

治疗药物监测 与给药方案设计

邵志高/主编

THERAPUTIC DRUG MONITORING
AND REGIMEN DOSAGE DESIGN

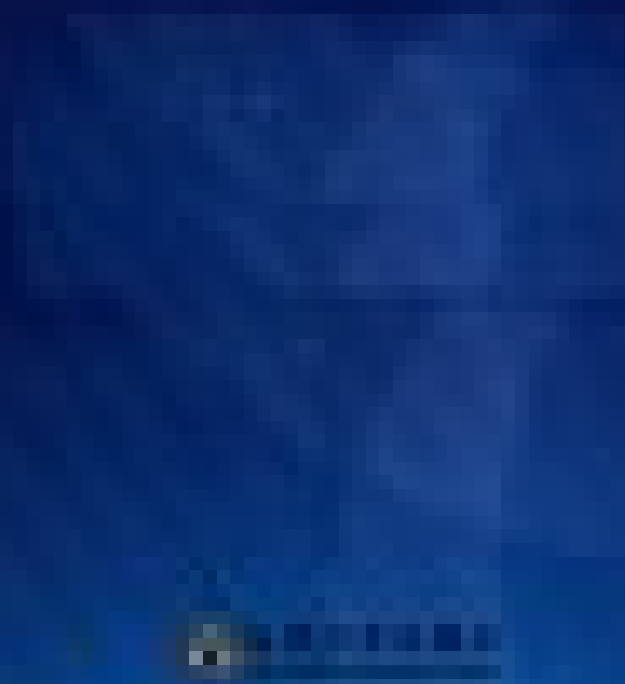


东南大学出版社
SOUTHEAST UNIVERSITY PRESS

治疗药物监测 与给药方案设计

第三版 下册

THERAPEUTIC DRUG MONITORING
AND DOSE REGIMEN DESIGN



人民卫生出版社

治疗药物监测与给药方案设计

主 编：邵志高

编 者：（以汉语拼音为序）

刘 云 刘广余 孟 玲

欧 宁 邵志高 王蔚青

王永庆 张 静 张宏文

东南大学出版社

· 南京 ·

图书在版编目(CIP)数据

治疗药物监测与给药方案设计 / 邵志高主编. —南京:
东南大学出版社, 2010. 10

ISBN 978 - 7 - 5641 - 2448 - 9

I. ①治… II. ①邵… III. ①药物—监测②临床医学
—药理学 IV. ①R969

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 189937 号

东南大学出版社出版发行

(南京四牌楼 2 号 邮编 210096)

出版人: 江 汉

江苏省新华书店经销 江苏凤凰扬州鑫华印刷有限公司印刷

开本: 787mm×1092mm 1/16 印张: 22. 25 字数: 555 千字

2010 年 10 月第 1 版 2010 年 10 月第 1 次印刷

ISBN 978 - 7 - 5641 - 2448 - 9

印数: 1~3000 册 定价: 46. 00 元

(凡因印装质量问题, 可直接向发行部调换。电话: 025—83795801)

前 言

近 30 多年来,治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)已成为临床药物治疗方案设计与个体化给药不可缺少的重要手段。它以药物动力学的原理为基础,通过监测血药浓度、尿药浓度及其他体液中药物浓度,其中最常用的是血药浓度监测。设计合理的给药方案,并在药物治疗过程适时监测血药浓度,及时调整临床用药方案,从而提高药物治疗效果,避免或减少毒副反应。

国内外许多医院或医学中心都成立了临床药理研究机构或治疗药物监测室承担 TDM 任务。南京医科大学附属第一医院(江苏省人民医院)早在 20 世纪 80 年代初就建立了临床药物研究室,密切结合临床,开展治疗药物监测,同时承担医院“国家药物临床试验机构”I 期临床试验的药物动力学与生物利用度研究。根据 30 多年的血药浓度监测工作实践和近 20 年主办国家级和省级相关医学(药学)继续教育项目的教学资料累积,同时参考国内外有关文献资料,我们编撰了这本《治疗药物监测与给药方案设计》。

全书共 10 章,包括药物体内处置的生理学基础、治疗药物检测的药物动力学基础、人体生物利用度与生物等效性、药物相互作用、药品不良反应及其监测、临床给药方案设计、治疗药物监测、体液药物分析方法、透析治疗与给药以及临床常用药物监测等。内容尽量体现“全面、新颖、实用”,力求涵盖与治疗药物监测相关的基础理论、基本知识和基本技能,同时吸取临床药学、临床医学等领域的新理论、新技术和新成果。本书重在实用,对于涉及的基本原理,则由浅入深,以应用为主,略去繁琐的公式推导。透析治疗与给药目前国内研究甚少,尤其是透析治疗用药监测、药物过量的透析治疗,意在抛砖引玉,以期重视。“临床常用药物监测”收集了目前常用的药物监测以及药物等效性试验,可供借鉴。

本书可供医院药师、临床药师、临床医师、护师、实(见)习药师以及医药院校学生和教师参考。

本书引用到的有关文献资料,在此恭致谢忱!

由于治疗药物监测涉及的药学、医学等专业知识面广,以及编者水平有限,书中难免有错漏之处,恳切期望药师同仁及广大读者批评指正。

编 者

2010 年 9 月

目 录

第一章 药物体内处置的生理学基础	(1)
第一节 药物的跨膜转运.....	(2)
第二节 血药浓度与药理效应.....	(3)
第三节 药物吸收与血药浓度.....	(6)
第四节 药物分布与血药浓度.....	(8)
第五节 药物代谢与血药浓度	(12)
第六节 药物排泄与血药浓度	(13)
第七节 唾液药物浓度	(15)
第二章 治疗药物监测的药物动力学基础	(17)
第一节 药-时曲线与动力学模型.....	(17)
第二节 静脉注射给药的动力学	(22)
第三节 恒速静脉滴注给药的动力学	(30)
第四节 血管外途径给药的动力学	(37)
第五节 多剂量给药的动力学	(40)
第六节 非线性药物动力学	(43)
第七节 药物动力学与药效动力学	(45)
第八节 群体药物动力学	(51)
第九节 临床药物动力学实验研究	(56)
第三章 人体生物利用度与生物等效性	(67)
第一节 生物利用度	(67)
第二节 生物等效性	(70)
第三节 生物样品分析方法的建立和确证	(72)
第四节 普通制剂生物利用度和生物等效性的实验设计	(75)
第五节 生物利用度与生物等效性评价	(81)
第六节 缓释/控释制剂生物利用度与生物等效性研究.....	(84)
第七节 复方制剂及特殊活性成分制剂的生物利用度与生物等效性研究	(86)
第八节 人体生物利用度及生物等效性研究实例	(86)

第四章 药物相互作用	(124)
第一节 药剂学相互作用.....	(124)
第二节 药物动力学的相互作用.....	(127)
第三节 药效动力学的相互作用.....	(133)
第四节 中西药相互作用.....	(135)
第五节 常用药物相互作用.....	(139)
第五章 药品不良反应及其监测	(161)
第一节 药品不良反应.....	(161)
第二节 药品不良反应监测.....	(165)
第六章 临床给药方案设计	(168)
第一节 临床给药方案设计的一般原则.....	(168)
第二节 个体化给药方案设计的运算.....	(172)
第三节 肝、肾功能减退患者给药方案设计	(178)
第四节 特殊人群给药方案设计.....	(183)
第七章 治疗药物监测	(188)
第一节 血药浓度监测的可行性和必要性.....	(188)
第二节 治疗药物监测前期工作.....	(192)
第三节 治疗药物监测施程序.....	(195)
第四节 计算患者药物动力学参数.....	(195)
第八章 实用体液药物分析方法	(199)
第一节 光谱法.....	(200)
第二节 色谱法.....	(211)
第三节 免疫分析法.....	(235)
第四节 微生物测定法.....	(241)
第五节 生物检定测定法.....	(245)
第九章 透析治疗与给药	(249)
第一节 透析治疗的方法学.....	(249)
第二节 透析治疗的临床药物动力学.....	(251)
第三节 腹膜透析.....	(254)
第四节 血液滤过与血液灌注.....	(257)
第五节 透析患者给药方案调整.....	(259)
第六节 药物的透析资料.....	(261)

第十章 临床常用药物监测·····	(267)
第一节 心血管系统药物·····	(267)
第二节 青霉素类抗生素·····	(280)
第三节 头孢菌素类抗生素·····	(283)
第四节 氨基糖苷类抗生素·····	(290)
第五节 大环内酯类抗生素·····	(295)
第六节 万古霉素·····	(303)
第七节 氟喹诺酮类抗菌药·····	(305)
第八节 抗结核药·····	(311)
第九节 神经精神类药·····	(313)
第十节 抗肿瘤药·····	(331)
第十一节 免疫抑制剂·····	(334)
第十二节 其 他·····	(340)

第一章 药物体内处置的生理学基础

药物进入机体即受到机体多重处置,包括药物的吸收、分布、代谢和排泄等一系列体内过程(图 1-1)。药物的体内过程是随着时间推移而不断变化的动态过程。归纳起来可分为两大部分:一是药物在体内的位置变化,即生物转运,如药物的吸收、分布和排泄;二是药物的结构变化,即生物转化,亦称为狭义的药物代谢。药物的代谢和排泄,作为原形药物在体内不复存在,通常称为药物的消除。由于药物在体内转运和转化同时发生,以致药物在体内的药量或血浆内和组织内的浓度发生一系列复杂的变化,形成了研究这种变化规律的科学——药物动力学。

显然,机体生理学过程直接影响药动力学参数的变化,由此可以分析药物的疗效和毒副作用可能出现的变化。这些信息对于了解药物和人体内在联系极为重要,也是设计个体化给药方案的基础。

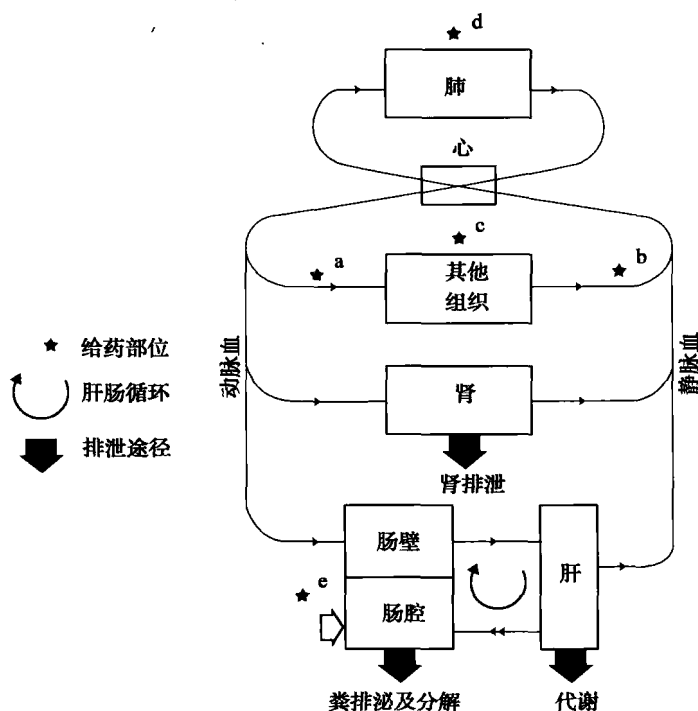


图 1-1 药物的体内过程

★ 给药部位: a. 动脉; b. 静脉; c. 肌肉与皮下组织; d. 肺; e. 胃肠道
(摘自 Malcolm Rowland, Thomas N. Tozer: Clinica Pharmacokinetics, 1980)

第一节 药物的跨膜转运

药物在体内的转运(吸收、分布和排泄)必须通过具有复杂结构与生理功能的生物膜(包括细胞膜及各种细胞器的亚细胞膜)。因此,药物的生物转运过程实质上是药物通过生物膜的过程,又称为药物的跨膜转运。

一、生物膜的结构

体内各部分的细胞膜主要由蛋白质、类脂和多糖组成。细胞膜由双分子层构成,两个脂质分子尾尾相连,起支架作用,在中间形成膜的疏水区,脂质分子的头部为亲水性磷酸基团,分部在膜的内外侧,膜上分布有带电的小孔,水分能自由通过,具有各种生理功能的蛋白质(酶、泵和受体等)镶嵌于脂质分子中,有亲水性(极性)基团,向外表;有疏水性(非极性)基团,向内部,且该蛋白质的位置可侧向移动(图 1-2)。药物即通过这些脂质、蛋白质或孔道而进行转运。

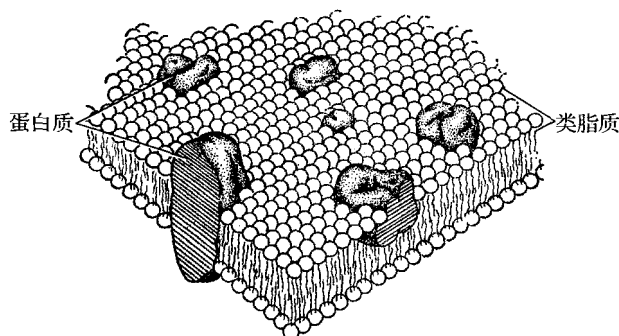


图 1-2 细胞膜立体结构示意图

二、药物的跨膜转运

药物通过生物膜的过程,依据是否需要载体参与、是否消耗能量及是否伴有膜的变形,分为三类。其通过生物膜的能力,主要决定于药物的解离度、脂溶性及相对分子质量。

(一) 被动转运

被动转运亦称被动扩散(passive transport),一些脂质性药物,由浓度高的一侧经脂质双分子层向浓度低的另一侧转运,是通过简单的扩散作用进行的,它受药物浓度、电位和渗透压梯度的制约,但不消耗能量,扩散的速度与膜两侧的浓度差、膜的表面积、渗透系数成正比。当两侧浓度相等时,扩散就停止。大多数药物的转运方式属简单扩散。

被动扩散的另一种形式是药物通过膜孔转运。受流体静压或渗透压影响,是许多水溶性小分子的转运方式,分子小于膜孔的药物易于通过而且速度较快。一些解离型的小分子,尤其是阴离子更易通过,因为膜孔带有正电荷或吸附了阳离子(如钙离子),如某些季铵盐等高度解离的阴离子易于通过膜孔转运。

(二) 主动转运

主动转运(active transport)为逆流转运,有如下特点:逆浓度梯度转运,必须有细胞膜

的载体,且消耗能量,有饱和现象,如果有两个结构类似的药物均由一种载体转运,会发生竞争性抑制转运。主动转运对药物在体内的不均匀分布和药物肾脏排泄的影响较大,与吸收的关系较小。

(三) 促进扩散

促进扩散(facilitated diffusion)又称易化扩散,是指一些物质在细胞膜载体的帮助下,由膜的高浓度一侧向低浓度一侧扩散或转运的过程,其特点是需有载体,不消耗能量,也不能逆浓度差转运,有饱和现象和竞争性抑制作用,某些强极性的药物由于促进扩散而跨膜转运速度很快,如甲氨喋呤就是通过促进扩散转运进入白细胞的。

第二节 血药浓度与药理效应

当药物经各种途径进入人体后,血液则成为体内转运枢纽。绝大多数药物借助血液循环达到作用部位或受体部位,药物达到一定浓度才能产生药理效应。

一、剂量-效应关系与血药浓度-效应关系

药物在体内分布是不均匀的。一般在血流丰富的组织分布较多,但分布多的组织,不一定是表现药理作用的器官(非特异性结合),但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 1-3)。

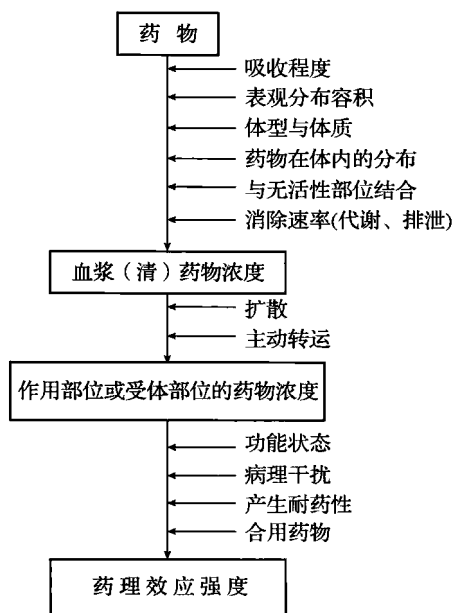


图 1-3 药物在人体内浓度-效应关系及其影响因素

药物在血液中不是以一种而是以多种形式存在:溶于血浆水中并可以自由地透膜转运的——游离型(未结合型)药物;与血浆蛋白或组织蛋白结合,并暂时失去药理活性的——结

合型药物;进入血细胞中的药物。只有游离型药物才能自由跨膜转运,与其他形式转换,达到动态平衡。因此,在分析和评价血药浓度时务必注意采用的是“全血”、“血清”还是“血浆”。显然,对于能向血细胞转运的药物,则应该测定全血中的药物浓度,如环孢素、他克莫司等。还应注意采集血样的时间,以保证各部位、各种形式的药物处于平衡状态。

药物治疗作用的强弱与维持时间的长短,在理论上取决于作用部位或受体部位活性型药物的浓度。大量实验和临床研究都证实药物作用与作用部位的药物浓度密切相关。相同的血药浓度在不同种属动物体可以得到极为相似的药理效应,要达到相同的血药浓度水平所需要的剂量差异很大。例如,保泰松在人和兔抗炎有效剂量分别为 5~10 mg/kg、300 mg/kg,相差达数十倍,但有效血药浓度均在 100~150 $\mu\text{g/ml}$ 。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,血药浓度低于 10 $\mu\text{g/ml}$ 无显著疗效,血药浓度在 10~20 $\mu\text{g/ml}$ 为有效范围。随着血药浓度的增高,毒性反应也加重。血药浓度达 20~30 $\mu\text{g/ml}$ 可出现眼球震颤,30~40 $\mu\text{g/ml}$ 时出现运动失调,超过 40 $\mu\text{g/ml}$ 出现精神失常。虽然在大多数情况下,不可能直接测定人体作用部位的药物浓度,但由于许多药物的药理作用与血药浓度存在较好的相关性,所以血药浓度的变化可以反映作用部位的浓度变化。因此,药物的疗效或毒性与血药浓度的关系较之与剂量的关系更为密切(表 1-1)。

表 1-1 一些药物的治疗浓度、中毒浓度与致死浓度

药 物	治疗浓度($\mu\text{g/ml}$)	中毒浓度($\mu\text{g/ml}$)	致死浓度($\mu\text{g/ml}$)
对乙酰氨基酚	10~20	400	1500
氨茶碱	10~20	—	—
苯丙胺	0.02~0.03	—	2
巴比妥盐			
短效	1	7	10
中效	1~5	10~30	30
长效	1~10	40~60	80~150
溴化物	50	500~1 500	2000
水合氯醛	10	100	250
氯氮草	1~3	5.5	20
氯丙嗪	0.5	1~2	3~12
氯普噻吨	0.04~0.3	—	—
可待因	0.025	—	—
地昔帕明	0.59~1.4	—	10~20
地西洋	0.5~2.5	5~20	>50
洋地黄毒苷	0.02~0.035	—	0.32
地高辛	0.000 6~0.001 3	0.002~0.009	—
苯海拉明	5	10	—
乙琥胺	25~75	—	—
格鲁米特	0.2	10~80	30~100
丙米嗪	0.05~0.16	0.7	2
利多卡因	2	6	—
锂盐	4.2~8.3	13.5	13.9~34.7
哌替啶	0.6~0.65	5	30
甲丙氨酯	10	100	200

续表 1-1

药 物	治疗浓度($\mu\text{g/ml}$)	中毒浓度($\mu\text{g/ml}$)	致死浓度($\mu\text{g/ml}$)
美沙酮	0.48~0.86	2	4
噻吩甲吡胺	0.002	30~50	50
甲喹酮	5	10~30	30
吗啡	0.1	—	0.05~4
咪喃妥因	1.8	—	—
去甲替林	0.001 2~0.001 6	5	13
罂粟碱	1	—	—
副醛	50	200~400	500
喷他佐辛	0.14~0.16	2~5	10~20
苯琥胺	10~15	—	—
保泰松	100	—	—
苯妥英	5~20	50	100
丙磺舒	100~200	—	—
普鲁卡因胺	6	10	—
丙氧吩	0.05~0.2	5~20	57
普萘洛尔	0.025~0.2	—	8~12
奎尼丁	3~6	10	30~50
水杨酸盐	20~100	150~300	500
磺胺	30~150	—	—
茶碱	10~20	—	—
疏利达嗪	1~1.5	10	20~80
华法林	1~10	—	—

二、影响血药浓度的因素

药物从给药到产生药理效应需经过吸收、分布、代谢和排泄复杂的体内过程，必然受到各种因素的影响，包括药物因素、生理病理因素、药理学与生物化学因素等(表 1-2)。

表 1-2 影响血药浓度的因素

药物及化学因素	药理及生化因素
剂型、用法与用量	胃肠吸收
给药途径	与活性和非活性组织结合
中毒浓度	贮存(骨、毛发、指甲、脂肪)
暴露持续时间	微粒体酶诱导或抑制作用
生理及病理因素	排泄速率
年龄、性别、体重	其他药物的协同或拮抗作用
女性月经期	耐药性(长期应用或应用交叉耐药性的药物)
基因多态性	解毒速度
疾病状态(尤其是肝、肾功能状态)	附加药物效应
体液(正常、浮肿或脱水)	测定技术因素
组织畸形(先天性或手术、创伤引起)	测定方法及代谢物干扰
遗传性疾病(遗传药效学)	采样与测定之间时间间隔
	样品贮存条件

第三节 药物吸收与血药浓度

吸收(absorption)是指药物由给药部位进入机体血液循环的过程。药物从静(动)脉血管给药,如静(动)脉推注或静(动)脉滴注,由于直接进入体循环,不存在吸收,只能称“输入”。而非血管内给药,如口腔、胃肠道、肌内注射、皮下注射、腹腔内注射、直肠给药、阴道给药、眼及鼻腔给药、透皮给药等,都存在着吸收过程。药物必须通过吸收进入血液,并在作用部位达到一定浓度时才发生药理效应。其作用强弱和持续时间都与血药浓度直接相关。药物的吸收速度和吸收程度,将对血药浓度产生直接影响。

大多数普通口服制剂、肌内注射剂,在常用剂量范围内给药后,药物的吸收基本符合一级吸收过程,即吸收速度与给药部位的药量(浓度)相关,药量(浓度)越大,吸收速度越快。一些口服缓/控释制剂,如骨架片、定量渗透泵等,口服多属于零级释放与吸收。静脉滴注,除程控变速输入外,一般均采用零级(恒速)输入。

一、药物在胃肠道的吸收

胃肠道包括胃、小肠和大肠三部分。口服给药后,药物自胃肠道吸收主要是通过简单扩散。脂溶性药物,一般与油/水分配系数成比例。胃的表面积较小,药物在胃内滞留时间较短,许多药物在胃内很少吸收,一些酸性药物在胃中吸收,而弱碱性药物难以吸收。小肠是药物的重要吸收部位。人体小肠不仅可供吸收面积大,而且具有蠕动快、血流量丰富、毛细血管有较大的孔道等有利于吸收的解剖和生理等特点。小肠中药物吸收以被动扩散为主,尚有特殊转运过程。大肠表面积小,对药物吸收不起主要作用,但直肠下端接近肛门部分,虽表面积并不大,但血流充足,药物吸收很快,特别是中、下痔静脉吸收的药物不经肝门静脉而直接进入下腔静脉,可避免肝首过效应。

二、药物在其他部位的吸收

血管外途径给药,除胃肠道给药外,其他部位给药的吸收,各有其特点。

(一) 口腔给药的吸收

舌下给药,通过被动扩散可以经口腔吸收。口腔吸收表面积虽小,但吸收很迅速。而且口腔吸收的药物经颈内静脉到达心脏,再随血液循环分布到全身,既可避免肝首过效应,还可避免胃肠道 pH 和酶系统的破坏。

(二) 注射给药的吸收

具有吸收过程的注射给药方法临床常用的有肌内注射(im)、皮下注射(sc)和腹腔注射(ip)。肌内注射或皮下注射时,药物吸收速率与药物的水溶性和注射部位的局部血流有关。增加血流量,可增加药物的吸收;按摩注射部位,可使血流速度加快,从而促进吸收。对于一定剂量,药物吸收越快,峰浓度值越高。有研究证明,从肋间肌、颈旁肌、尾部肌、臀部血管丛至皮下,组织的血流量依次降低,从而导致相应的峰浓度值也依次下降。

(三) 皮肤黏膜给药的吸收

大多数药物皮肤给药主要用于局部治疗,并不期望吸收进入血液循环。随着制剂技术

的发展,20 世纪 80 年代初,对某些长期给药的慢性病治疗和预防创造了一种简单方便和行之有效的给药方式:经皮给药系统(transdermal drug delivery systems, TDD)。TDD 系统采用皮肤敷贴方式,药物经皮肤吸收进入全身血液循环,达到并维持在有效治疗浓度范围内。药物经皮吸收主要通过被动扩散作用:通过细胞膜扩散和通过细胞间隙扩散。其次是经附属器吸收(transappendix absorption),即汗腺、毛孔和皮脂进入真皮和皮下组织。TDD 系统给药经皮吸收后药物直接进入体循环,可避免药物的首过效应和胃肠道灭活,从而提高了治疗效果。TDD 系统,经面积固定的皮肤部位给药,用药期间吸收速度和吸收量一般无明显变化。因此,血药浓度或药理效应维持恒定,增强了治疗效果,减少了毒副反应发生率。TDD 系统一般每日或更长时间内给药一次,从而延长作用时间,减少用药次数,提高患者用药的依从性。患者可以自主用药,可以按医嘱自行用药,也可以根据病情和不良反应随时撤销用药。当然,由于药物经皮吸收受诸多因素影响,尤其是药物透过皮肤屏障的速度很慢,达到血循环的药物量往往达不到有效浓度范围,虽然一些透皮促进剂可增加通透量,但仅限于少数药物。

(四) 鼻黏膜给药的吸收

鼻腔黏膜为类脂质,药物在鼻黏膜的吸收主要为被动扩散过程。鼻黏膜给药作为全身作用,以往很少应用。但近来比较引人注目,特别是蛋白质和多肽药物,鼻黏膜给药,也许是代替长期注射给药的有效方法,如胰岛素鼻用制剂,可以避免首过效应和胃肠道灭活。

(五) 肺部给药的吸收

药物在肺部的吸收在肺泡中进行,肺泡上皮细胞为类脂膜,药物从肺部的吸收为被动扩散过程。肺部给药的优点是通透性大、吸收快、给药剂量可以较低、吸收后无首过效应。但由于药物在呼吸道各处的沉积和损失,达到肺泡的百分率不高。

三、影响药物吸收的因素

(一) 生理因素的影响

1. pH 的影响 药物在肠道的吸收主要是被动转运,非离子型的脂溶性药物才容易通过细胞膜,其非解离型药物量决定于该药物的 pK_a 和胃肠道的 pH 值。胃 pH 为 1~3,空腹时 pH 为 1.2~1.8,正常饮食后 pH 为 3~5;十二指肠 pH 为 4~5,空肠和回肠 pH 为 6~7,大肠 pH 为 7~8。弱酸性药物胃内多不解离,吸收良好。弱碱性药物胃内大部分解离,胃内很少吸收,主要在肠道吸收。

2. 胃空速率 胃空速率(gastric emptying rate)是指单位时间内胃内容物的排出量。药物在胃内驻留时间及胃空速率与药物吸收密切相关,胃内容物的排空速率属于一级动力学过程,受胃内容物的理化性质影响,如食物特别是脂肪可减慢胃空速率,因此,期望快速起效的药物宜空腹服用。影响胃空速率的药物亦能改变其他药物的吸收速率。任何改变胃肠蠕动速度均可直接影响胃空速率,从而影响药物的吸收。

3. 首过效应与胃肠道灭活反应 首过效应(first pass effect)又称第一关卡效应,系药物自胃肠道吸收后经门静脉进入肝脏,某些药物在肝脏受酶系的代谢作用,在进入大循环前招致严重损失,从而使血药浓度很低,甚至达不到有效治疗浓度,此过程称为首过效应。

消化道内或黏膜内存在着各种消化酶或肠内细菌丛产生的酶、上皮细胞新生酶的作用下,使某些药物尚未吸收可能在消化道内被代谢、结合或水解,从而使药物失活。有关这方面对吸收的影响,将在“生物利用度”(见第三章)讨论。

(二) 药物理化性质的影响

1. 药物的解离常数和脂溶性 大多数药物呈弱酸或弱碱性,在溶液中以离子和非离子平衡的形式存在。这种与胃肠道 pH、药物的解离常数之间的关系建立了 pH 分配假说(pH-partito hypothesis)。多数药物的吸收决定于非解离型与亲脂性,对于非解离型浓度由吸收环境的 pH 和药物的 pK_a 控制,可用 Henderson-Hasselbalch 公式表示:

酸性药物: $pK_a - pH = \log(\text{未解离型浓度} / \text{解离型浓度})$

碱性药物: $pK_a - pH = \log(\text{解离型浓度} / \text{未解离型浓度})$

由上式可知,弱酸性药物在胃中主要以未解离型形式存在,故吸收较好;弱碱性药物在小肠中更有利于吸收。两性药物,则在等电点的 pH 时吸收最好。

2. 药物的溶解速率 固体药物的溶出是吸收的重要前提(固体药物→药物释放、溶解→药物的吸收)。

一般固体药物的溶解速度比吸收速度快得多,大部分药物在相当量被吸收前已经溶解,那么,通透性则成了药物吸收的限速过程,对于溶出速率很小(低于吸收速率时),药物的溶解过程相当慢,溶解的药物很容易穿透胃肠上皮,吸收不可能比药物的溶解速度更快,所以,溶解是吸收的限速过程。缓(控)释制剂,通常利用溶解(或释放)限速过程,达到延缓吸收,起到长效制剂的作用。影响药物溶出速率的因素,诸如粒径、溶解性、pH、黏度等均影响固体药物的吸收。

(三) 其他因素的影响

除了上述影响吸收的因素,其他如食物、制剂添加剂、合并用药等,将在其他章节叙述。

第四节 药物分布与血药浓度

药物分布(distribution)是指药物从给药部位进入体循环后,随血流分布到全身各个组织、器官或体液的可逆转运过程(图 1-4)。一旦药物在血液与机体各部位分布达到动态平衡,即认为分布过程已经“结束”,药物从“分布期”进入“分布后期”。药物分布是一个复杂的过程,同一种药物在不同组织的分布或同一类药物之间组织分布的差异是相当大的。决定药物在血液和其他组织的分布具有不同的速度和程度的因素包括机体生理学、解剖学因素(如血液流量、细胞膜的通透性、血液和组织的结合率),以及药物的理化特性(分子大小、脂溶性、极性、 pK_a 、与组织的亲和力和稳定性等)两大类。从药物分布的速度可以把药物分布归结为两种类型:一类是药物在吸收后能迅速分布到机体各部位,瞬即完成分布,直接进入分布后期,从药物动力学观点看,整个机体各部位的药物转运均处于动态平衡的“匀一”体,即可把机体看成是一个“药池”,这类药物称为瞬时分布,或“一室模型”;而另一类药物在吸收后,只能很快分布到血流丰富的组织器官,但较难进入血流差的另一些部位,完成分布需要一段时间,这类药物称为“延时分布”或“二室模型”药物。有关这部分内容将在第二章作

详细叙述。

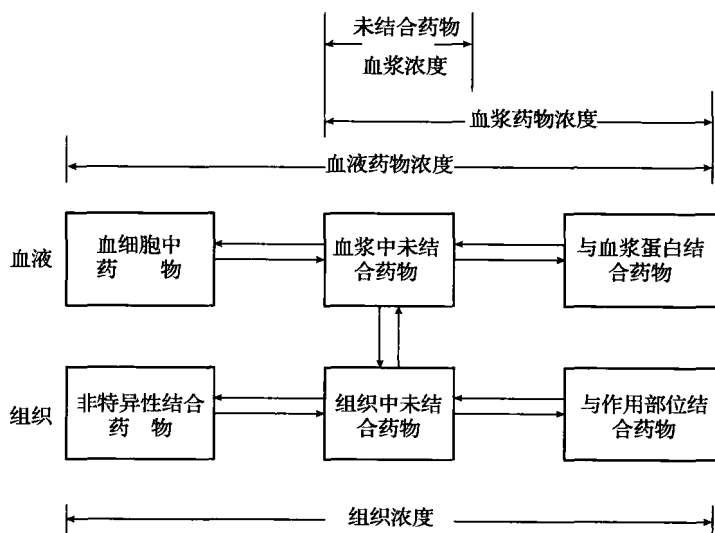


图 1-4 血液与作用部位之间的药物分布

一、药物分布速度

药物在血液和其他组织的分布具有不同的速度,影响药物分布速度的主要因素为血流灌注速度和膜通透性。

(一) 血液灌注速度影响

药物分布受到血液灌注或通透的速度限制。当组织膜对分布没有障碍时,则血液灌注为分布速度限制因素。灌注速度为单位组织每分钟通过组织的血液毫升数 $[(\text{ml}/\text{min})/\text{g 组织}]$ 。不同组织灌注速度从肺部的 $10[(\text{ml}/\text{min})/\text{g 组织}]$ 到肌肉或脂肪 $0.025[(\text{ml}/\text{min})/\text{g 组织}]$ (表 1-3),即血流量大、血循环好,随血液到达组织的药物量多,药物从血液向组织液的扩散快速、方便,药物转运量也相应较大。那些血流量少的组织、器官,药物转运速度较慢,转运量也相应较少。显然,如果其他因素不变,灌注好的组织较灌注差的组织能更快速地进入药物。

(二) 膜通透性的影响

药物从血液进入组织、器官中,必须先通过血管壁的上皮细胞膜,进而透过组织细胞膜。药物一般以被动扩散通过细胞膜。因此,除药物的理化性质影响,膜的通透性成了药物分布速度的限速过程。细胞膜的通透性影响药物从血液向组织液和组织细胞内转运,不同转运方式、不同药物间均有明显差异。