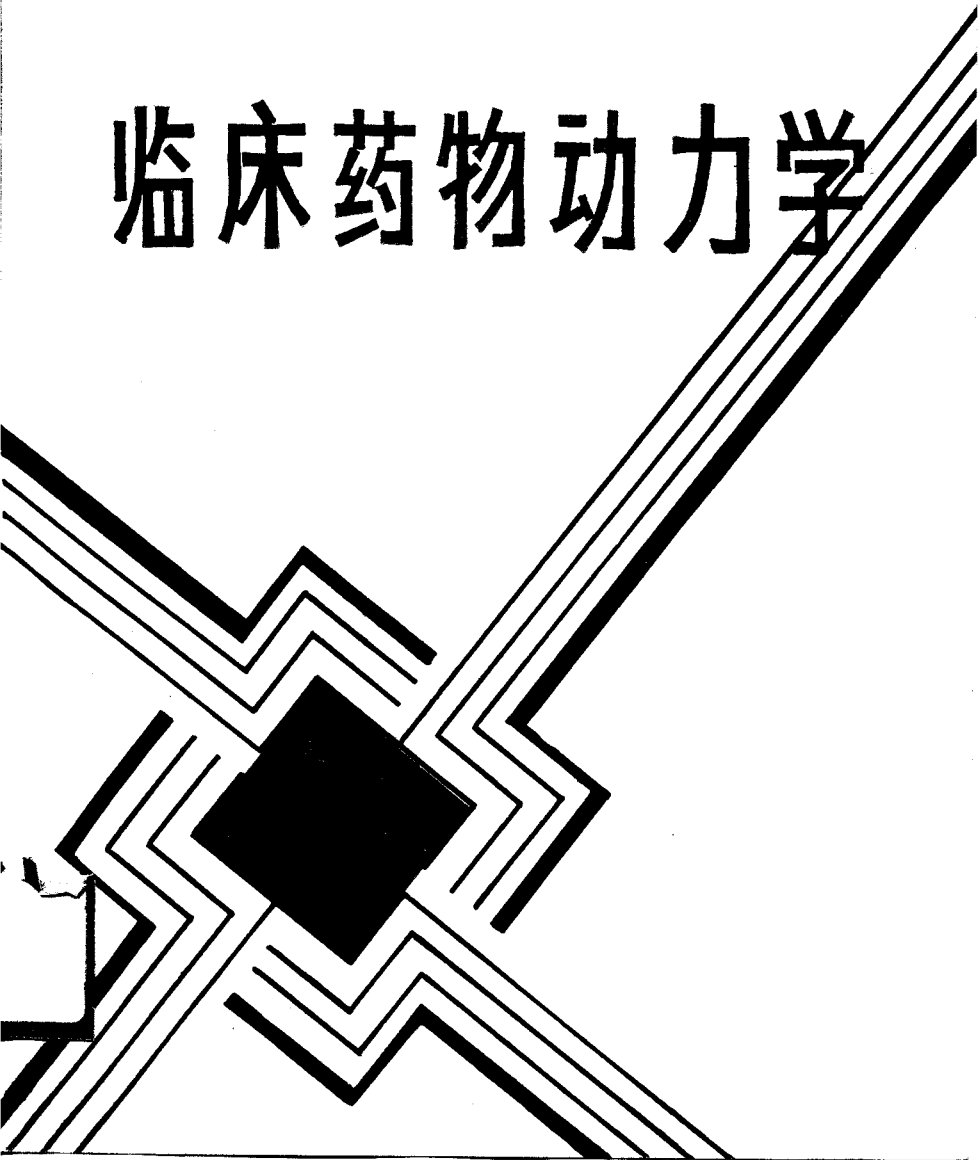


周邦元 主编 · 人民卫生出版社

临床药物动力学



内 容 提 要

临床药物动力学一书主要讨论药物在机体内的吸收、分布、排泄等的时间过程和给药方案以及用药个体化等有关方面的问题，并有专章研究体内药物动力学的数据处理和各种参数的计算。

本书可供医药工作者、临床药师和医药院校专业学生以及从事药物研究工作者的学习和参考。

临床药物动力学

周 邦 元 主 编

人 民 卫 生 出 版 社 出 版
(北京市崇文区天坛西里 10 号)

北 京 顺 义 北 方 印 刷 厂 印 刷

新 华 书 店 北 京 发 行 所 发 行

787×1092毫米32开本 12印张 265千字

1989年5月第1版 1989年5月第1版第1次印刷

印数：00,001—2,250

ISBN 7-117-00633-1/R·634 定价：10.50元

〔科技新书目192—161〕

B

序 言

临床药物动力学是随生物药剂学和药物动力学发展起来的一门学科。本学科的主要任务是研究药物的体内过程与各种给药方案,以达到合理用药,并逐步实现用药个体化,提高临床用药水平。掌握和正确应用这门学科可以发现临床治疗中出现的一些问题,从而可以预测和避免这些问题的发生。这门学科尚处于发展阶段,还不完善,有待于充实和提高。

本书共分十章,主要讨论药物在体内的吸收、分布和消除以及临床用药方面的问题。书内特编入数学和计算机处理方法一章,包括数据处理的手工计算,可编程序的计算器计算以及电子计算机处理等三种方法,以供读者参考。

本书系根据国外最新发展和编者近年来教学和科研所积累的资料编写而成。由于水平有限,难免有错误和不妥之处,敬希读者提出宝贵意见,以促进此门学科的发展和改进编者的工作。

编 者

1985.4

目 录

第一章 基本概念	1
一、临床用药与药物动力学	1
二、体内药物浓度与生理机制	7
三、药物的吸收和配置的基本模式	16
第二章 药物理化性质对吸收的影响	19
一、药物的酸碱性和离解常数	19
二、药物的脂溶性	23
三、离子型药物的吸收	25
四、溶出速度和溶解度	26
五、弱酸或弱碱的盐	30
六、药物的物理状态	38
七、药物的表面积和粒度	39
八、胃肠道中药物的稳定性及水解反应	41
九、络合作用	46
十、药物与其他化学物质间的物理化学相互作用	48
第三章 药物剂型对吸收的影响	51
一、剂型	51
二、剂型的评价	59
第四章 药物在机体内的分布	79
一、分布速度	79
二、分布容积	85
三、血浆蛋白的结合	89
四、组织结合	95
五、总浓度和未结合的血浆药浓度	100
第五章 药物的消除	104

一、清除率和肾排泄·····	104
二、肝清除率和消除·····	123
第六章 药物动力学原理·····	145
一、瞬时分布模型(一室模型)·····	145
二、延滞分布平衡模型(二室模型)·····	188
三、非线性药物动力学模型·····	195
第七章 治疗方案·····	200
一、治疗反应和毒性·····	200
二、给药方案·····	224
第八章 药物反应与用药个体化·····	269
一、药物反应的变异性·····	269
二、年龄和体重·····	277
三、肾损害·····	287
四、药物治疗中的监测·····	304
第九章 药物的相互作用·····	319
一、药物相互作用的分类·····	320
二、吸收的改变·····	322
三、取代作用·····	324
四、未结合药物清除率的减小·····	334
五、未结合药物清除率的提高·····	341
第十章 数学和计算机处理方法·····	346
一、积分方法和拉普拉斯变换方法·····	346
二、手工计算的处理方法·····	349
三、使用可编程程序的计算机的处理方法·····	359
四、电子数字计算机处理程序·····	367

第一章 基本概念

一、临床用药与药物动力学

临床用药时间的长短和用量都应根据病情而定。如糖尿病、癫痫等慢性病需长时间用药；一时性的头痛只必需时用一个单剂量。这种按病情选用药物剂量、给药间隔和治疗期长短的用药方法，称为给药方案。药物都具有不同程度的毒性或副作用，同时其疗效和毒性反应与剂量成函数关系。因此，要求对疾病诊断正确的同时，选用恰当的药物和用量、用药频率等也非常重要。一般，从一次单剂量给药后的作用随时间下降的程度可以安排用药间隔；经连续用药后的疗效、副作用和毒性反应可以确定用药时间的长短。

以往对临床用药的剂量、间隔时间是根据治疗经验不断加以调节，最后得到毒性最小、疗效最大的给药方案。这是经验性的治疗方案。（表 1-1）。在临床应用中，因病人有个体差异，同一给药方案对有的人有效，对有的人无效，甚致对有的人产生严重毒性。可见，只凭经验制定给药方案是有一定问题的。

为什么茶碱每 6~8 小时给药一次才有效，而狄戈辛每天可给药一次？为什么催产素必须经静脉滴注？为什么吗啡肌注比口服有效？这些问题只凭经验是不能解答的。而且对药物在机体内的作用不了解，不可能制定出安全、有效的给药方案。

为了克服经验给药方案的局限性，并回答类似以上的问

表 1-1 几种具代表性的药物对成人的经验性给药方案

药物	用途	用药途径	给药方案
茶碱	平喘	口服	每 6 小时 160mg
狄戈辛	改善充血性心衰	口服	第 1 次, 1.5~2mg 24 小时后, 每日一次, 每次 0.25~0.5mg
催产素	诱导分娩	静脉注射	滴注用 0.2~4 毫单位/分钟
硫酸吗啡	止痛	肌肉注射	必要时 10mg
		口服	口服效力降低, 故不用口服
苯巴比妥	防止癫痫发作	口服	每日 120~200mg

题, 必须进一步探讨药物应用后在体内的动态。

体外和体内的研究表明: 药物作用的大小为作用部位药物浓度的函数。在治疗期间, 作用部位的药浓度应维持在有效范围内, 才起作用。口服药物后, 经转运到脑、心脏、神经肌肉结合膜, 或其他部位起作用。药物由给药部位转移到作用部位的同时, 也能分布到全身各组织、器官, 特别是肝、肾, 最后从体内消除。给单一剂量的药物后, 开始进入机体的速度超过消除速度, 此时, 血和组织中的药浓度上升, 达到治疗水平, 有时也会产生毒性。随后, 药物的消除速度超过吸收速度, 组织中药物的浓度下降, 作用也降低。因此, 在临床用药中, 不仅需要知道药物的吸收、分布和消除的机制, 还必须了解这些过程的动力学。应用药物动力学的原理, 处理临床上的治疗问题, 是临床药物动力学的任务。

关于药物的应用问题，大体分为两个方面：一是与剂量、用药间隔及体内药浓度-时间、用药途径有关的药物动力学；二是药物作用部位的浓度与作用强弱有关的药效学（图1-1）。这两方面确定后，就能设计出满足治疗需要的给药方案。用此法所制定的给药方案有以下的优点：第一，能明确区分药物异常反应的出现是药物动力学或是药效学所引起的。第二，药物动力学的基本概念适用于所有药物，获得一种药物的动力学资料有助于了解其他药物的动力学；第三，动力学常常可解释药物作用的方式，对已被废弃不用的药物重新估价；第四，了解一种药物的动力学有助于预测治疗计划的效果。

药物作用大小和毒性强弱是作用部位药物浓度的函数，作用部位的浓度过低则无疗效；浓度过高产生毒性。无效浓度与毒性浓度间的范围，称为治疗浓度。作用部位的药浓度难于直接测量，常测量血浆药浓度。因为，血浆药浓度不仅便于测量，还能反映作用部位的药浓度。

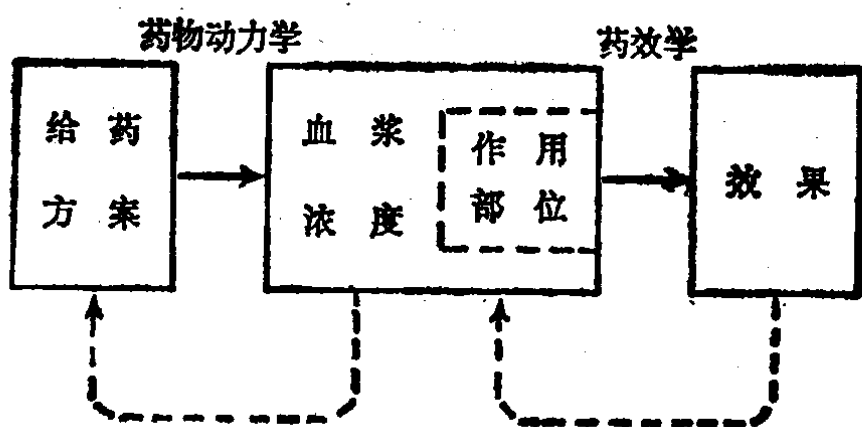


图 1-1 给药方案设计方法示意图

首先确定药物的动力学和药效学；其次，用血浆药浓度-时间数据或所产生的作用为资料，按照动力学原理反复修改给药方案，直至获得最佳疗效。

基于前面的讨论，最佳给药方案就是能维持治疗浓度范围的给药方案。治疗中，先给一个较大的药物初剂量以达到治疗浓度，经一定时间间隔再给维持剂量以补充体内随时间消失的药物量。图 1-2 表示药物的 A、B 二种给药方案图象。

方案 B 的剂量是方案 A 的两倍，两者的给药间隔相同。由于先给的剂量总有一定量留存体内，因此，给药间隔内有药物积蓄。若给予的剂量与消失量相等，则稳态浓度图象呈齿状。按方案 A 在给几个剂量后，所积蓄的药物才能达到有效浓度。若在达到有效浓度前就停止用药则治疗无效，对这种药物必需增加剂量再进行试验。例如，抗疟药阿的平一般剂量对急性疟疾无效，加大剂量后虽有效，但毒性又很猛烈。直到对阿的平动力学研究以后，才得到广泛应用。阿的平在体内分布到各个组织后消除缓慢，因此，如用药时间过长，体内就有大量药物积蓄。这类药物的应用方法是先给以较大的初剂量，使立即达到有效浓度，以后应用较小的剂量作维持量，使血药浓度维持在治疗浓度范围内。图 1-2 表明稳态

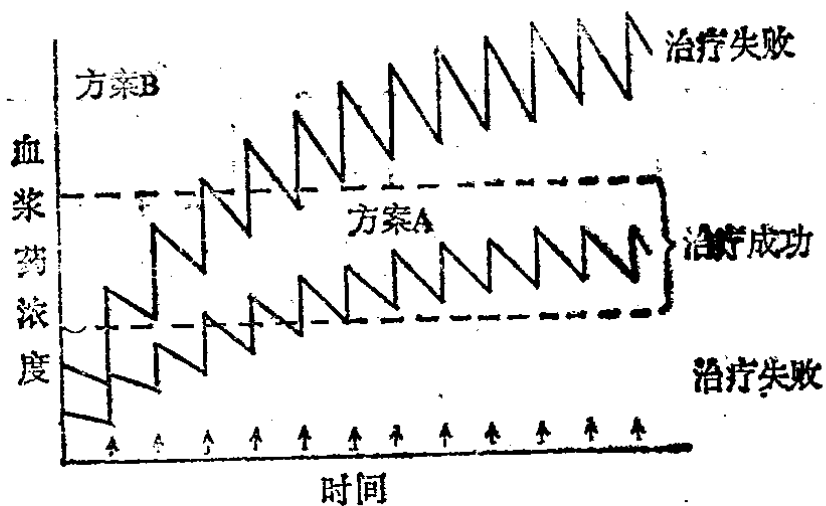


图 1-2 A、B 两种给药方案图象

固定给药间隔（箭头所示），在体内积蓄直至稳态。方案 A 虽然开始未达治疗浓度，但以后一直在治疗浓度范围内；方案 B 很快达到治疗浓度，但以后的浓度过高。

浓度受维持剂量的大小、给药次数、治疗浓度范围的大小和药物消除速度的支配。如果治疗浓度范围狭窄,药物消除快,可以缩短给药间隔,给小剂量就能达到治疗浓度。例如,茶碱和狄戈辛的治疗浓度范围都很窄,但茶碱的消除较地高辛快得多,故茶碱的给药间隔也较狄戈辛短。催产素的治疗浓度范围狭窄,消除亦快,在几分钟内即排除体外。因此,需要恒速静脉滴注才能保证疗效。此外,催产素易为胃肠液中的水解酶所破坏,故不宜口服。吗啡经口服,被肝脏代谢而失去作用。(见图 1-3)

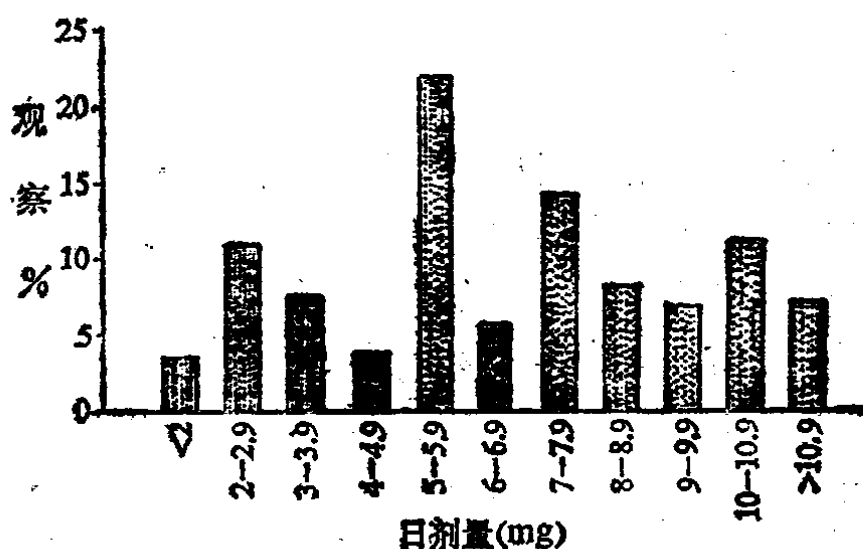


图 1-3 200 名成人获得相同凝血酶原时间所需抗凝血药物华法林日剂量变异很大 (Roch-Weser, J, Eur. J. Clin. pharmacol. 9:1~8 1975)。

图 1-3,说明药物作用的变异是治疗中的一个重要问题。口服抗凝血剂华法林达到相同的凝血酶原时间(凝血指数)所需的剂量范围较大。表明个体间存在差异。引起药物作用变异的因素有:病人的年龄、体重、肥胖程度、疾病类型和严重程度以及遗传、环境和其他药物同用等。因此,即使一个标准给药方案,对不同患者的疗效也不尽相同,对一部分

人有效；对另一部分人无效或出现毒性。这类给药方案需要根据不同病人作适当调整，即给药方案的个体化。对治疗浓度范围狭窄的药物更重要，浓度范围狭窄的药物浓度-反应曲线急剧升或降，对治疗也很重要。如用地高辛治疗充血性心衰竭；苯妥英钠防止癫痫性抽搐；茶碱治疗气喘；利多卡因治疗心律不齐等。药物作用发生这类变化的主要原因是动力学发生变异，计算出药物动力学的变化就容易决定个体剂量和用药间隔，对给药方案作适当调整。

临床上病人常同时服用数种药物，这会出现不少问题。各个药物即使选择得合理，经合用后也难于预料产生什么反应。例如，保泰松并无抗凝活性，却能明显增强口服华法令的降低凝血酶原作用。药物间相互作用会引起药物动力学的改变：某些药物兴奋药物代谢酶，加速药物的消除；或抑制酶的活性而减慢消除速度；许多药物能从血浆和组织结合部位取代另一药物，或阻碍药物的吸收。任何药物的剂量较大时，均可能与其他药物发生相互作用，只是程度有所不同。了解药物相互作用时各药物的量的关系，能保证合理用药。

图 1-4，表明对血药浓度监测的作用。通过对苯妥英钠日剂量范围的血药浓度监测，发现病人中血药浓度的差异很大。苯妥英钠的抗癫痫浓度范围为 $7\sim 20\text{mg/L}$ ，当超过 20mg/L ，产生毒性。毒性发生的频率随浓度加大而增强。解决这一问题的方法是调节剂量，直至能达到治疗目的为止。但只依靠调节剂量是难于控制的，用测量的血药浓度数据通过药物动力学的处理，才有可能较为精确地控制用药。

药物动力学原理已经广泛应用于决定药物的治疗方案，本书主要是从药物动力学的基本概念出发，着重讨论用药方法。

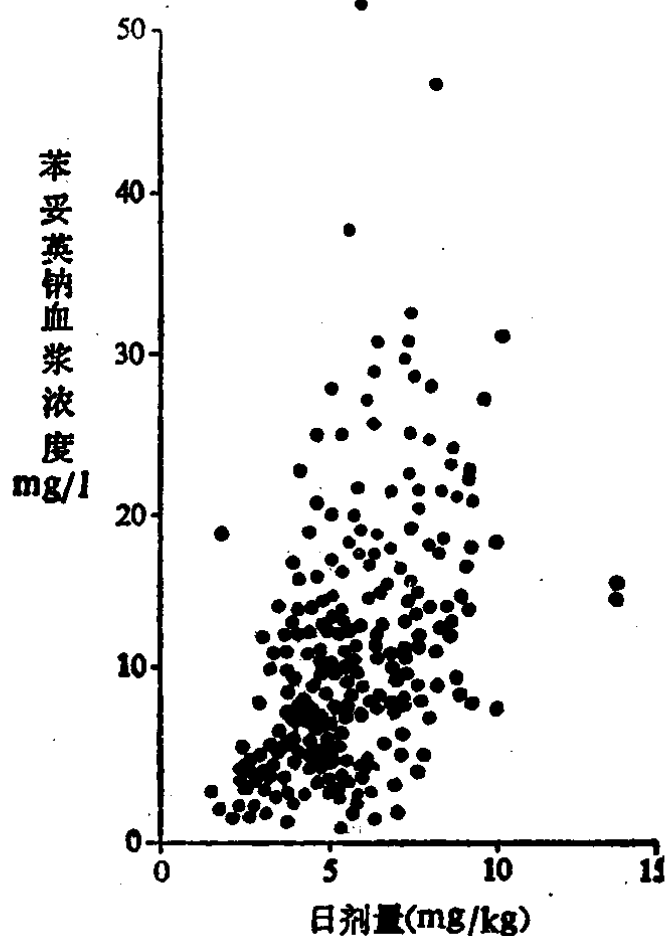


图 1-4 苯妥英钠的血浓度虽随剂量增加，
但各个剂量在病人中的血浓度也
有相当大的差异。

二、体内药物浓度与生理机制

测量体内药物浓度一般以血、血浆或尿为样品，所测量的数据可靠，取样也方便。同时，可以用生理学和解剖学概念解释体内药量的变化机制。

药物经使用后，从给药部位吸收，在机体内转运至各个组织，其中也包括作用部位和消除器官，如图 1-5 所示。此示意图中有吸收和配置过程，而配置又分为分布、消除和肠肝循环三个过程。

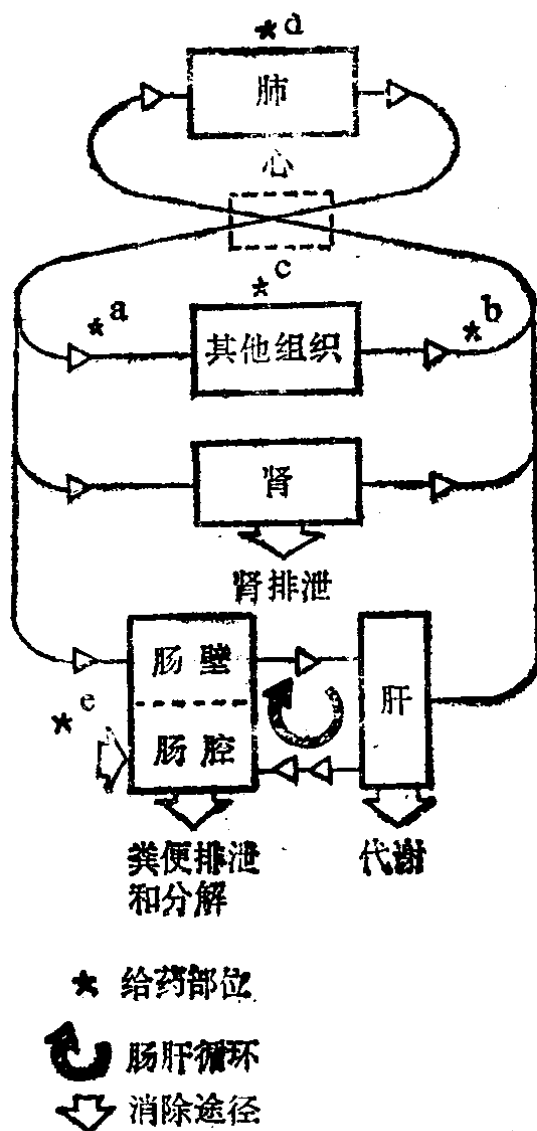


图 1-5 药物从给药部位转运到消除器官的全过程。

药物随血流分布到体内各部。

给药部位：a. 动脉，b. 周围血管，c. 肌肉和皮下组织，d. 肺，e. 胃肠道。

箭头表示药物在血液和胆汁大量转移的过程。

(一) 吸收

药物的应用途径可概括为血管内和血管外给药两类。血管内给药是将药物直接注入血液中，可以注入静脉，也可注入动脉。血管外用药有口服、舌下、口腔、肌肉、皮下、肺

和直肠等途径。血管外用的药物须经过吸收才能进入血循环；血管内用药则无吸收过程。图 1-5 表示口服药物的吸收过程。吸收的先决条件是药物要穿过机体的生物膜，为此，必须是溶液形式，即药物呈溶解状态。即使在溶液状态下，也可能因种种因素引起吸收的改变。药物穿透膜的难易程度决定于药物分子的理化性质、机体生物膜的特性，和受机体其他生理因素的影响，如吸收部位的 pH 值和局部的血流情况等的影响。

影响口服药物吸收的因素很多。有些药物在胃肠道中不稳定，易为微生物或胃肠道酶所代谢；有的被肝脏的首过效应移除。

药物的口服固体制剂多为片剂或胶囊剂。此时药物须溶解后才能透膜而被吸收。溶出速度和溶出量决定于药物的理化性质和制剂工艺。制剂中的稳定剂、赋形剂等无活性成分可能影响有效成分的溶出。因此，同一药物有时也会出现疗效上的差异。

经口用药是用于全身作用的最常用途径。通过口服用药讨论，可以阐明药物吸收变异的原因，还可以区分药物是经胃肠吸收或由其他部位吸收。

药物在胃肠道的吸收过程有被动扩散和主动转运两类：

1. 被动扩散

被动扩散是药物分子从比较高的浓度区域转运到浓度较低的区域的过程，也包括高离子电荷区域转移至同类型电荷较低区域或相反的电荷区域的过程。

$$\frac{\Delta X_a}{\Delta t} = -DA(C_{gut} - C)$$

X_a = 吸收部位的药量

D = 扩散系数

A = 吸收部位表面积

C_{gut} = 胃肠道药物浓度

C = 血浆中药物浓度

被动扩散不需能量，其推动力是分隔胃肠壁和血循环的膜两边的浓度或电荷梯度。这种浓度梯度看作是化学势，表示能自由穿越膜的分子或离子数，并不代表胃肠道或血浆中药物总浓度。很多例子说明血循环将吸收的药物迅速移除，血中浓度较胃肠中浓度低得多，因而跨膜转运的速度，与在胃肠道中的化学势成比例。

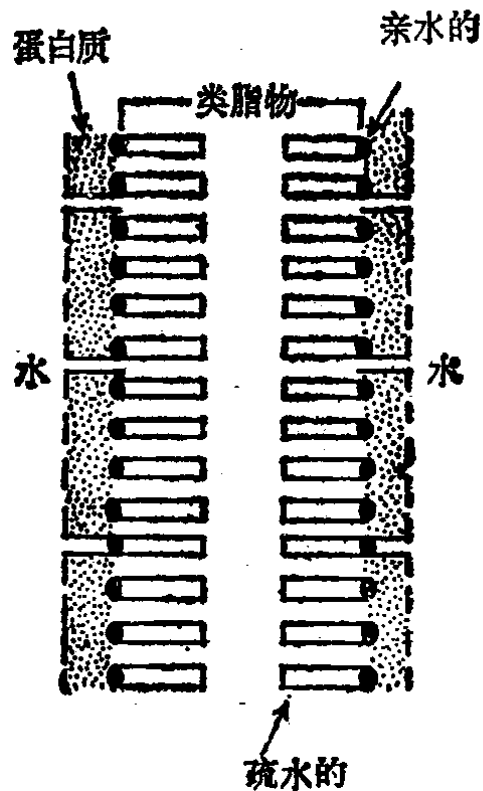


图 1-6 细胞膜图解

双层类脂分子外覆一层蛋白质，每个分子的疏水端指向内部，亲水端面向外部。

除浓度梯度外，扩散速度也取决于膜的透过性。胃肠道膜似类脂屏障（图 1-6），脂溶性药物能透过，但脂不溶性分子则较难或完全不能透过。脂不溶而水溶性分子可通过膜上的微小孔道，这些孔道即使在电镜下也难观察到。

2. 主动转运

主动转运是需要消耗能量的特异转运过程。在胃肠道中，多种具有特定结构的化合物的吸收是经过主动转运过程，主要是天然物质，如葡萄糖、L-氨基酸、嘧啶、胆酸盐及某些维生素等。如果某些药物的化学结构与天然物质相似，也能经主动转运所吸收。抗癌药物 5-氟尿嘧啶为主动转运所吸收的例子，5-氟尿嘧啶与内源性物质尿嘧啶很相似，经嘧啶转运系统而吸收。

主动转运是专属的，不仅与化学结构有关，也关系转运的方向。（图 1-7）药物分子主要是主动转运从胃肠道粘膜面转运至浆膜面，也可以从低浓度或低活度区域转运至高浓度或高活度区。主动转运过程中有酶参加，如药物的浓度过

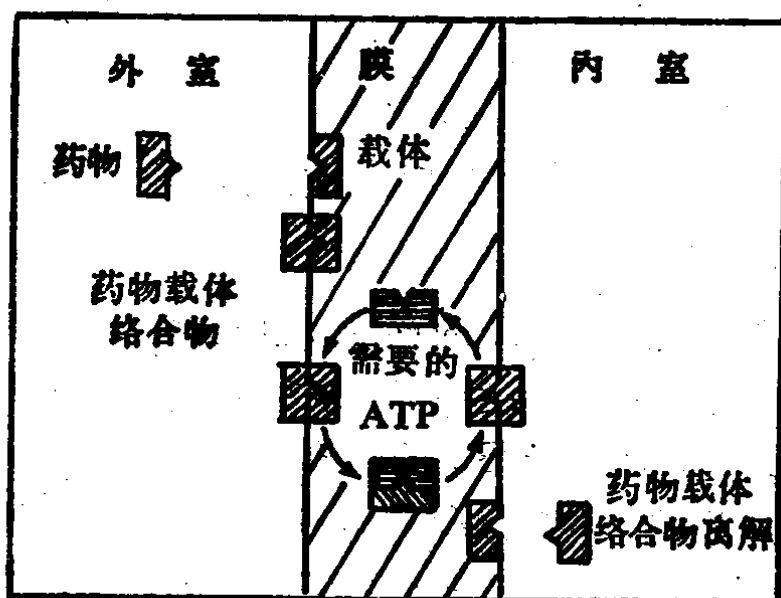


图 1-7 药物的主动转运机制

高，酶达到饱和，对转运和吸收有明显影响。同时也可能与某些同一过程转运的药物发生竞争，从而使药物的转运受到抑制。由于主动转运过程要消耗能量，可以受各种代谢毒物，如氟化物、二硝基酚及缺氧等所抑制。

药物分子在主动转运时，也常伴有被动扩散。如果是主动转运，胃肠道中的药物在低浓度时，一般吸收很快。在高浓度时主动转运过程可能被饱和，则被动扩散起更为重要的作用(图 1-8)。

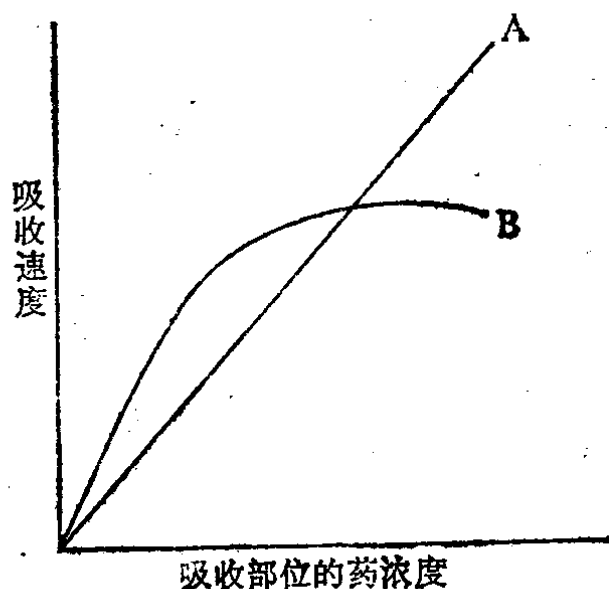


图 1-8 药物浓度与被动扩散（曲线 A）和主动转运（曲线 B）吸收速度间的关系

有些物质反浓度梯度转运涉及到一种载体 (Carrier)，这种载体受结构相同物质的竞争，也受代谢抑制剂的影响。这种吸收过程与主动转运相似，称为促进转运 (Facilitated Transport)。维生素 B₁₂ 的吸收是促进转运的典型例子，它与胃壁所生成的内在因子形成络合物进行转运 (图 1-9)。

在胃肠 pH 下，能高度解离的药物的吸收，不能以被动扩散或其他机理加以解释。人们提出这样的假设：高度解离