

治疗药物监测

理论与实验

陈刚 主编



人民军医出版社

治 疗 药 物 监 测

(理论与 实践)

主 编 陈 刚

•

人民军医出版社出版

(北京市复兴路22号甲3号)

北京市孙中印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

•

开本: 787×1092毫米1/16 · 印张: 32.5 · 字数: 792千字

1988年2月第1版 1988年2月第1次印刷

印数: 1—95000 定价: 7.75元

ISBN 7-80020-021-3/R · 21

〔科技新书目: 155—105⑥〕

前 言

治疗药物监测是当前临床药学中发展最快的领域之一，它是当代多项先进理论与技术的结晶，是提高临床药物治疗效果、保证用药安全的重要手段。南京军区总医院从1978年开展这项工作以来，得到各级领导重视和广大群众的支持，取得了可喜的成果。根据国家卫生部指示和军队医疗单位的需要，1984年以来，该院先后为全国、全军举办六期治疗药物监测学习班，得到学习班同志们的好评。为进一步提高我军临床药学水平，开展治疗药物监测业务，特委托南京军区总医院根据教学与实践经验，并吸收学习班同志们的宝贵意见，在讲稿的基础上编写了《治疗药物监测》一书。在编写过程中得到药理学家周金黄、周廷冲教授和龙琨副教授的审阅和支持。该书做到了理论与实践相结合，通俗易懂，可供临床药师、临床药理、临床药学家及临床药动学研究者参考。也希望读者提出批评，以不断完善、提高。

中国人民解放军总后勤部卫生部

1987年2月

目 录

第一篇 基础知识

第一章 开展治疗药物监测的必要性..... (1)	六、多剂量给药..... (42)
一、血药浓度与药理效应..... (1)	七、生物利用度..... (43)
二、决定血药浓度的药动学参数..... (3)	八、非线性药代动力学..... (44)
三、影响血药浓度的因素..... (4)	九、统计矩理论..... (46)
四、给药方案的个体化..... (7)	十、药动学和药效学的关系..... (48)
五、治疗药物的监测与合理用药..... (9)	第五章 药物与血浆蛋白的结合..... (52)
第二章 实验室的建立..... (16)	一、药物与血浆蛋白的结合..... (52)
一、实验室的建立是客观的需要..... (16)	二、药物与血浆蛋白的结合是一个动态过程..... (53)
二、建立一个什么样的实验室..... (17)	三、百分结合率对血浆中药物量的影响..... (54)
三、如何建立一个实验室..... (18)	四、结合常数对药物分布性质的影响..... (56)
四、可能遇到的几个问题..... (19)	五、白蛋白对蛋白结合的影响..... (57)
第三章 治疗药物监测的程序..... (21)	六、药物与血浆蛋白结合的结果..... (58)
一、申请..... (21)	七、蛋白的竞争性结合..... (59)
二、取样..... (21)	八、疾病状态时药物的蛋白结合率..... (59)
三、测定..... (21)	九、药物的蛋白结合率在TDM中的意义..... (60)
四、数据处理..... (23)	第六章 表观分布容积..... (61)
五、结果的解释..... (24)	一、什么是表观分布容积..... (61)
第四章 药物代谢动力学..... (31)	二、药物的分布与分布容积..... (62)
一、概述..... (31)	三、表观分布容积的估算..... (65)
二、基本概念..... (32)	
三、单室模型..... (34)	
四、二室模型..... (38)	
五、房室模型图..... (40)	

第七章 药动学中的药物相互作用.....	(69)
一、药物相互作用的发生率.....	(69)

二、药动学方面的药物相互作用.....	(70)
三、结语.....	(75)

第二篇 方法学

第八章 血药浓度测定方法的选择.....	(77)
一、哪些药物在什么情况下需要监测.....	(77)
二、测定什么.....	(78)
三、测定方法的选择.....	(78)
四、测定方法的建立和要求.....	(82)
五、质控在血药浓度测定中的应用.....	(84)
第九章 血药浓度测定的质量控制.....	(86)
一、常用术语.....	(86)
二、质控方法.....	(87)
第十章 唾液中药物浓度的测定.....	(90)
一、唾液的性质.....	(90)
二、药物转运的方式.....	(90)
三、唾液取样的方法.....	(92)
四、唾液取样的注意点.....	(93)
五、唾液样品的处理.....	(93)
附：一些药物在唾液(S)及血浆(P)中浓度比值表.....	(94)
附：血浆中游离药物浓度测定法.....	(95)
第十一章 吸光光度法在血药浓度测定中的应用.....	(97)
一、原理.....	(97)
二、测定方法的建立.....	(98)
三、应用及实例.....	(99)
四、一些专门技术的应用	

.....	(103)
五、仪器校正.....	(104)
第十二章 荧光法.....	(105)
一、荧光的概述.....	(105)
二、荧光强度和溶液浓度的关系.....	(106)
三、影响荧光强度的因素.....	(106)
四、荧光法和荧光分光光度法的测定原理及仪器.....	(107)
五、体液分析中的应用.....	(109)
第十三章 气相色谱法.....	(113)
一、概述.....	(113)
二、GC法在治疗药物监测中的特点.....	(114)
三、样品的预处理.....	(115)
四、色谱条件的选择及实例.....	(121)
第十四章 高效液相色谱法.....	(126)
一、概述.....	(126)
二、分析实例.....	(134)
第十五章 放射免疫分析法.....	(139)
一、测定原理.....	(139)
二、测定条件和方法.....	(140)
三、放射免疫分析的质量控制.....	(143)
四、在血药浓度监测中的应用与注意事项.....	(144)
第十六章 均相酶免疫分析法.....	(147)
一、前言.....	(147)
二、原理.....	(147)

三、实验条件	(149)
四、检测方法	(150)
五、应用范围	(154)
六、评语	(156)
第十七章 均相荧光免疫分析法	(159)
一、荧光免疫分析法分类	(159)
二、荧光偏振免疫分析法	(159)
三、其它荧光免疫分析法	

第三篇 给药方案

第十九章 给药方案的制订	(172)
一、列线图法	(172)
二、参数法	(173)
三、血药浓度的测定法	(175)
四、图解法	(179)
五、迭加法在给药方案设计中的应用	(179)
六、1%水平线法的应用	(180)
七、Bayesian法	(182)
第二十章 肌酐清除率的计算	(183)
一、肌酐清除率的测定	(183)
二、由血清肌酐计算肌酐清除率的方法	(183)
三、小儿肌酐清除率的计算	(185)
第二十一章 生物半衰期与给药方案	(187)
一、什么是生物半衰期	(187)
二、 $t_{0.5}$ 在用药中的意义	(187)
三、 $t_{0.5}$ 在制订给药方案中的应用	(190)
四、由 $t_{0.5}$ 确定给药间隔的简易方法	(191)

简介	(162)
第十八章 微生物法	(167)
一、概述	(167)
二、测定原理	(167)
三、标准溶液的配制	(167)
四、试验菌种的选择和菌液制备	(168)
五、琼脂平板制作	(169)
六、样品的测定	(170)
七、最小抑菌浓度和最小杀菌浓度的测定	(170)

五、制订给药方案时的注意点	(192)
第二十二章 药物清除率与给药方案	(193)
一、什么是清除率	(193)
二、由Cl _s 确定给药剂量D	(193)
三、由稳态时 $\bar{C}_{ss}$ 来确定血药浓度的波动范围	(194)
四、吸收给药时, t_{pk} 及 C_{max} 的估算	(195)
第二十三章 一点法与重复一点法的原理与应用	(199)
一、一点法	(199)
二、重复一点法	(200)
三、重复一点法公式在静脉滴注中的应用	(201)
第二十四章 一点法预测维持剂量	(203)
一、数学原理	(203)
二、 $e^{k t_1}/k_{t_1}$ 值的估算	(204)
三、 $e^{k t_1}/k_{t_1}$ 值的选用与误差	(205)
四、表24-2的使用方法	(205)
五、应用实例	(206)

六、小结·····	(206)
第二十五章 图解法求算药动学参数及给药方案·····	(208)
一、主图·····	(208)
二、肾衰算图·····	(211)
三、积累因子算图·····	(212)
四、举例·····	(213)
五、算图的改进·····	(223)
第二十六章 计算机fx-3600P在临床药动学中的应用·····	(225)
一、利用LR功能, 根据剩余法原理, 计算药动学参数·····	(225)

二、程序化计算功能在临床药动学中的应用·····	(228)
三、积分运算功能在计算AUC中的应用·····	(237)
第二十七章 微型计算机及其在临床药动学中的应用·····	(239)
一、概述·····	(239)
二、计算机系统的组成·····	(241)
三、利用计算机解决实际问题的过程·····	(245)
四、微机的选购·····	(246)
五、微机在临床药动学中的应用·····	(246)

第四篇 各 论

第二十八章 青霉素类·····	(257)
一、概述·····	(257)
二、理化性质·····	(258)
三、药理作用·····	(259)
四、体内过程·····	(260)
五、药代动力学性质·····	(261)
六、有效血药浓度范围·····	(262)
七、影响血药浓度的因素·····	(262)
八、药物的相互用作·····	(262)
九、测定方法·····	(263)
十、给药方案·····	(265)
附: 头孢菌素类·····	(266)
第二十九章 红霉素·····	(270)
一、概述·····	(270)
二、理化性质·····	(270)
三、药理作用·····	(271)
四、体内过程·····	(271)
五、生物利用度和动力学性质·····	(272)
六、有效血药浓度范围·····	(275)
七、药物相互作用·····	(275)

八、测定方法·····	(276)
九、给药方案·····	(277)
第三十章 庆大霉素·····	(279)
一、概况·····	(279)
二、体内过程·····	(281)
三、药代动力学性质·····	(283)
四、有效血药浓度范围·····	(285)
五、药物相互作用·····	(285)
六、测定方法·····	(287)
七、给药方案·····	(288)
第三十一章 丁胺卡那霉素·····	(293)
一、概述·····	(293)
二、体内过程·····	(295)
三、药代动力学性质·····	(297)
四、有效血药浓度范围·····	(299)
五、药物相互作用·····	(299)
六、测定方法·····	(300)
七、给药方案·····	(301)
第三十二章 妥布霉素·····	(305)
一、概述·····	(305)
二、体内过程·····	(306)

三、药代动力学性质……	(308)	和药物的相互作用…	(343)
四、治疗浓度范围……	(309)	八、测定方案……	(343)
五、相互作用……	(309)	九、给药方案……	(344)
六、血药浓度测定……	(310)	第三十七章 心得安……	(346)
七、给药方案……	(313)	一、概述……	(346)
第三十三章 地高辛……	(316)	二、理化性质……	(346)
一、药理作用及应用……	(316)	三、药理作用……	(346)
二、不良反应及其防治…	(316)	四、体内过程……	(346)
三、体内过程……	(317)	五、药代动力学性质……	(347)
四、药代动力学……	(317)	六、有效血药浓度范围…	(347)
五、药物相互作用……	(318)	七、影响血药浓度的因素	
六、治疗浓度范围……	(319)	及药物相互作用……	(348)
七、测定方法……	(319)	八、测定方法……	(348)
八、给药方案……	(321)	九、给药方案……	(349)
第三十四章 乙胺碘呋酮……	(325)	第三十八章 双异丙吡胺……	(350)
一、概述……	(325)	一、概述……	(350)
二、理化性质……	(325)	二、理化性质……	(350)
三、药理作用……	(325)	三、药理作用……	(350)
四、体内过程……	(325)	四、体内过程……	(350)
五、药代动力学性质……	(327)	五、药代动力学性质……	(351)
六、有效血药浓度范围…	(329)	六、有效血药浓度范围…	(352)
七、测定方法……	(329)	七、影响血药浓度的因素	
八、给药方案……	(330)	……	(352)
第三十五章 利多卡因……	(332)	八、测定方法……	(352)
一、概述……	(332)	九、给药方案……	(353)
二、药理作用与用途……	(332)	第三十九章 氨茶碱……	(355)
三、体内过程……	(332)	一、理化性质……	(355)
四、药代动力学性质……	(333)	二、药理作用……	(355)
五、有效血药浓度范围…	(335)	三、体内过程……	(356)
六、血药浓度测定方法…	(335)	四、药代动力学特性……	(357)
七、给药方法……	(336)	五、血药浓度与效应……	(358)
第三十六章 美西律……	(341)	六、毒性反应……	(358)
一、概述……	(341)	七、药物相互作用……	(358)
二、理化性质……	(341)	八、测定方法……	(359)
三、药理作用……	(341)	九、给药方案……	(360)
四、体内过程……	(341)	第四十章 三环类药物……	(364)
五、药代动力学性质……	(342)	一、概述……	(364)
六、有效血药浓度范围…	(343)	二、理化性质……	(364)
七、影响血药浓度的因素		三、药理作用……	(364)

四、体内过程	(365)
五、药代动力学性质	(366)
六、有效血药浓度范围	(368)
七、药物相互作用	(369)
八、测定方法	(370)
九、给药方案	(373)
第四十一章 锂盐	(377)
一、概况	(377)
二、体内过程	(378)
三、药代动力学性质	(379)
四、有效血药浓度范围	(380)
五、合并用药及相互作用	(380)
六、测定方法	(381)
七、给药方案	(382)
第四十二章 苯妥英钠	(385)
一、药理作用和应用	(385)
二、副反应	(385)
三、体内过程	(385)
四、药代动力学	(386)
五、有效血药浓度	(387)
六、药物相互作用	(387)
七、测定方法	(388)
八、给药方案	(390)
九、临床监测中注意事项	(393)
附：唾液中苯妥英钠浓度的监测法	(394)
第四十三章 丙戊酸	(397)
一、药理作用	(397)
二、体内过程	(397)
三、药代动力学	(398)
四、有效血药浓度	(400)
五、药物相互作用	(400)
六、测定方法	(401)
七、给药方法	(403)
第四十四章 卡马西平	(405)

一、药理作用和应用	(405)
二、体内过程	(405)
三、药代动力学	(407)
四、有效血药浓度	(407)
五、药物相互作用	(408)
六、测定方法	(408)
七、给药方案	(409)
第四十五章 朴痫酮	(414)
一、药理作用	(414)
二、体内过程	(414)
三、药代动力学	(415)
四、有效血药浓度	(418)
五、药物相互作用	(418)
六、测定方法	(418)
七、给药方案	(419)
第四十六章 氮甲蝶呤	(422)
一、概述	(422)
二、理化性质	(422)
三、药理作用	(422)
四、体内过程	(423)
五、药代动力学性质	(424)
六、有效血药浓度范围	(425)
七、药物相互作用	(425)
八、测定方法	(426)
九、给药方案	(428)
第四十七章 血卟啉	(434)
一、概述	(434)
二、理化性质及有效成份	(434)
三、药理作用及光辐射治疗作用机制	(434)
四、体内过程	(435)
五、药代动力学性质	(436)
六、血药浓度与疗效及光敏副反应	(437)
七、测定方法	(437)
八、给药及治疗方案	(437)
九、毒副反应和并发症	(438)
第四十八章 硫酸镁	(440)

一、概述	(440)	七、影响血药浓度的因素	(452)
二、理化性质	(440)	八、测定方法	(453)
三、药理作用	(440)	九、给药方案	(453)
四、体内过程	(440)	第五十章 速尿	(457)
五、药代动力学性质	(441)	一、概述	(457)
六、有效血药浓度范围	(443)	二、理化性质	(457)
七、药物相互作用	(444)	三、药理作用	(457)
八、测定方法	(444)	四、体内过程	(457)
九、给药方案	(445)	五、药代动力学性质	(458)
第四十九章 阿司匹林	(448)	六、有效浓度范围	(460)
一、概述	(448)	七、影响血药浓度的因素	(461)
二、理化性质	(448)	八、药物的相互作用	(461)
三、药理作用	(448)	九、测定方法	(461)
四、体内过程	(449)	十、给药方案	(462)
五、药代动力学性质	(450)		
六、有效浓度与毒性	(451)		

第五篇 实验部分

第五十一章 测定方法、生物 药剂学及药动学 实验	(464)	法)	(468)
一、方法学实验	(464)	实验六、庆大霉素血药 浓度测定(微 生物法)	(469)
实验一、阿司匹林血药 浓度测定(比 色法)	(464)	二、生物药剂学实验	(470)
实验二、硫酸镁血药浓 度测定(比色 法)	(465)	实验七、苯妥英钠片溶 出速率测定	(470)
实验三、氨茶碱血药浓 度测定(紫外 法)	(466)	实验八、阿司匹林绝对 生物利用度研 究	(473)
实验四、青霉素G钾血药 浓度测定(HP- LC法)	(467)	三、药代动力学实验	(474)
实验五、苯妥英钠(DP H-Na)血药浓 度测定(放免		实验九、肌注青霉素G 钾动力学研究	(474)
		实验十、氨茶碱药动学 性质的研究	(475)
		实验十一、硫酸镁药动 学性质的研 究	(476)
		实验十二、静滴庆大霉 素动力学研 究	(477)
		四、动物(家兔)试验的方 法	(478)

附 录

附录A 药动学参数 (479) A-1: 常用药物的药动学参数... (480) A-2: 各种情况时, 茶碱的药动学参数..... (483) A-3: β-阻断剂的药动学参数... (485) A-4: 抗心律不齐药物的药动学参数..... (485) A-5: 镇静剂的药动学参数..... (486) A-6: 治精神病和抗焦虑药物的药动学参数..... (487) A-7: 氨基糖甙类的药动学参数..... (487) A-8: 抗感染药物的药动学参数..... (488)	A-9: 肥胖者 ($>IBW$ 20~25%) 所用药物的药动学参数... (489) A-10: 甲状腺功能改变后所用药物的动力学参数..... (490) 附录B..... (491) B-1: 指数函数表..... (491) B-2: $(1/2)^n$ 函数表..... (492) 附录C 剩余法..... (494) 附录D 面积的估算..... (500) 附录E 利用迭加原理对多次给药后的血药浓度的预测..... (503)
--	--

第一篇 基础知识

第一章 开展治疗药物监测的必要性

最近二十年来，在医药领域中，发展了两门与临床实践直接有关的学科，这就是临床药理学与生物药剂学，这二门学科的基础理论都是与药代动力学紧密地联系在一起的。

临床药理学 (Clinical Pharmacology) 的概念在三十年代就已提出，到五十年代开始认识到它对医学的重要性，真正得到发展是从六十年代初开始的。其所以发展迅速主要由于三方面的原因：新药数量激增，需要加强评价与管理；发生了一些药物治疗的毒副反应，如六十年代初期，欧洲发生了反应停 (Thalidomide) 的致畸作用，引起了各方面的震惊；在长期医学实践中认识到要做到安全有效地使用药物，就必须加强对药物在人体内作用规律的认识。临床药理学的研究内容主要为：研究新药疗效与毒性的评价；药代动力学与生物利用度的研究；药物临床试用的研究；药物相互作用和作用原理的研究。

生物药剂学 (Biopharmaceutics, Biopharmacy) 也是六十年代迅速发展起来的药剂学新分支。五十年代初，人们认为药剂学纯粹是一门药品加工工艺学，仅仅是使药物具有美观的外形，或者掩盖不良嗅味等，而药剂的疗效与副作用纯粹是由药物的化学结构所决定。但到了六十年代，由于药学基础理论的发展与医疗事故的教训，迫使人们认识到剂型因素、生物因素对药效的影响，有时甚至是起着非常重要的影响。生物药剂学研究的主要内容：研究药物及其剂型在体内的吸收、分布、代谢与排泄过程，阐明药物的剂型因素、生物因素与药效之间的关系，为正确评价药剂质量、合理制药与临床用药提供依据。

当临床药理学和生物药剂学与日常医疗实践相结合时，一个很重要的作用就是提高临床用药的有效性与安全性。国外很多国家的医院或医学中心成立临床药理研究机构、药代动力学研究室或治疗药物监测 (TDM, Therapeutic Drug Monitoring) 室来承担此任务。其重要的手段就是测定血液或其他体液中药物浓度，在药代动力学基础理论的指导下，应用电子计算机拟合各种数学模型，求出各种参数，制订合理的给药方案，达到最佳的治疗效果。本书着重介绍这方面的情况。

一、血药浓度与药理效应

当药物经各种途径进入体内后，血液则成为药物在体内转运枢纽，绝大多数药物借助血液到达作用部位或受体部位，药物达到一定浓度后，产生应有的药理效应。

药物在体内的分布是不均匀的，分布多的组织，不一定是表现药理作用的器官。不过应该指出，药物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。

药物治疗作用的强弱与维持时间的长短，理论上取决于在受体部位保持有足够浓度的活

性型药物，由于药物可以从细胞外液进入组织与受体作用，对大部分药物而言，药物作用的强弱与细胞外液中的药物浓度成正比；而组织中细胞外液药物浓度又与血浆中药物浓度相平衡，所以血浆中药物浓度可以间接地作为受体部位药物浓度的指标。血液中药物的—部分与血浆蛋白结合，另一部分处于游离状态，只有后者才能通过膜进入细胞外液及作用部位，但由于测定方便，人们常以血浆中的总浓度作为观察的指标。

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上，可以得到极为相似的药理反应，例如保泰松在兔与人的抗炎作用有效剂量各为300 mg/kg及5~10 mg/kg,相差达几十倍,但有效的血药浓度都在100~150 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 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 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 之间。随着血药浓度增高，毒性反应也加重。在血药浓度达20~30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 时，可出现眼球震颤；30~40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 时出现运动失调；超过40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 可出现精神异常。同时，水杨酸血药浓度与疗效和毒性的关系也很密切（详见表1-1）。

过去曾认为：所有药物都是服药剂量增大，血浆中药物浓度按比例升高，因此当临床上观察未出现预期疗效时，医生常常加大服药量，由于从给药到产生药效，是一个复杂的过程（见图1-1）。多数情况下，不能单依据剂量来预测药理效应。随意加大剂量，会出现意想

表 1-1 水杨酸血药浓度与疗效和毒性的关系

血药浓度($\mu\text{g}/\text{ml}$)	50~100	>250	350~400	550~850	800~1100	1250~1400	1600~1800
疗效或中毒症状	镇 痛	抗 风 湿	抗 炎	轻度中毒	中度中毒	重度中毒	致 死

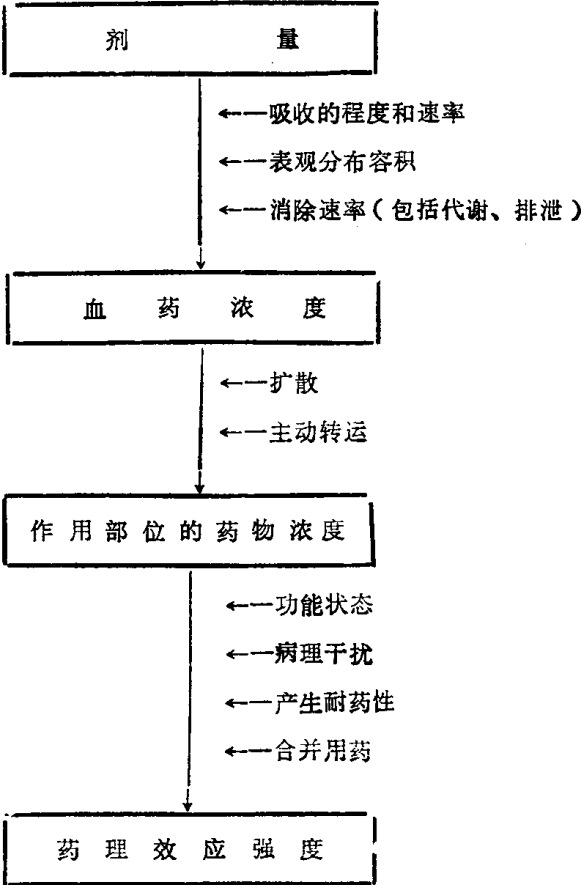


图1-1 药物在体内剂量-效应关系及其影响因素

不到的后果，如苯妥英钠的血浆浓度与剂量之间，只在一定范围内呈线性关系，超过此剂量后，口服剂量稍有增加，即可导致血浆中药物浓度显著增高，此现象称为饱和动力学（saturation kinetics），这是由于某些药物代谢酶能力有限所致。此时病人很容易出现药物中毒反应。所以监测血药浓度就能使药物浓度控制在最适治疗范围内。

二、决定血药浓度的药动学参数

药代动力学（Pharmacokinetics）是定量地研究药物在体内的过程。药物进入机体后，各部位的药物浓度，随时间而不断变化。这些变化虽然很复杂，但变化历程还是服从一定的规律。药代动力学是应用数学模型来描述这些过程，根据给药途径、剂量和时间等的函数关系，可以预测体内不同部位的药物浓度。

常用药动学参数有：吸收速率常数（ k_a ），表示药物在使用部位吸收入体循环的速度；吸收分数（ F ），表示药物进入体循环的量与所用剂量的比值，静脉注射时， F 为1，口服或肌肉注射时， $F \leq 1$ ；表观分布容积（ V ），表示药物在体内分布广窄的程度，静脉注射时，由剂量被除于血药浓度得出；消除速率常数（ K ），表示药物在体内代谢、排泄的速度；生物半衰期（ $t_{0.5}$ ），是药物在体内消除一半所需要的时间。

（一） k_a 的改变，可以引起血药浓度改变。药物服用后，血药浓度随着不断吸收而升高，药物的消除也随着血药浓度的升高而增加，当吸收的量与消除的量相等时，血药浓度达到了峰值，达到峰值的时间为峰时。 k_a 增大，血药浓度的峰值也增大，而峰时却缩短。相反， k_a 缩小，可使峰浓度下降，甚至降到最小有效浓度以下（见图1-2）。

（二） F 的改变，也影响血药浓度。血药浓度会随着 F 的增加而升高（见图1-3），药物的 F 值与药剂剂型及其质量有关。口服时， F 值与饮食、服药时间等都有关系。

（三） K 的改变，血药浓度将随着 K 的增大而下降， K 的减小而升高（见图1-4）。在多剂量服药时， K 的改变，也会改变稳态浓度的波动范围， K 值减小，在一个给药间隔期间，波动范围就越小。

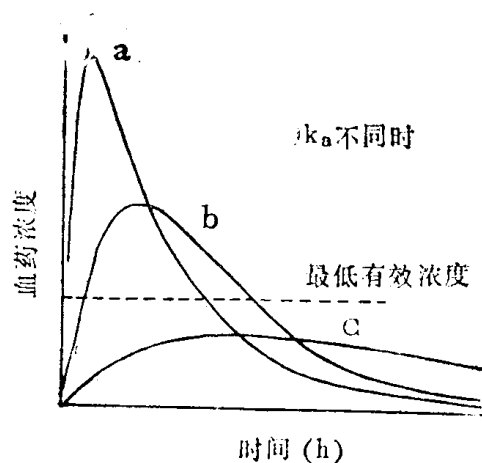


图1-2 吸收速率 k_a 对血药浓度的影响

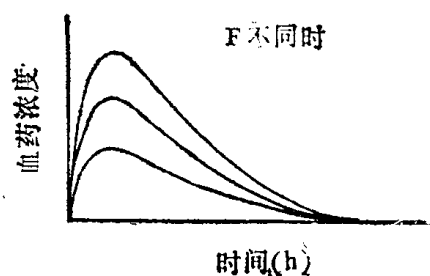


图1-3 F 不同时，血药浓度的变化

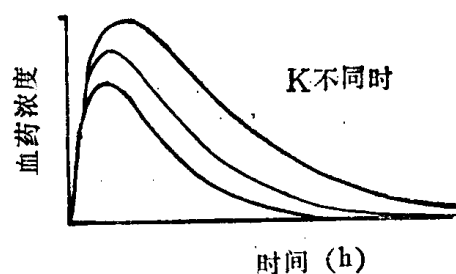


图1-4 K 值不同时，血药浓度的变化

(四) V 对血药浓度的影响是反比关系, 即: V 增大, 血药浓度下降, V 减少, 血药浓度升高。

(五) $t_{0.5}$ 是一个容易理解而有用的参数, 在药理学或药物手册中常常注明某药物的生物半衰期, 它与消除速率常数有关, $t_{0.5} = 0.693/K$ 。

血药浓度由上述各主要药动学参数决定, 凡影响药动学参数时, 也必将影响血药浓度, 或者说, 血药浓度的变化, 都是这些药动学参数变化的结果。以后各章节将详细讨论这些问题。

三、影响血药浓度的因素

影响血药浓度的因素虽然是多种多样的, 总结起来有药物方面的因素(即药物的生物利用度), 以及机体方面的因素(即影响血药浓度的个体差异), 现分述于下:

(一) **生物利用度** 这是属于生物药剂学的范畴。以往对同一药物的不同制剂, 若测定药物含量相同, 就认为临床效果也会相同。然而实践证明, 化学上等价并不等于生物学上的等效。不同药物制剂作用上的某些差异, 可能是由于从给药部位吸收的药量与吸收速率上有差别, 即制剂的生物利用度不同。Wagner等曾证明两种地高辛片的最高血药浓度相差50%, 而这二种制剂却都符合当时美国药典的各项规定。影响生物利用度的因素主要属于药剂方面的, 如剂型、药物的理化性质、处方中的辅料、制剂的工艺过程等, 影响了生物利用度, 也就是影响了 F 及 k_a , 会引起血药浓度的变化。

(二) **年龄** 婴儿出生后八周内, 由于微粒体酶的活力尚不够, 氧化药物很慢, 形成葡萄糖醛酸化物的容量也小, 另外排泄机能也不完全。例如青霉素的排出主要是靠肾小球的滤过, 及主动排泌两个过程, 而婴儿越小, 这两个机能越不健全, 因此排出越慢(见表1-2)。

表 1-2

氨苄青霉素在新生儿中的 $t_{0.5}$

年 龄 (天)	$t_{0.5}$ (小时)
2~7	4.0
8~14	2.8
15~30	1.7
31~68	1.6

儿童则因各种机能已经健全, 可以按体重给药, 但是有时候, 其对药物的消除反比成人快, $t_{0.5}$ 比成人短。例如磺胺药SMZ的 $t_{0.5}$ 与 V 都比成人小(见表1-3)。

年老时, 肾功能与肝功能都会减退, 低于成人的正常情况, 体重也会改变而引起分布容积的改变。服药后的血药浓度有时可以得到两个相反的结果, 如相同药量时, 老年人对杜冷丁的血药浓度可以是年青人的二倍, 而对安定的高峰老年人只是年青人的一半。

(三) **性别** 根据临床上的观察, 一般认为, 女性对药物比男性敏感。在老鼠身上作试验, 雄的对药物的排泄比雌的要快。表1-4为54例人服磺胺二甲嘧啶测得的结果, 说明男性对有活性的乙酰磺胺二甲嘧啶的清除要比女性快; 又如利眠宁, 在男性的清除比女性也要快,

表 1-3

不同年龄时SMZ的 $t_{0.5}$

年 龄	$t_{0.5}$ (h)	V (l/kg)
新 生 儿	136	0.47
婴 儿	54	0.56
儿 童	51	0.2
成 人	63	0.22
老 人	98	0.26

如果女性口服固醇类 (steroids) 避孕药时, 对利眠宁的清除更慢。

表 1-4

SM₂及其代谢物的清除率(ml/min)

化 合 物	男性 (35例)	女性 (19例)
磺胺二甲嘧啶	3.82	3.93
乙酰磺胺二甲嘧啶	29.06	22.2

(四) 肥胖 脂肪组织约占整个人体的20%左右, 因此对脂肪组织内药物的分布不可忽视, 它会影响药物在其他组织内的分布。脂肪组织内缺乏血管, 血流量仅为0.9~4.3ml/100g组织/分钟, 在所有脏器及组织中为最低, 故药物向脂肪组织分布及达到平衡一般是缓慢的。脂溶性药物在脂肪内溶解多而积蓄相当量, 作用时间可以延长, 如安替匹林在肥胖者的 $t_{0.5}$, 比正常人长得多, 故肥胖者长期服用安替匹林时容易中毒。总之, 脂溶性药物肥胖者长期服用时, 要注意因 $t_{0.5}$ 的延长而延长药效或引起中毒。

也有些极性药物, 如庆大霉素及狄高辛等不溶于脂肪, 肥胖者使用这类药物时, 不能按体重计算剂量, 不然剂量会偏高, 如果要按体重计算剂量, 则应除去过多的脂肪, 应用理想体重。

(五) 肾功能损害 肾功能以肌酐清除率 (C_{cr}) 表示, C_{cr}的变化会引起K的变化, 如果药物的消除主要由肾脏排泄, 则K值可以根据C_{cr}的值来计算。肾功能衰竭的病人, 血透时会严重地影响药物的 $t_{0.5}$, 例如头孢立新的 $t_{0.5}$, 在无尿病人为31小时, 血透时仅为6.3小时, 羧苄青霉素血透时为4.3小时, 血透停止时为14.6小时。因此, 肾功能衰竭的病人应酌减剂量, 但在血透后应补加剂量, 如羧苄青霉素, 每血透6小时应补给0.75~1.5g。

有些代谢为主的药物, 当肾功能损害时, 其不良反应的发生远高于肾功能正常时, 原因之一是有些有药理活性的代谢物, 因为不能从肾排出而积蓄, 增加药物的毒性。如奎尼丁就是一例, 它只有17%以原形从肾排出, $t_{0.5}$ 为7.2小时, 即使肾功能不好时 $t_{0.5}$ 仍为6.6小时。但临床已经证明, 肾功能不好时, 使用奎尼丁常常容易发生毒性反应。

(六) 肝功能疾患 肝功能不好时, 会引起药物K值的改变, 例如患肝炎时, 某些药物的 $t_{0.5}$ 延长, 也有的缩短 (见表1-5)。

肝炎病人有时因为血清中白蛋白的浓度降低, 降低了药物与蛋白的结合率, 以致血药浓度升高。异戊巴比妥就是一个这样的药物。

(七) 心脏疾患 心肌梗塞及充血性心衰的病人, 其血液动力学都会发生改变, 使某些部

表 1-5

肝炎对药物 $t_{0.5}$ 的影响(h)

药 物 名 称	肝 炎 患 者	正 常 者
保 泰 松	50.6	72.2
氨 基 比 林	4.7	3.1
水 杨 酸	6.6	6.1
双 香 豆 素	50.6	30.7
安 替 匹 林	9.0	11.9

位或脏器内血流减少,而影响某些药物的消除。如慢心律、利多卡因及心得安等主要在肝脏内消除的药物,当肝脏内血流减少时,其 V 及 K 都会发生改变,而使血药浓度升高。又如哌唑嗪(Prazosin)是一个新的治疗充血性心衰的药物,有扩张血管的作用,在充血性心衰病人及正常人身上测得 $t_{0.5}$ 差别很大(见表1-6)。

表 1-6

Prazosin 的 $t_{0.5}$

	$t_{0.5}(\text{min})$	$K(\text{min}^{-1})$
正 常 人	145	0.00483
充 血 性 心 衰 时	374	0.00195

由此看来,心肌梗塞及充血性心衰病人用药时要注意,其血药浓度将会与其他病人或正常人不一样。

(八) 胃肠道功能的失常 胃肠道功能的病理变化,能明显的改变 k_a 及 F 而影响血药浓度。其作用机制是复杂的,例如胃排空速率的增加、胃肠道 pH 的改变、吸收面积的减少、肠壁通透性的增加、酶的改变等,这些因素可以加速或减慢药物的吸收(见表1-7)。

表 1-7

胃肠道功能失常时,对药物吸收的影响

药 物 名 称	影 响 的 结 果
氨 苄 青 霉 素	降 低 吸 收
吡 唑 氨 苄 青 霉 素	降 低 吸 收
头 孢 噻 啉	增 加 吸 收
洁 霉 素	增 加 吸 收
红 霉 素	增 加 吸 收
利 福 平	延 缓 吸 收

(九) 影响药物与血浆蛋白结合的疾病 只有游离的药物在体内能自由地分布,当药物与血浆蛋白结合后,就不能自由地分布。药物与血浆蛋白的结合是有极限的,当剂量增加到一定程度,与血浆蛋白的结合达到饱和,血浆中游离药物量就急剧升高。此外,药物与蛋白结合物的介离常数也与血药浓度有关。

某些疾病会改变药物与血浆蛋白的结合率,这些疾病包括肾病、高胆红素血症、高脂血