂量对数-效应曲线还可用于鉴别竞争性与非竞争性抑制，这是许多常用药物的特性。竞争性抑制指激动剂与拮抗剂竞争性结合受体的活性位点（例如， β -肾上腺素能受体阻滞药物是 β -肾上腺素能受体位点的竞争性抑制剂）。拮抗剂与活性位点结合不引起生物学效应，但可导致剂量对数-

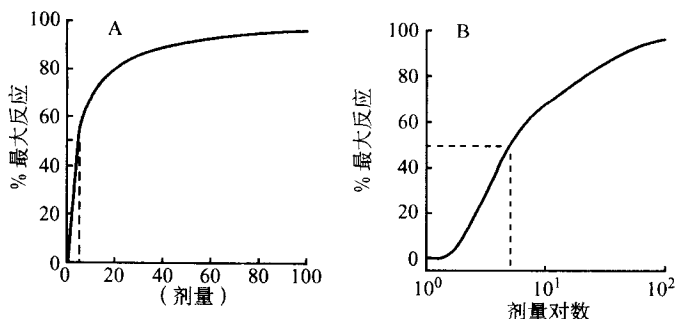


图 1-2 理论剂量（浓度）-效应曲线

A. 算数剂量标尺。B. 对数剂量标尺。虚线：50%效应的确定。

效应曲线向右移位，表明要达到最大效应需要更多的激动剂（图 1-3A）。相反，非竞争性抑制剂与活性位点以外的位点结合，因而使激动剂在任何剂量下都不能达到最大效应（图表 1-3B）。可能存在对受体活性部位远端作用的阻滞。举例来说，维拉帕米和硝苯地平是钙离子拮抗剂，它们通过阻止钙离子内流，而非特异性的阻断平滑肌收缩。

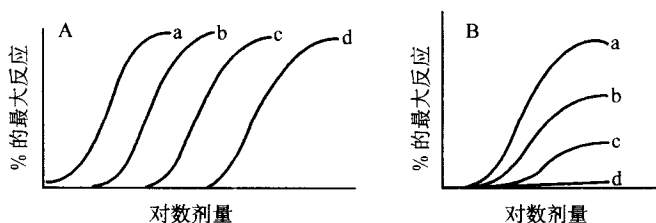


图 1-3 说明竞争性和非竞争性抑制剂的对数剂量-反应曲线（A 和 B）

A 图中 a 为单用激动剂的曲线，b、c 和 d 是竞争性抑制剂存在并逐渐增加浓度时的曲线。B 图中，a 是单用激动剂的曲线，b、c 和 d 是在有非竞争性抑制剂存在且浓度增加时获得的曲线。

部分激动剂所引起的反应性质上与完全激动剂相似，但远不能达到最大效应。当部分激动剂存在时，完全激动剂不能产生其全部效应，这一点非常重要，部分激动剂在此充当抑制剂的作用。非选择性 β -受体阻滞剂，吲哚洛尔，具有突出的部分激动剂的活性。本希望这样一种药物对

于伴有哮喘及其他肺疾病的心脏病患者颇有价值，但这种价值却始终没有体现出来。

药物的两种基本特性，效力（内在活性）和效能必须鉴别开来（图1-4A）。部分激动剂不能产生全部效应，因此与全部激动剂相比效力较低。效力实际上是药物-受体复合物的一种特性，因为对不同的受体系统，一种药物的效力是可变化的。效能指产生一个标准反应所需要的药物浓度或剂量。图1-4B中所示的是作用于同一种受体的一系列药物，它们效能各异却可能拥有相似的效力；随着剂量增加，每种药物可以达到相同的最大效应。图1-4C中显示了几种激动剂的剂量对数-效应曲线，它们效能相近而效力不同。效能常被看作是药物-受体结合常数的函数。临床上，首过代谢明显的药物失活较快，或与受体接触存在其他一些障碍，致使虽然它在体外对受体具有较强的亲和力，实际上却可能需要较大剂量才能达到所需要的药物效应。高效能本身并不是一种药物在治疗中的有利条件。治疗指数常常是需要考虑的指标。效能加倍可能伴有毒性的同样增高，因此最终并无益处。

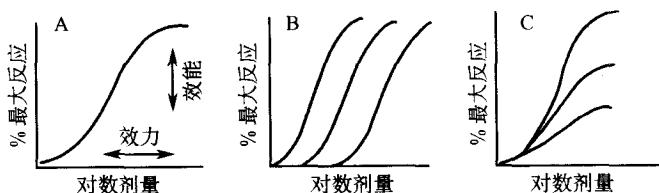


图1-4 A. 鉴别效力和效能（内在活性）的对数剂量-反应曲线。B. 效能相近而效力各异的3种药物的反应。C. 效力相近而效能各异的3种药物的反应。每种情况的受体系统都是相同的

受体理论中一个基本规律是：一种受体要产生生物学反应必须被结合，而所产生的生物学反应是与被结合的受体数量成比例的。然而，最终效应——血压变化、肾脏功能、排泄等等——由于受体后事件的复杂性，却不会表现为一种简单的比例关系。剩余受体理论认为，在所有受体的特定位点被结合之前，就可以达到最大效应。严格的讲这是一个数量概念，因为剩余（未被结合的）受体与其他受体在同一点性质上并无不同。剩余受体可占总数的10%~99%，使得亲和力较低的激动剂也能发挥最大效应。

对受体功能的调节是很常见的。受体下调是指在长期暴露于激动剂时受体数量减少的现象，导致受体对激动剂的敏感性减低。此后受体数量可

恢复正常。例如，在心力衰竭患者静点多巴胺时，常常由于心肌 β -肾上腺素能受体的下调导致药效丧失。上调最初是通过去除神经支配后导致的超敏性显示出来的。去交感神经支配使突触后肾上腺素能受体接触的神经递质（去甲肾上腺素）数量减少。经过一段时间以后，受体数量增加，导致对小剂量激动剂的敏感性增强。药物（利血平、可乐定）所致的交感神经递质耗竭可产生同样的效应。甲状腺功能亢进时心脏 β -肾上腺素能受体数量增加，从而增强了心脏对儿茶酚胺的敏感性。因此，甲状腺毒症常常伴有心动过速，普奈洛尔对这种症状治疗有效。

药物分布与药物（代谢）动力学

虽然药物与受体结合是大部分药物产生效应所必需的，但所结合的受体数量仅为体内受体总数的一小部分。调节体内全部药物的移动、代谢及排泄的机制是至关重要的。用药剂量、用药途径、起效和持续时间、作用强度、用药频率以及常见的毒副作用都与这些代谢机制有关。

药物跨膜转运

肾脏内几乎所有药物的移动都需要通过滤过作用（肾小球）、主动转运（肾小管）、被动转运和以及易化扩散的方式来进行跨膜转运。在大多数情况下，大部分的药物跨过大部分的生物膜时都是通过简单扩散的方式进行的。沿浓度梯度被动移动的分子流量可由 Fick 定律计算得出：

$$\text{分子流（每单位时间的分子数）} = C_1 - C_2 \frac{\text{面积} \times \text{渗透性系数}}{\text{厚度}}$$

这里 C_1 和 C_2 分别代表较高和较低浓度；面积指扩散面积；渗透性系数是指分子在扩散过程中的移动性；厚度是扩散路径。

因此，分子迁移的速率和方向取决于（1）未被结合的药物的跨膜浓度梯度；（2）药物的脂溶性。大多数药物，由于都是弱的有机碱或酸类，故因其 pK 及环境 pH 的不同，而成为离子型或非离子型形式。非离子型由于更具有脂溶性，较易跨膜扩散，而离子型则大部分被排除在生物膜之外。这个规律在脑中遵守得最为严格，脑组织毛细血管紧密的缝隙连接阻止亲水性药物向细胞内扩散，从而建立起所谓的血-脑屏障。在生理 pH 条件下，带有电荷的药物，如特非那定和新斯的明，一般是被排除在脑组织之外的。相反，在肝脏中，血液可以通过富有孔隙的肝血窦，因此血浆成分，包括带电的和不带电的药物，也都可以很容易地通过并进入组织间

隙，从而直接与肝细胞接触，在这里药物转运的选择性要弱的多。

吸收

药物从应用部位的吸收也遵循着上述的一般原则。其他的影响因素包括可溶性、分解速度、吸收部位的药物浓度、吸收部位的循环情况以及吸收表面的面积等。

药物应用的途径

舌下途径

舌下给药可避免胃的酸性环境所造成的破坏以及肠道和肝脏的首过消除（首过效应），从而避免了吸收过程中的药物丢失和酶的破坏。这种途径常用于硝酸甘油（心绞痛）、麦角胺（偏头痛）及某些睾丸激素制剂（避免严重的首过效应）的给药。

口服途径

该途径除给药方便外，其结构、表面积以及肠道的运动均有利于药物的吸收，药物的吸收可发生于整个胃肠（GI）道中。在这里药物转运适用被动转运的规则。沿胃肠道的 pH 梯度影响着具有不同 pKs 的药物的吸收。药物的水溶性及脂溶性可能成为互相对抗的因素，即一种药物可能是脂溶性的，有利于吸收，但太不溶于水，又会导致吸收很差或不稳定。吸收速率部分受肠道血流的调节，肠道血液负责将药物由吸收部位转运出去，从而保持一个较高的胃肠道-血液浓度梯度以及胃排空时间（大多数药物主要在肠道吸收）。药物吸收因肠道 pH、有无食物及其性质、精神状态、有无 GI 及其他疾病、内分泌状态以及有无影响 GI 功能的药物等因素的改变而变化。

药物可以通过肝脏由门静脉系统和体循环中大量（高提取率）或少量（低提取率）清除。肝脏清除的多少称作提取率。因此高提取率的药物其血浆清除速率对肝血流量非常敏感。肝血流的增加或减少将分别促进或抑制血浆中药物的清除。相反，肝血流的变化对于低提取率药物的清除则影响较小，因为每单位时间内所清除的药物是非常少的。肝脏摄取能力下降，如在严重肝脏疾病及衰老时，可使首过效应明显减弱，从而对高提取率药物的血浆清除能力也明显减低。

直肠途径

该途径主要用于婴儿、持续呕吐以及意识不清患者的给药。吸收遵循被动转运的规律，但常常不如胃肠道其他部分有效。因为低位直肠的血液直接进入体循环，因此部分经直肠应用的药物可以避免首过效应。

肺途径

肺途径主要用于气体及可吸入药物的给药，还可用于尼古丁及其他滥用药物如压碎的可卡因的使用。这些药物由于其脂溶性较高，分子较小，而肺泡表面积又极大（约 200m^2 ），因此可以很快吸收。

皮肤途径

这种给药途径在某些心脏、中枢神经系统（CNS）以及内分泌系统的药物使用中已开始流行，可获得缓慢而持久的疗效。皮肤较大的表面积（ 2m^2 ）以及丰富的血供（30%）均有利于药物的吸收。皮肤给药的优点有：血药浓度更为稳定，避免了首过效应，因用药频率大大减少而具有更好的依从性，没有注射相关风险，而且消除了口服用药时吸收的多变性。经此种途径应用的药物必须疗效相对较强，小剂量时即可有效，有足够的脂溶性和水溶性以使之能够穿透皮肤的数层组织结构；还必须没有刺激性，作用稳定可持续数日。炎症可通过增加皮肤血流，而促进药物的吸收。经皮肤途径使用的药物包括东莨菪碱、硝酸盐、可乐定以及雌二醇等。

注射途径

该途径可避免首过效应。静脉内给药可使药物迅速到达体循环，且其剂量准确程度之高是其他途径所不能比拟的。肌肉和皮下注射给药决定了药物吸收进入体循环的速率与药物的脂溶性及注射区域局部的循环有关。肾上腺素可在皮下注射时加用，可以收缩血管从而延缓药物的吸收。药物还可通过留置导管给药进入局部循环（如血管生长因子），以及直接注射进血管内皮和心肌（如基因治疗，细胞治疗）。

生物利用度

这个概念有两方面的含义：（1）绝对生物利用度，即药物口服应用后，得以进入体循环的部分，与经静脉应用时的相比，所占的比例，从而

反映了首过效应的大小；(2) 同一种药物不同制剂的相对生物利用度。

通过对血浆药物浓度与时间进行作图，我们可以计算曲线下面积，作为生物利用度的一个指标（图 1-5）。该曲线还可显示血药浓度峰值及达峰时间。在这些指标中，每个指标的生物等同制剂都应该是一致的。然而，不同制剂之间可能会有很大的差异，反映了胃肠道中不同形式的制剂（丸剂、胶囊等）药物释放的能力和速率。可能影响生物利用度的因素包括：胃肠道内的条件、pH、食物、疾病、其他药物、代谢及/或药物在肠壁和肝脏内的结合。理论上，应该在同一个体、相同条件下测定不同制剂的生物利用度。一种药物的治疗指数越窄，生物利用度的变化影响越大。

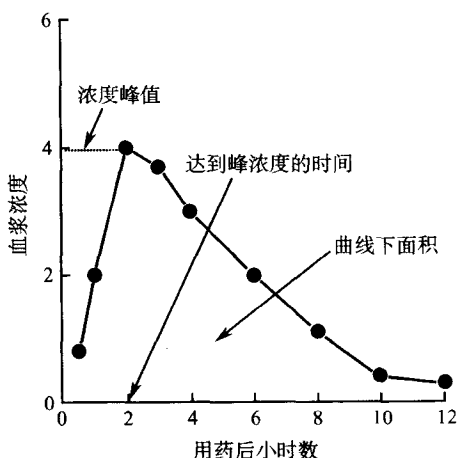


图 1-5 作为时间函数的药物的理论血浆水平。曲线用于确定生物利用度，因为曲线标出了峰浓度、达峰时间以及曲线下面积（AUC）

药物的组织内分布

组织的血液供应和药物的血浆浓度是药物在组织内分布的主要决定因素。血供丰富的器官，如肾脏、脑和甲状腺可迅速的与药物接触，而骨和脂肪组织仅能接触到很小一部分剂量。由于质量作用和跨细胞膜的被动扩散，血浆药物浓度较高时，产生的组织药物水平亦较高。脂溶性的药物较易通过胎盘，从而可使药物分布到发育中的胚胎组织，并可能对其发生作

用。因此，妊娠期间不提倡应用任何药物；其中噻嗪类利尿剂和华法林以及另外一些药物尤其不宜应用。药物的再分布可以影响药物作用。例如，现已公认，苯二氮草类和硫喷妥作用的终止并不是通过药物的代谢和排泄来实现的，而是药物由脑向外周组织发生再分布的结果。

部位特异性给药可以增加疗效并减少药物毒副作用。但由于正常的机体机制却常使药物易于广泛分布到与所希望作用的药物受体无关的部位，这种方法仅在极少数的药物中得到了应用。应用诸如 L-多巴和柳氮磺胺吡啶的前体药物可以观察到一种器官导向现象，L-多巴在中枢神经系统中转换为其活性形式——多巴胺，而柳氮磺胺吡啶可在低位大肠中通过肠道细菌的作用转换为有活性的水杨酸盐。

血浆蛋白的结合

大多数药物都可在一定程度上与血浆蛋白结合。白蛋白可与多种药物发生结合，特别是那些酸性及中性药物。虽然已知有一些选择性作用位点，但结合常常是非特异性的。碱性药物也可与白蛋白结合，但主要还是与 α_1 -酸性糖蛋白结合，这是一种急性期反应蛋白。载脂蛋白也可以结合一些亲脂性的及碱性的药物。还有许多高度特异性的蛋白，它们与甲状腺素、视黄醇、皮质激素传递蛋白等结合，但对药物及其他外源性物质意义不大。

药物与血浆蛋白的结合通常是可逆的，结合及释放的半衰期极短（以毫秒计）。因而即使大量（紧密）结合，生理条件下也是迅速可逆的。由于决定药物跨膜被动转运速率的浓度梯度仅取决于游离的药物，因此，药物与血浆蛋白的结合，通过降低跨毛细血管细胞膜的浓度梯度减慢了血浆中药物的清除。可见，药物与所有血管外位点、受体的接触，药物的代谢、储存以及排泄在很大程度上都受血浆蛋白结合的调节。因此，许多药物的半衰期是与其蛋白结合力相关的。相反，主动转运（如在近端小管中）是不受血浆蛋白结合影响的。例如，硝苯地平 96% 与血浆蛋白结合，其半衰期仅为 1.8 小时。在这种情况下，由于结合的快速可逆性，与蛋白结合的药物部分就变成了一个现成的药物储备池。

肝脏的摄取对血浆蛋白的结合非常敏感。对于低摄取率的药物，与血浆蛋白结合相当重要，而肝脏摄取率较高的药物则较少受血浆蛋白结合的影响。

药物由结合位点的转移增加了血浆中游离药物的比例，因而也增加了血管外腔室的有效药物浓度。同样，不适当的增加药物剂量以致超出了血

浆蛋白的结合能力，也会升高血浆中未结合部分药物的浓度，从而可能导致不希望有的药物作用。在以下情况下，血浆结合蛋白的浓度和效力可能会下降：

- 白蛋白：烧伤、坏死、囊肿性纤维化、硬化、炎症、败血症、营养不良、肿瘤、衰老、妊娠、应激、心力衰竭。尿毒症可降低酸性药物的结合，但不影响碱性药物。
- α_1 -酸性糖蛋白：衰老、口服避孕药、妊娠。

每种情况下都应该考虑到药物处理发生改变的可能性。

分布容积

理想条件下，人们假定药物是在一个或更多的体液腔室中进行分布的。分布的表观容积（Vd）指可能含有药物的体液的容积。

$$V_d = \frac{\text{剂量}}{\text{血浆药物浓度（达到平衡后）}}$$

例如，Vd=血浆容积（如肝素），指药物与血浆蛋白广泛结合，大部分药物都存留在血浆中。Vd=总的体液容积（如苯妥英钠和地西洋），药物均匀的分布于整个机体中。然而，应当避免将 Vd 值与某一特定的解剖腔室联系起来，因为药物与血管外位点的结合（如普鲁卡因、维拉帕米、美托洛尔）会显著影响 Vd 的测定。其重要性在于 Vd 可能随年龄、性别及疾病等情况的变化而改变。因此，血浆蛋白的合成、骨骼肌质量、脂肪组织质量、脂肪：肌肉比值以及机体水合作用等的变化都将反映在 Vd 上，从而会显著改变一种药物的治疗作用及毒性反应。Vd 值，如果应用合理的话，可为药物的体内分布、体液腔室的改变、作用强度判断以及药物清除速率提供一定的信息。

半衰期与清除

半衰期（ $t_{1/2}$ ）是指血浆药物浓度下降一半的时间，通常与药物应用的途径及剂量无关。半衰期是假定药物可在所有的体液腔室间达到分布平衡，理论上是药物在整个机体内 $t_{1/2}$ 的真实反映，与药物作用的持续时间密切相关。 $t_{1/2}$ 来自于一级反应，是由药物消除相中药物血浆浓度-时间的半对数图表中计算得出的，反映了药物的代谢和排泄过程（图 1-6）。这一时相的线性特点是指指数动力学（一级反应）的反映，表明药物血浆浓度不会使消除的限速步骤达到饱和。这一过程可以用速率常数 k 来表示，代表单位时间内的微小变化。 $t_{1/2}$ 和 k 这两个因素可以通过以下方程联系起来：