

药物临床评价

I

徐世淞 编

上海科学技术文献出版社

前 言

1980年夏,在上海地区召开的“国家基本药物目录”讨论会上,临床医师和药剂师普遍反映,前国内缺乏介绍药物治疗学进展的书籍,现有的药物使用说明书过于简短,特别是新药,一般药书中尚未收载,因而给临床用药造成一定困难。

编写本书的主要目的是向医务工作者和医药院校师生提供有关新药的理化性质、药理作用、药动学、临床用途、不良反应、注意事项、用法用量及药物过量等资料,同时介绍国外对常用药物,包括新药的临床评价情况,以供临床用药时参考。

本书第一章简要介绍有关评价药物的基本原则,包括药效学和药动学的基本概念、药物的临床前及临床评价原则。以后各章按药物的主要临床用途分类评价常用西药的临床地位及药物治疗学进展,然后重点介绍有关的新药资料。所选的新药主要是国内已经生产的品种,少数是目前尚处于研制和临床试用阶段的品种,这些药物在国外均已确定临床地位和用途,并已达到较为成熟的地步,有些药物已为国内外药典所收载。

书中所引的参考资料反映国外近几年来进展情况,其中有些文献资料是作为推荐性的,以便于读者进一步查阅参考。

全书将分册出版。

由于笔者水平有限,经验缺乏,书中一定存在缺点和错误,请广大读者批评指正。

编 者
1981年11月

目 录

第 一 章	评价药物的基本原则	1
第一节	评价药物的药理学基础	1
第二节	药物的临床前评价	10
第三节	药物的临床评价	19
第 二 章	用于焦虑和失眠的药物	27
第一节	抗焦虑药	28
第二节	镇静催眠药	30
第三节	氟 安 定	34
第 三 章	抗精神病药	39
第 四 章	用于情感性疾病的药物	48
第一节	抗抑郁药	48
第二节	抗躁狂药	52
第三节	阿米替林	54
第四节	碳 酸 锂	56
第 五 章	食欲抑制药及其他中枢神经系统兴奋药	62
第一节	食欲抑制药	62
第二节	中枢兴奋药的其他用途	63
第三节	哌 甲 酯	65
第四节	匹 莫 林	67
第 六 章	抗癫痫药	71
第一节	述 评	71
第二节	丙戊酸钠	75
第三节	卡马西平	78
第 七 章	洋地黄类强心甙	83
第 八 章	抗心律失常药	88
第一节	述 评	88
第二节	丙 吡 胺	91
第三节	乙胺碘呋酮	96
第 九 章	抗心绞痛药	99
第 十 章	用于周围血管和脑血管疾病的药物	100
第一节	周围血管疾病	100
第二节	脑血管疾病	101
第十一章	用于治疗休克的药物	103
第一节	述 评	103

第二节	多巴胺	108
第三节	多巴酚丁胺	110
第十二章	抗高血压药	114
第一节	述 评	114
第二节	可乐定	117
第三节	哌唑嗪	119
第四节	敏乐啉	122
第五节	硝普钠	125
第十三章	利尿药	130
第十四章	抗凝药	134
第一节	述 评	134
第二节	华法林	137
第十五章	用于支气管哮喘的药物	141
第一节	述 评	141
第二节	丙酸培氯松	144
第十六章	用于酸性消化性疾病的药物	149
第一节	述 评	149
第二节	西咪替丁	150
第十七章	抗蠕虫药	155
第一节	评 述	155
第二节	甲苯咪唑	156
第十八章	金属拮抗药	158
第一节	述 评	158
第二节	青霉胺	159
中文药名索引		164
英文药名索引		166

第一章 评价药物的基本原则

正确评价药物是一个较为复杂的问题,除了要掌握必要的药理学基础知识外,尚应了解某种药物的各项有关资料,包括临床前和临床研究两方面。本章就这些问题的基本原则作一简略介绍。

第一节 评价药物的药理学基础

药理学主要是研究药物与机体之间的相互作用。药效学(Pharmacodynamics)和药动学(Pharmacokinetics)是药理学的两个主要分支学科^[1]。药效学是研究药物在机体内的药理效应、治疗作用和毒理反应等,亦即是研究药物怎样作用于机体。药效学包括阐明药物作用机制、构效关系(SAR)以及药理效应与剂量或血药浓度之间的关系等。药动学又称为药物动力学、药理动力学、药物代谢动力学及药代动力学等,为了简短起见,并与药效学相对应,似以统一称为药动学为宜^[2]。药动学是研究药物及其代谢物在体内的数量或血浓度的时间性变化,亦即是研究机体怎样作用于药物(对药物的生理处置过程)。这些时间性变化过程通常可分为活性药物在吸收部位的释出、药物的吸收、分布及消除等,药物的消除包括代谢和排泄两方面。药动学涉及到用数学方法表示影响药物生理处置的体内生物学过程,这种体内过程亦可受到药物的影响。可用某些模型简述药物的体内过程,并由这些模型推导出一系列数学公式^[3]。研究药动学可为制备最佳剂型、确定给药方案及理解许多药物的相互作用提供科学依据。

为了正确评价和合理使用药物,必须同样重视药物的药效学和药动学资料,以下概述有关的基本概念^[4~5]。

药效学基本概念^[6]

药物作用机制

一般说来,药物可通过以下方式而发挥作用:

1. 特异性受体 许多药物通过与受体结合而产生作用。
2. 抑制酶活性 有些药物通过抑制某种酶而产生作用,如单胺氧化酶抑制剂、胆碱酯酶抑制剂及黄嘌呤氧化酶抑制剂等。
3. 多种药物通过影响代谢过程而产生作用,如磺胺类、胰岛素、抗生素、噻嗪类利尿药及丙磺舒等。
4. 有些药物通过其理化特性而发挥作用,如挥发性麻醉药(包括脂溶性、分子大小及蒸气压)及渗透性利尿药和泻药。
5. 有些药物通过直接的化学反应而产生作用,如络合剂及制酸药。

激动剂和拮抗剂^[7]

激动剂(Agonist)是指一种可产生某种特定生物效应的药物或内源性物质,这种生物效

应的大小直接与激动剂分子占领受体的程度成比例。激动剂所产生的效应与其血浓度呈S形关系。在实际应用中,于最大效应的20~80%之间,激动剂血浓度的对数与其效应直接呈正比关系。

当一种药物能使受体失效,从而阻止受体与激动剂结合并发生效应,该药即称为拮抗剂。当拮抗剂与受体呈可逆性结合,同时增加激动剂剂量可对抗拮抗剂的作用时,则称为竞争性拮抗。当激动剂(不管浓度如何)对拮抗作用不能产生影响时,则称为非竞争性拮抗。如果拮抗剂与受体呈不可逆性结合或可使受体发生改变而阻止激动剂的接近,则亦可发生非竞争性拮抗。

拮抗作用可分为药理性和生理性两种。药理性拮抗是指两种以上药物作用于同一受体上;而生理性拮抗则是指药物通过作用于其他受体部位而对抗某种效应系统的活动。例如心得安(β 受体拮抗剂)引起的心率减慢可被异丙肾上腺素(β 受体激动剂)所对抗,此即药理性拮抗;另外,心得安的上述作用亦可被阿托品(毒蕈碱样胆碱能拮抗剂)所对抗,此即生理性拮抗。

作用相加和增强^[8]

两种以上药物作用于同一靶器官或靶细胞时可发生作用相加,亦就是药物总的效应等于相同剂量的各种药物单用时所产生效应的总和。药理性作用相加是指药物通过相同的机制或受体部位而发挥作用,生理性作用相加则涉及到产生相同生理反应的两种以上效应系统的活动。

当两种以上的药物联合使用时,对靶器官或靶细胞的效应大于各种药物效应的总和时即称为作用增强或协同作用。这种情况一般是由于各种药物通过不同的机制而达到相同的终点所致,这为许多用于癌肿和感染的联合化疗方案提供了基础。药物的协同作用除了可增强药理作用外,通常亦可减少每种药物的剂量,从而避免因单独使用较高剂量的某药时所产生的毒性。

剂量-效应曲线^[9]

剂量-效应曲线应更准确地称为对数剂量-效应曲线,这是用图表示药物剂量(以对数表示,为 x 轴,即横座标)与生物效应(为 y 轴,即纵座标)之间的关系。一般而言,如果血浆与受体之间的药物浓度达到平衡,同时受体对药物的反应是可逆反应,则在最大效应的20~80%之间的剂量-效应曲线呈直线关系。这种最大效应称为药物的效力(Efficacy),亦就是药物产生某种治疗作用的能力。如果药物剂量-效应曲线较为平坦或患者产生不可耐受的不良反应,则可影响药物效力。利用药物效力可比较产生相同反应的各种不同药物。通过测定药物的临床最大耐受反应即可测出药物的相对效力。效力不仅取决于药物吸收和消除速率,亦取决于药物对受体的亲和力及其在受体部位产生药理效应的能力。

药物效价(Potency)是指某药产生的药理效应等于对照标准品时的剂量比值。药物效价必须是在产生相等效应时才予比较。这时即可将被试药物(供试品)的剂量与可产生相同效应的标准品剂量进行比较。在剂量-效应曲线图上,当左侧的曲线与右侧的曲线相比较时,则表明左侧者效价较高。如果两种药物的效力(即可达到的最大效应)相同,则绝对效价的临床意义不大。如果两种药物的效力不等,亦就是其中一种药物剂量加大并不能产生相同的最大效应,这时药物效价就有较大的临床意义。

剂量-效应曲线平坦,说明剂量增加较多时效应增加很小;而剂量-效应曲线陡峭则说明

剂量增加较少时效应增加很大。

剂量-效应曲线右移反映药物特定剂量的作用受到拮抗。例如,用剂量-效应曲线表示异丙肾上腺素(激动剂)所产生的心率增快作用,当预先给用心得安(拮抗剂)后,为要产生与以前相等的心率,则需增加异丙肾上腺素的剂量,结果新得到的一条剂量-效应曲线就将右移。

治疗指数^[10]

在动物实验中,治疗指数是表示半数致死量(LD_{50})与半数有效量(ED_{50})之比。治疗指数愈大,则药物安全范围亦愈大。而在临床上,治疗指数常用来表示药物最低中毒血药浓度与最高治疗血药浓度之比。如果这两种血药浓度十分接近或有某种程度的重叠,则可说明药物治疗指数较小,如地高辛和茶碱即是如此。而对另一些药物,如青霉素和心得安,中毒血药浓度与治疗血药浓度的差距较大,则表明它们的治疗指数较大。

治疗范围(治疗血药浓度)^[10]

为要达到药物满意的药理效应(无明显毒性)所需的血药浓度范围称为治疗范围。治疗范围的上限通常是由开始发生不良反应而加以确定。治疗范围可以很宽(如青霉素),亦可以很窄(如地高辛)。对于某种药物来说,治疗范围亦可因临床所需的药理作用不同而有所差别。例如阿司匹林用于解热镇痛时仅需较低的血药浓度,而当用于消炎时则需较高的血药浓度。

药物不良反应(副反应)

根据世界卫生组织(WHO)的定义,对药物产生的任何有害或不需要的反应统称为不良反应,这些反应是在给予预防、诊断或治疗用剂量时所发生的^[11]。至于误用和滥用药物及服药自杀等均不算作不良反应。药物不良反应包括轻度的副作用和严重的毒性反应,亦包括特异质反应和过敏反应。对于药物,特别是新药的不良反应,必须给以充分的重视,并及时报告。为了尽快收集不良反应,WHO已建立了药物不良反应监察中心,我国药政部门亦已着手采取相应措施。

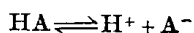
药 动 学 基 本 概 念^[12,13,14]

药物的理化特性

药物分子通常具有三种重要的理化特性:(1)脂溶性;(2)电离度;(3)分子大小。许多药物具有较高的脂溶性,这有利于药物穿透胃壁和肠壁、血脑屏障、胎盘屏障及细胞膜。脂溶性药物经由肾小球滤入肾小管后,几乎全部被肾小管重吸收,这类药物只有在体内代谢为水溶性较大的代谢物后才能随尿排出体外。

药物在到达其作用部位之前,必须穿透一种以上的屏障,如体表、血管内皮、细胞浆膜及细胞内膜等。这种转运虽然亦可经由主动转运等过程来完成,但通常是由被动扩散而进行转运。被动扩散过程的特点是,药物分子顺着浓度梯度而运动,并不消耗能量。扩散的速率取决于药物的理化特性。许多药物可看作是弱电解质,能以离解和非离解两种形式存在,两者比例有赖于介质的pH值。一般认为,只有非离解的药物才有足够的脂溶度而透过生物膜,至于离解度很大的水溶性药物,只有那些分子较小者才能通过生物膜。水溶性离子的分子量超过100时即不易通过细胞浆膜孔(肝实质细胞例外),许多药物的分子量均大于100,故不能通过膜孔,但锂原子的原子量仅为7,故锂离子有其一定特点。

药物的离解(电离)度取决于其 pK_a 及溶液的 pH ^[15]。以弱酸性药物为例,其电离反应式为:



根据质量作用定律,可由下式求出离解常数 K_a :

$$K_a = \frac{(H^+)(A^-)}{(HA)}$$

式中(HA)为未离解的酸性药物浓度, (H^+) 为氢离子浓度, (A^-) 为离解药物的浓度。按照 Henderson-Hasselbalch 方程式:

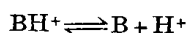
$$pH = pK_a + \log \frac{(A^-)}{(HA)}$$

当药物有 50% 离解时, pK_a 就等于 pH 。上式亦可重排为:

$$\log \frac{(A^-)}{(HA)} = pH - pK_a$$

由上式可见,当溶液 pH 接近弱酸药物的 pK_a 时,将可显著影响药物的离解度,在某些情况下亦可显著影响其体内分布。

对于碱性药物,这时的 pK_a 实为碱性药物(B)的共轭酸(BH^+)的酸性离解常数,反应式为:



$$pH = pK_a + \log \frac{(B)}{(BH^+)}$$

掌握了某种药物的 pK_a , 即可预测该药在各种体液内的离解情况^[16]。对于 pK_a 为 3.5~7.5 的弱酸药物, pH 较高时离解度增加;而对于 pK_a 为 7.5~10.5 的弱碱药物, pH 较低时离解度较高。苯巴比妥为 pK_a 等于 7.2 的弱酸药物,当 pH 较低时基本上不离解,但在血浆中(pH 为 7.4),仅有 40% 未离解:

$$\log \frac{(A^-)}{(HA)} = pH - pK_a = 7.4 - 7.2 = 0.2; \quad \frac{(A^-)}{(HA)} = 1.58$$

而在碱性尿中,苯巴比妥的离解度增高,排泄加快。利用这种现象,在苯巴比妥中毒时可使尿液碱化,从而加速药物排泄。另外,华法林是一种 pK_a 为 5.1 的弱酸药物,在 pH 仅为 1.4 的胃液中不发生离解,这有助于该药的吸收。对于碱性药物如苯丙胺,情况恰恰相反,在 pH 较低时离解度较高,这类药物口服时胃内不吸收,需至碱性的肠道内才吸收;当注射给药时,血浆中的药物可扩散入胃液中。具有相同 pK_a 的不同药物,由于脂溶性相异,故体液 pH 对这类药物的影响亦有差别。例如,尿液酸化时苯丙胺在尿中的排泄增多,而氯丙嗪则不然,这可能是由于氯丙嗪的脂溶性较强,故在肾小管内的重吸收较多。

药物的溶解度可明显影响药物的吸收,口服后的药物如不能溶解,则亦不能被吸收。一般说来,药物制剂的溶解愈快,则吸收速率和程度均愈高。

隔 室^[17]

隔室是一种数学概念,而不是一种生理概念,它是用于描述药物在体内的分布特征。

最简单的药动学模型是一室模型,它表示血浆中的药物即刻进入组织,并与组织中的药物浓度达到平衡。血浆药物浓度呈简单的单相下降。应该指出的是,虽然血浆与一种或几种组织之间达到平衡,但血浆与组织中的浓度不一定是相等,亦很少是相等。从理论上讲,很少的药物是符合一室模型概念,但在临床上,这种概念常是一种有用而简单的近似法。

对于许多药物的药动学性质,宜用两室模型加以描述。在用此模型时,静脉给药后血浆

浓度呈双相下降。所谓两室模型即是指中央室和周边室,简略地讲,中央室是指血浆和药物可迅速进入的某些组织,而周边室则是指药物较慢进入的其他组织。

偶而需用较为复杂的多室模型以描述某些药物的消除特性。在多室模型中,深室是指药物在进入时较为缓慢的一种或数种组织,同时在消除时离开组织的速率亦较缓慢。例如胍乙啶在神经组织中的消除速率较为缓慢,即是其中一例。反之,浅室是指药物在分布早期的一种为时短暂的隔室,它用于表示药物在分布至中央室之前与血管内的某些成分短暂的结合。

一级动力学

一种药物或底物在单位时间内以恒定的百分数转运时即称为一级动力学过程。例如呈被动转运过程的药物吸收和肾小球滤过就是一级过程。这时转运速率直接与药物浓度成正比,转运过程的绝对速率则稳步下降。

药物的代谢、肾小管分泌及胆汁分泌是主动转运过程,一般用 Michaelis-Menten 动力学描述。但从实用角度出发,大多数药物在治疗浓度范围内,这些转运过程可遵循一级动力学过程。有些例外情况则用零级动力学描述。

在数学上,一级动力学可由下列速率方程式表示:

$$\frac{dA}{dt} = -KA$$

式中 A = 药量, K = 转运过程中的速率常数。将上式积分和转换后可得出下列方程式,以表示在时间 t 的药量(A_t)与初始药量(A_0)之间的关系:

$$A_t = A_0 e^{-Kt}$$

在一室模型中,将此式的两面均除以分布容积,则可用下式表示在时间 t 的浓度(C_t)与起始浓度(C_0)的关系:

$$C_t = C_0 e^{-Kt}$$

这一方程式可用于预测浓度变化与时间的关系。当用半对数纸图示一级动力学过程时(纵座标为药物浓度或体内药量的对数,横座标为时间),则可得出一斜率为 K 的直线。

可用一简单的例子来说明一级动力学过程。例如有一种药物,其半衰期(指药物浓度下降一半所需的时间)为 6 小时,起始浓度为 20 微克/毫升,经 6 小时后降为 10 微克/毫升,经 12 小时后降为 5 微克/毫升,经 18 小时后降为 2.5 微克/毫升。很清楚,虽然降低的百分数是恒定的,但在连续下降的过程中,下降的绝对量逐步减少。

零级动力学^[18]

又称剂量有关动力学或容量限制动力学。体内的许多酶系统,如代谢、肾和胆汁排泄、胃肠道主动和易化吸收等都是一级过程。虽然在临床上,药物的血浆浓度一般是在某一酶系统的容量范围内,但亦有例外情况。这时反应过程就不是一级过程(反应速率与药物浓度成正比),而是零级过程,即不管药物的浓度如何,反应以固定速率进行。这种现象在苯妥英、阿司匹林、双香豆素、乙醇和丙磺舒的代谢过程中最为清楚。此时药物剂量与血药浓度之间不复存在常数关系,血药浓度的升高与剂量增加不成比例。这是由于酶系统已经饱和,因而药物浓度增加时消除速率的增加愈来愈少。在一级动力学向零级动力学的转变过程中,上述两种反应过程可同时存在。

零级动力学过程的一个例子是,假设某种药物的血浆浓度为 24 微克/毫升,以后每隔 6

小时下降 4 微克/毫升,即依次为 20、16 及 12 微克/毫升。

Michaelis-Menten 动力学^[19]

需酶参与的主动转运和代谢过程对于底物(如药物)量有一定限度的容量。其最大速率(V_m)与特定酶或转运系统呈函数关系。根据下列 Michaelis-Menten 方程式,药物浓度的下降率(dC/dt)与药物浓度(C)和最大速率(V_m)有关:

$$-\frac{dC}{dt} = \frac{V_m C}{K_m + C}$$

式中 K_m 是 Michaelis 常数,由上式可见,当下降率为 $V_m/2$ 时,则 $C = K_m$,就是说 K_m 是下降率为最大速率一半时的药物浓度。

应提及下列两种特殊情况:

(1) 如果浓度 C 较 K_m 要小很多,则上式成为:

$$-\frac{dC}{dt} = \frac{V_m}{K_m} \cdot C$$

这时药物下降率与药物浓度成正比,此即一级动力学过程。由于大多数药物的治疗浓度常远低于 K_m ,同时酶反应或分泌活动的速率常远低于可能的最大速率,因而它们均为一级动力学过程。

(2) 当浓度 C 大大超过 K_m 时,则上式成为:

$$-\frac{dC}{dt} = V_m$$

这时药物浓度下降率不管药物浓度如何高,均处于可能达到的最大速率,此即零级动力学过程。

半衰期($t_{1/2}$)^[20]

药物消除包括排泄和代谢(生物转化)两方面,通常用消除速率常数(K 或 K_{el})来表示消除过程。此常数是体内所有代谢和排泄过程的速率常数的总和。消除半衰期($t_{1/2}$)与消除速率常数有关,其关系可用下式表示:

$$K_{el} = \frac{\ln 2}{t_{1/2}} = \frac{0.693}{t_{1/2}}$$
$$\text{或 } t_{1/2} = \frac{0.693}{K_{el}}$$

如前所述,半衰期系指某一定药物浓度下降一半所需的时间。消除速率常数和终末半衰期通常可用半对数纸作图而测得。

现以符合一室模型的药物安替比林为例,当一次口服该药 10 毫克,药物完全按一级动力学过程消除,在半对数纸上药物消失曲线呈一直线,由血药浓度-时间曲线图上可见,半衰期为 10.5 小时, $K_{el} = \frac{0.693}{t_{1/2}} = 0.066 \text{ 小时}^{-1}$ (单位为时间的倒数)。将直线外推至时间 0 时的浓度 C_0 为 19.1 毫克/升,这时按下列方程式可计算出任何时间的浓度,这些浓度与实际测得的数据完全一致:

$$C = 19.1 \cdot e^{-0.066 \cdot t}$$

对于符合两室开放模型的药物,当静脉给药后,如果以血药浓度的对数对时间作图,则得出的曲线可明显分为两部分。在药物分布至组织中后,曲线进入一缓慢下降的 β 相或消除相,主要表示中央室内的药物产生不可逆的消除。 β 半衰期($t_{1/2\beta}$)即消除半衰期可由下式算出:

$$t_{1/2\beta} = \frac{\ln 2}{\beta} = \frac{0.693}{\beta}$$

式中 β 为曲线的斜率, β 的单位为时间的倒数, 如小时⁻¹。 β 消除相或终末相的直线可被外推至时间 0, 其交点 B 等于截距。外推的那段直线与药物在分布期间所实际测得的血药浓度显然不同, 从实测曲线的各测定点上减去外推线上相应点后, 则可得到一新的直线, 称为 α 相或分布相。实测曲线的开始那部分(血药浓度下降较快)即是 α 相或分布相, 表示药物从中央室迅速分布至周边室。 α 半衰期($t_{1/2\alpha}$)可由下式算出:

$$t_{1/2\alpha} = \frac{\ln 2}{\alpha} = \frac{0.693}{\alpha}$$

式中 α 为斜率, α 相直线的截距为 A , α 的单位亦是时间的倒数。在 $t_{1/2\beta}$ 与 $t_{1/2\alpha}$ 这两种动力学参数中, 前者较为重要, 通常即称为半衰期或消除半衰期。每经过 $t_{1/2\beta}$ 这段时间, 体内的药量将依次消除一半。

血药浓度-时间曲线下的面积可由下式表示:

$$AUC_{0 \rightarrow \infty} = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}$$

在任何时间(t)的浓度(C)可由下式算出:

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

当半对数纸上的对数是常用对数(log)而不是自然对数(ln)时, 则在计算 α 和 β 时必须将斜率乘以 2.303。

在研究药物半衰期时, 有一点很重要, 即采血时间应适当地延长, 使能测得 β 相半衰期。例如, 早先报道安眠酮的半衰期约为 4 小时, 这样长的半衰期对催眠药来讲是个优点, 因为服药后的第 2 天早晨, 体内大部分药物已被消除, 从而不易引起蓄积中毒。但以后发现, 上述半衰期是 α 相半衰期, 该药的 β 相半衰期是 40 小时左右, 因此每晚连续服药时, 体内药物将发生蓄积, 直至达到稳态血药浓度。

表观分布容积(V_d)

人体显然不是均一的, 药物在各种组织中的浓度各不相同。表观分布容积是指体内全部药物按血浆中同样浓度分布时所需的体液总容积。分布容量纯粹是一种理论概念, 并非指一种真正的容积, 而是表示药物从血浆进入周围组织中的程度。药物在体内的总量 A (毫克/公斤) 就等于分布容积 V_d (升/公斤) 乘以血药浓度 C (毫克/升), 即 $V_d = \frac{A}{C}$

V_d 可用以表示药物在体内的分布情况。例如, 当药物的 V_d 大于 1 升/公斤时, 则说明药物的组织浓度高于血浆浓度; 而当药物的 V_d 小于 1 升/公斤时, 则药物的组织浓度低于血浆浓度。华法林的 V_d 为 0.1 升/公斤, 表明该药的血浆浓度较全身平均浓度高 10 倍。

药物的 V_d 可用数种方法测定。对于上述的安替比林(符合一室模型), 将药物剂量(静脉注射或一次口服)除以外推至时间 0 的表观血药浓度(C_0)即可得出 V_d :

$$V_d = \frac{10 \text{ 毫克/公斤}}{19.1 \text{ 毫克/升}} = 0.52 \text{ 升/公斤}$$

此数值符合安替比林在体液内的实际分布情况, 并在事实上已用于测定体液量。另一较好的测定方法为:

$$V_d = \frac{\text{体内药物总量}}{\text{血药浓度}} = \frac{F \cdot D}{K_{el} \cdot AUC_{0 \rightarrow \infty}}$$

式中 F 为药物被吸收的百分数, D 为剂量, K_{el} 为消除速率常数, $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 是指从时间 0 至

无穷大之间血药浓度-时间曲线下的面积。如果药物是静脉注射,则 $F \cdot D$ 即为 D 。如果药物是口服,则需知道药物的吸收情况(生物利用度)后才能准确地了解体内药物总量。

假如 F 为已知,则可利用 V_d 算出为要产生一定的平均血药浓度($\bar{C}$)所需的药物剂量(D)。平均血药浓度($\bar{C}$)等于给药间隔时间内的 AUC 除以给药间隔时间(τ):

$$\bar{C} = \frac{AUC}{\tau}$$

由于 $AUC = \frac{F \cdot D}{K_{el} \cdot V_d}, \quad \bar{C} = \frac{F \cdot D}{\tau \cdot K_{el} \cdot V_d}$

因而 $D = \frac{\bar{C} \cdot \tau \cdot K_{el} \cdot V_d}{F}$

或 $D = \frac{\bar{C} \cdot \tau \cdot V_d}{1.44 \cdot F \cdot t_{1/2}} \quad \left(\text{因 } t_{1/2} = \frac{0.693}{K_{el}} \right)$

清除率

清除率是指一种药物或内源性物质从生物系统内被除去的情况。清除率的单位通常是采用毫升/分钟。

机体总清除率(Q_s)是指某种药物从体内除去的速率。由于清除率仅指特定的药物,在计算时不受体内药物代谢物的影响。以动力学术语讲,机体清除率是分布容积(V_d)与消除速率常数(K_{el})的乘积。消除速率常数是指血药浓度的自然对数对时间的曲线斜率,它等于 $0.693/t_{1/2}$ 。

$$Q_s = V_d \cdot K_{el} = V_d \cdot \frac{0.693}{t_{1/2}}$$

或 $Q_s = \frac{F \cdot D}{AUC}$

清除率能较半衰期更好地表示药物从体内被消除的情况。

生物利用度(Bioavailability)^[21]

药动学的一个重要的实际应用是测定药物制剂的生物利用度。后者系指药物从某一制剂中被吸收入全身血循环中的速率和相对数量。可通过测定药物进入全身循环的相对量($AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 或尿中排出的药量)、血药峰浓度(C_{max})及达峰时间(t_{max})来估定生物利用度。例如:

$$\text{生物利用度}\% = \frac{\text{药物制剂口服后的 } AUC}{\text{静脉注射相同量药物后的 } AUC}$$

一般说来,对于需长期应用的药物,药物的吸收总量通常较吸收速率为重要;而对于不常用的药物或需迅速达到较高血药浓度和组织浓度才能奏效的药物,血药峰浓度和达峰时间可能较为重要。

生物利用度取决于药物制剂的物理性质,如溶解度、颗粒大小和赋形剂等,同时亦取决于药物进入体循环前在肠壁和肝脏内的代谢过程。必须着重指出,同一药物的不同制剂或不同批号,其生物利用度可有很大的不同。

血药浓度曲线下面积(AUC)

在给用一种药物后,如果多次测定血药浓度,则可得到有关血药浓度-时间的图象。若在线性图纸(半对数纸)上作图,纵座标为血药浓度,横座标为时间,则可得到一条血药浓度-时间曲线,这条曲线下的面积即称血药浓度曲线下面积,简称曲线下面积(AUC)。 AUC 可用浓度乘以时间来表示,如微克·毫升⁻¹·分或毫克·升⁻¹·小时。测定 AUC 的方法有以下

数种：(1)使用面积仪；(2)采用剪切和称重法，即将图纸上曲线下的纸张剪下，并在天平上称重，进行比较；(3)应用梯形法则；(4)采用积分法。测定 AUC 的间隔时间应予表明，如 $AUC_{0 \rightarrow 6}$ 小时或 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 等。可用 AUC 比较两种以上制剂的生物利用度。亦可用 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 测定一种静脉注射药物的分布容积。对于用其他给药途径的药物，当准确测得生物利用度后，亦可用 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 算出该药的分布容积。

血药峰浓度(C_{max})

在给用某种药物后，该药所能达到的最高血浆浓度称为血药峰浓度。后者与给药剂量、给药途径、以前的给药次数及达峰时间(达到峰浓度的时间 t_{max})有关。

$(C_1)_{max}$ 表示第一次给药后的峰浓度， $(C_{\infty})_{max}$ 则表示稳态时的峰浓度。 $(C_1)_{max}$ 与 $(C_{\infty})_{max}$ 之间的关系取决于给药间隔时间与半衰期之间的比率。当每隔一个半衰期给药一次时， $(C_{\infty})_{max}$ 与 $(C_1)_{max}$ 的比率为 2，即在多次给药时可发生两倍蓄积。当每隔 4 个半衰期给药一次时， $(C_{\infty})_{max}$ 与 $(C_1)_{max}$ 之比率仅为 1.1，这时蓄积甚微。

达峰时间(t_{max})

在给用某种药物后，该药达到血药峰浓度所需的时间称为达峰时间。后者取决于吸收速率和消除速率，一般而言，吸收速率较消除速率为快，因而对达峰时间的影响较大。

稳态血药浓度(坪浓度)

许多药物需长期多次给药，现以地高辛为例说明稳态血药浓度的含义。对于肾功能正常的患者，地高辛的半衰期约为 30 小时，当每隔 12 小时给药一次时，在第二次给药时，血药浓度仍高于峰浓度的一半。因而在第二次给药后所达到的血药浓度较第一次给药后为高，在继续给药时，给药后的血药浓度将逐次增高，直至达到稳态浓度。地高辛在血浆中的消除过程遵循一级动力学过程，因而随着血药浓度的升高，药物在单位时间内的消除量亦增多。当药物的吸收量等于消除量时，即达到动态平衡状态(稳态)。这时的血药浓度将在稳态浓度的上下波动。

在连续给药时，药物达到稳态浓度(坪浓度， C_{ss})的时间可算出，它取决于半衰期。例如，在经一个半衰期后，将可达到 C_{ss} 的一半；经 2 个半衰期后，将可达到 C_{ss} 的 75%；经 3 个半衰期后，将可达到 C_{ss} 的 87.5%；经 5 个半衰期后，将可达到 C_{ss} 的 97%。在临床上，当达到治疗稳态浓度时，才能产生足够的疗效。

从稳态血药浓度可以看出，药物的半衰期愈短，达到稳态浓度的速率亦愈快。例如某药的半衰期为 8 小时，当每隔 8 小时给药后，经 26 小时即可达到稳态浓度的 90%。其次，药物的半衰期愈短，在两次给药间隔期间内的血药浓度波动愈大。在临床实际中，很难每天给药 4 次以上，例如对于半衰期仅为 2~3 小时的药物，当每 6 小时给药一次时，血药浓度将有显著的波动，为避免这种波动，可使用缓释持效制剂。此外，有些药物因患者肝、肾功能不全，半衰期可较一般数值为长，这时为要达到稳态浓度的时间就较长，同时稳态浓度的数值亦较正常情况下明显为大，因而必须减小剂量并延长给药间隔时间。相反，如果需要快速达到疗效，在开始用药时可给用负荷量，以缩短达到稳态浓度的时间。负荷量(LD)可由下式计算：

$$LD = C_{ss} \cdot V_d$$

式中 C_{ss} 为所需的血药浓度， V_d 为表观分布容积。在给用负荷量后，可每隔一个半衰期给药一次，剂量为负荷量的一半。但在临床上，特别是对于半衰期较长的药物，给用负荷量并不适宜，甚至是有害的。通常宜用常用的剂量和给药间隔时间，使药物在体内逐渐蓄积起来。

经适当的疗程后,患者将达到一定的稳态浓度,后者具有一定的个体差异。

根据某药一次给用后的药动学情况,可预测该药多次给用后的稳态浓度 C_{ss} 或 $\bar{C}$ (见上述有关公式)。

关于药物在体内的蓄积量则与给药间隔时间(τ)与半衰期的比率有关。当某药是用静脉给药或该药吸收迅速,同时假定为一室模型,则可用下列公式表示蓄积量:

$$\frac{\text{稳态浓度}}{\text{第一次给药后的浓度}} = \frac{1}{1 - e^{-\frac{0.693\tau}{t_{1/2}}}}$$

首次通过效应(First pass effect)

所有口服药物在吸收时必定首先通过胃肠道壁和肝门脉系统,多数药物在这时很少经受代谢,但当药物在第一次通过肠壁或肝脏时即大量经受代谢而被消除,则称为首次通过效应^[22]。其结果是药物的全身生物利用度有所降低,从而减弱疗效。注射给药或舌下给药可避免首次通过效应。假如药物口服吸收完全,而为产生相同的疗效或血药浓度,药物的口服量和注射量之间的差别较大,则应考虑到可能存在首次通过效应。此外,当发生首次通过效应时,静脉注射一定量药物后尿中的原形药物与代谢物的比率较口服相同剂量后的比率为大。肝硬化或门-腔静脉吻合的患者对药物的首次通过效应减弱,因而增加了全身性生物利用度。可出现首次通过效应的药物有异丙肾上腺素、叔丁他林(Turbutaline)、心得舒、心得安、多巴胺、甲基多巴、左旋多巴、丙咪嗪、去甲丙咪嗪、去甲替林、吗啡、度冷丁、镇痛新、丙氧吩、纳洛酮、阿司匹林、非那西丁、阿托品、利多卡因、硝酸甘油及天然雌激素类等^[23]。

如果药物的代谢物亦具有活性,则首次通过效应的影响将减小,如心得安、心得舒及阿司匹林等。

第二节 药物的临床前评价

在对药物进行临床前评价时,必须掌握有关药物的临床前药理、毒理及生化数据等资料,这样才能更合理地评价药物。下面概述对新药临床前研究的一般原则^[24,25]。

概 说

对动物研究的要求

足够的动物研究是新药或新药制剂用于人体的合理基础的一个必要部分。所需研究资料的多少有赖于被试药物的生物学性质、拟治疾病的种类、可能的临床给药方案以及用药时间的长短等。在实验过程中,应对实验动物仔细观察,以便发现那些意外的作用,并对这些作用在以后临床研究中的可能意义作适当评定。

被试药物的质量

用于动物实验的新药,除非有足够的理由说明可使用纯度较差者外,其质量必须与以后准备临床应用于人体的一样。应制定适宜的质量标准,其中包括熔点及含量测定方法等,以保证新药的质量,为实验提供质量均一的样品。

含有一种以上药物的制剂

含有一种新药或任何一种未经适当毒理试验的成分的复方制剂,应作为新药处理。含有两种以上毒性已知药物的复方制剂,应作系统的药理试验和急性毒性试验。如果复方制剂

的药理作用或毒性明显较复方中的单一成分为强,则该复方应作慢性毒性和生殖试验,然后才能进行临床试验和销售。对于具有意外性质的复方制剂,应按新药处理。

如果在急性毒性试验中,复方制剂的作用并不增强,则应作适当的母体和胎儿毒性试验。如果在以上试验包括药理和急性毒性试验中均获得满意结果,则该制剂可用于临床药理研究和临床试用,倘若临床试验取得满意结果,则可准予出售。

临床前研究的分类

临床前研究主要包括(1)药效学作用;(2)急性毒性试验,即一次剂量的毒性,偶或是在24小时内几次给药引起的毒性;(3)慢性毒性试验,即动物每天用药,用药时间按需要而有所不同;(4)生殖毒性试验;(5)致癌试验;(6)药动学和药物代谢研究;(7)药物化学和药剂学研究。

药效学研究

一般原则

新药在用于人体之前,应在多种哺乳动物身上研究其对主要器官系统的作用。应在每一种动物身上确定可能限制药物应用的剂量和致死量,并尽可能确定死因。常用动物为小鼠、大鼠、豚鼠、兔、猫、狗及某些灵长类,因为这些动物对各类药物的反应人们知道得较多。

药理试验应研究被试新药对动物活动力、其他行为活动、心血管、呼吸及神经系统可能有的作用。关于实验方法除下述的方法外,亦可选用其他可靠的方法。在慢性毒性试验中,应考虑到新药对机体其他功能潜在的有害作用。

许多药理作用,特别是涉及神经肌肉功能和中枢神经系统的作用,可通过给小鼠以不同剂量的新药而加以测试。应采用各种给药途径,包括将来可能用于人的给药途径。在给小鼠用药后的最初几小时内应多作观察,对于各种药物作用及其所用的剂量均应记录。

关于测试新药的与主要治疗作用有关的药理实验方法,可参考各种药理实验方法书刊^[26,27,28,29]。以下所述的是有关新药的一般药理研究。

心血管系统的研究

新药对心血管系统的作用至少应采用两种哺乳动物测试。一般宜采用经适当麻醉的狗和猫。通常将不同剂量的新药静脉注入,然后记录其对心输出量、心率、心肌收缩力、心电图及血压的影响。假如发现一种显著的作用,则在以后的实验中应研究其作用部位和机制。新药对重要生理物质如乙酰胆碱、肾上腺素、去甲肾上腺素和酪胺等可能产生的干扰应予测试。

进一步的心血管试验应在清醒动物身上进行,采用拟用于人的给药途径。清醒动物的心血管反应往往不同于麻醉动物,通常宜用狗作实验。

呼吸系统的研究

可在用于研究心血管系统的麻醉动物身上,测定新药对呼吸次数和深度的影响。对于呼吸道平滑肌的作用亦应测定,由于豚鼠的呼吸道对药理活性物质的反应通常与人相似,故宜用豚鼠作此实验。对于有明显活性作用的新药应作更为详细的研究。

药物相互作用的研究^[30]

应作一些简单的实验以表明新药是否会干扰其他药物的作用,这些药物或因其有特殊作用,或因其被经常使用而可能与新药同时应用。这类实验多数宜用清醒小鼠和大鼠以及

麻醉猫和狗。对于任何协同和拮抗作用均应加以研究，任何必要的注意事项应通知临床研究者。

同时应发展一种解毒药，以在处理新药过量中毒时备用，特别是对于治疗指数较小的药物更应如此。

急性毒性试验^[81]

定性试验

给少量动物应用新药，并增加剂量以测试其毒理作用。其目的是确定新药的药理性副反应。应尽可能确定动物的死因。在这种试验中所得的结果可指导慢性毒性试验时的最高耐受量。这种试验应采用多种哺乳动物进行，至少包括两种啮齿类和两种非啮齿类。啮齿类宜用小鼠和大鼠，非啮齿类宜用兔、猫、狗和猴。

定量试验

这种试验的目的主要用作对比研究，需用较多的小动物如小鼠和大鼠。例如，可将新药的有效量与可致副反应的剂量加以比较；或将新药的疗效和/或毒性与有关药物作比较。一般是测定半数有效量 ED_{50} (50%动物有效的剂量) 和半数致死量 LD_{50} (50%动物致死的剂量)。

这些数值并非是绝对的，而是可随动物的种系、性别、体重和营养状况以及实验条件而发生变化。为了进行确切的对比，必须在相同的时间和实验条件(环境温度、饲养方法、给药时间和季节)下进行试验。每一种新药的 LD_{50} 和相应的 ED_{50} 应至少用两种小动物进行测试，一般宜用小鼠和大鼠。通常给口服和静脉注射药物，并采用可能将用于人的其他给药途径。

慢性毒性试验：总的要求^[82]

目的

慢性毒性试验的主要目的是确定给动物长期应用一定剂量或浓度(至少应相当于试用于人的剂量或浓度)的新药后，是否能适当地耐受。长期过量应用后所产生的反应可推导出人用药后可能出现的副反应。所用剂量的大小、给药次数以及持续时间是人对人作容许试验的主要决定因素。当出现毒性反应时，应充分了解这些反应否是可逆。

试验种类

可分为以下两类：(1)全身试验，给药途径为口服或注射；(2)局部试验，给药途径为局部用于体表(外体表或内体表)。

应考虑到新药的生物学性质、用于人体研究的种类和持续时间，以确定具体的每一种试验。可被吸收的局部用药亦应作适当的全身试验。

动物

动物必须健康，并无已知的特殊代谢过程。由于药物对动物生长速度和处于发育中的性腺的影响是反映毒性作用的敏感指标，故对于大多数试验最好采用幼年动物。

用于毒性试验的动物最好能与人类一样对药物的作用较敏感，同时对药物的体内处置方式亦与人类相同。比如，倘若预期的临床疗效有赖于药物在人体内的吸收和全身分布，则该药在动物体内的吸收和分布亦应如此。此外，希望所选择的动物对新药的主要代谢产物与人

相同,但这并非总是可能的。

每种新药至少应在两种哺乳动物身上进行测试,其中有一种不是啮齿类。小鼠和大鼠是适宜的啮齿类,狗、猴和猪都是适用的非啮齿类。

剂量水平

通常需用 3 个剂量水平,但对某些药物使用 2 个剂量已经足够。每天的低剂量应约为人每天用量的 2~5 倍。高剂量应有毒性,最好能引起某些动物死亡,至少能使动物生长明显延缓。当新药未见毒性时,则高剂量不需超过低剂量的 200 倍。高、低剂量之间的几何(等比)平均数通常可作为中剂量。每一试验必须设一对照组。对照组动物给予适宜的对照制剂而不给新药,但实验处理方法相同。

耳

任何新药的慢性毒性试验必须包括定期测试该物质对耳蜗和前庭功能产生的影响。可通过观察动物对意外声响的耳廓抽动反应来检测耳蜗的功能状态。戈尔顿(Galton)氏笛音是一种适宜的刺激。关于前庭功能则可通过观察用药动物而加以测试,其中较重要的指标是姿势改变、步态和体位性眼球震颤。

对于在上述试验中出现不良影响的物质和已知有耳毒性的药物如氨基甙类抗生素和某些利尿药,均应作更详细的研究。

眼

任何新药的慢性毒性试验必须包括检查眼部。检查项目包括眼底镜检查,必要时用裂隙镜检查晶状体,此外可适当地给角膜染色。在常用于慢性毒性试验的动物中,自发性眼损害并不少见,因而在开始给药前及给药期间应定期仔细检查眼部。对于任何损伤的大小和位置应在图上记录下来。为了评定这种特殊损伤的意义,必须作连续的观察。制备组织学检查用的眼标本需十分谨慎,因在摘除、固定、切片等处理过程中易引起人为损伤。

生物药剂学和药动学的研究

药物制剂可显著影响其生物利用度,从而影响药理和毒理作用。目前已知,不同哺乳动物的相对生物利用度可有所不同。

用于毒性试验的口服药物(预定在体内全身分布)制剂,不论是单独服用还是混合于食物中服用,均应达到最大吸收。这些制剂并不需要与以后临床试用或出售的制剂相同,但在需要时应能提供有关这些制剂中活性药物的相对生物利用度的资料。水溶性药物应以水溶液或易于分散的片剂和胶囊给药。难溶性药物应充分粉碎,尽可能保证在胃肠道内的溶出速率不致成为限制吸收的因素。这类药物应以水混悬液或快速分散的片剂和胶囊剂给药。

为了测定实验动物给以不同剂量后所达到的药物吸收程度、体内半衰期和血浓度,宜采用简单配方的制剂,以确定合理的每天给药方案。如果对于药物或其代谢物尚无特异的分析方法,通常可给用适宜的放射性标记药物制剂,然后经不同时间测定尿、粪、血液及其他适当组织中的放射性强度,从而得到所需的数据。在选择放射性标记的结构部位时,需谨慎,因其结果关系到药物本身的代谢过程。

较为复杂的制剂可减慢药物的溶解或扩散速度。为了肯定药物吸收是否充分,在毒性试验前应特别加以测试。

对于注射用或局部应用的新药,在可行时宜采用预定临床用的制剂进行毒性试验。对于高剂量组,可能需用较高浓度的制剂。