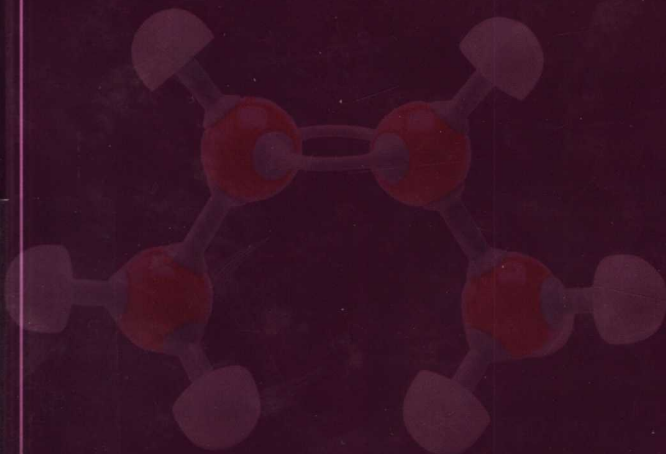
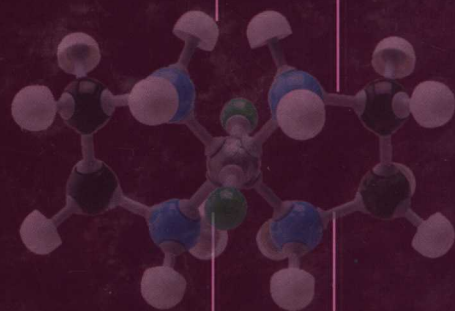


风湿病

临床药理学

孙凌云 主编



科学出版社
www.sciencep.com

风湿病临床药理学

主 编 孙凌云

副主编 冯学兵 金 欧

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书从风湿病学的角度,对常用的治疗药物从基础到临床进行了较详细的描述,不仅对常用的老药,而且对近年来发展的一些新型免疫抑制剂和生物制剂也进行了深入的阐述。本书在复习了国内外大量文献的基础上,还介绍了常用的风湿病治疗药物新的作用机制和用途。在本书的最后还列举了一些病例供参考。

该书不仅对风湿科医师特别是刚刚从事本专业的年轻医师有很大的指导意义,而且对其他各科医师及医学院校师生和药学工作者也有较大的参考价值。

图书在版编目(CIP)数据

风湿病临床药理学 / 孙凌云主编. —北京:科学出版社,2005.9

ISBN 7-03-014624-7

I. 风… II. 孙… III. 抗风湿药—临床医学:药理学 IV. R971

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 120101 号

责任编辑:向小峰 黄 敏 / 责任校对:陈丽珠

责任印制:刘士平 / 封面设计:黄 超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

新 华 印 刷 厂 印 刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2005年9月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2005年9月第一次印刷 印张:28 3/4

印数:1—2 000 字数:664 000

定价:86.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈新欣〉)

《风湿病临床药理学》参编人员

主 编 孙凌云

副主编 冯学兵 金 欧

编 者 (以姓氏笔画为序)

丁 炜 王 红 冯学兵

孙凌云 李卫东 杨 劲

连燕舒 武 剑 金 欧

侯麦花 姜 波 徐长松

黄传兵 葛卫红

作者简介

孙凌云,男,42岁,教授,博士生导师,南京大学医学院附属鼓楼医院风湿免疫科主任。1990年南京医科大学研究生毕业。1994年和2004年先后在意大利和英国学习。中华风湿病学会委员,江苏省风湿病学会主任委员。带领的专科已成为南京市和江苏省重点学科。获科研经费共310万元。发表论文80多篇,主编专著2部,参编8部,获省市科技进步奖6项。曾荣获“南京市十大杰出青年”、“南京市劳模”、“南京市和江苏省有突出贡献的中青年专家”称号。2002年获国务院特殊津贴。

前言

众所周知,风湿病治疗的药物大多是从其他学科衍生而来,对药物作用机制特别是免疫调节作用新的认识,使得许多“老药”被用于治疗风湿病,如抗疟药氯喹用于红斑狼疮、磺胺药柳氮磺吡啶(SASP)用于强直性脊柱炎(AS)。反应停药声匿迹 40 多年后,今天又再应用于某些风湿病的治疗。风湿病如何合理选择用药不仅困惑着作者本人,同样也困惑着其他同道,尤其是刚刚涉足风湿病学科的年轻医生。不同的药物、剂量、疗程、疗效、不良反应、联合用药等牵涉到多方面,因病种、病情轻重、遗传背景的不同而不同。西方人的药物剂量东方人不一定能耐受,如我国汉人对青霉素 0.75 g/d 的耐受性远较西方人差;同样常规剂量的 SASP 在慢乙酰化 AS 患者体内易出现蓄积和毒性反应,应减量使用;小剂量的硫唑嘌呤在硫嘌呤 S-甲基转移酶基因表达缺陷的患者即使短期使用也有出现粒细胞减少的可能。这也就是所谓的个体差异。药物遗传学、药物免疫学的发展将为风湿病药物的合理治疗提供科学的理论基础。联合用药是风湿病治疗中常用的方法,理论上讲可以减少各自的剂量和副作用,发挥协同作用,提高疗效,值得研究,有待于循证医学的证实。

近年来,新的免疫抑制剂和生物制剂层出不穷,在给风湿病患者带来福音的同时,也隐藏着潜在的不良反应,疗效和风险不仅是风湿科医生要时刻关注的问题,更是患者担心的问题。这就要求风湿病专科医生在全面了解药物新的作用的同时,掌握药物的适应证、禁忌证、不良反应、药物相互作用、个体差异、用药期间监测指标等,在患者充分知情的前提下选择用药,以减少治疗期间因不良反应和(或)疗效不佳而发生的医疗纠纷。循证医学为风湿病的选择用药带来了革命。毋庸置疑,糖皮质激素发现半个多世纪以来对风湿病的治疗具有划时代的意义。然而,20 世纪 90 年代末以前由于对其适应证、剂量、疗程等掌握不够,也给患者带来了戏剧性的灾难,有目共睹狼疮患者 80% 死于感染,而不是狼疮本身,无菌性股骨头坏死,骨质疏松,继发性糖尿病等发生率也较高。这和糖皮质激素的用量有过之而无不及不无关系。当然,感染和其他免疫抑制剂的应用也有关系。由于近年来糖皮质激素和免疫抑制剂的使用严格掌握适应证剂量,特别是冲击剂量的减少,使上述并发症的发生率大大降低。在控制病情的同时,提高了患者的生活质量。

多年来,作者期盼风湿病药物学方面的专著问世,久等无望,即组织一批年轻的博士、硕士,历时一年,完成拙作。由于风湿病的药物选择治疗是建立在风湿科医生经验的基础上,如何选择用药不仅因人而异,也因病而异,加上本书大多作者初出茅庐,经验欠缺,书中内容仅供参考,错误难免。恳请老一辈及年轻的风湿病学专家提出批评意见,以便再版时修改,衷心感谢!书后所附病例或许对年轻医生有一些启迪。

特别感谢英国谢菲尔德大学(University of Sheffield)风湿病学家 A. G. Wilson 教授为本书作序,也非常感谢皇家海莱姆医院(Royal Hallamshire Hospital)骨髓移植中心主任 John A. Snowden 博士。他们在我学习期间给予了精心指导和热情帮助。英国谢菲尔德北总医院(Northern General Hospital)Sheila Francis 博士在实验中也提供了许多方便和帮助,特此感谢。此外,本书出版还得到江苏省卫生厅“135”人才基金资助。

孙凌云

于英国谢菲尔德大学

2004 年 4 月 28 日

Preface

The pharmacological treatments available for inflammatory joint diseases have evolved rapidly during the past 50 years. The discovery of the immunosuppressive effects of corticosteroids in the 1940's and the effectiveness in reducing inflammatory disease was a major advance but the subsequent toxicity of chronic steroid usage became a major factor reducing more widespread use of this class of medication. Disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs), including gold, penicillamine, sulphasalazine, hydroxychloroquine and methotrexate have been shown to reduce joint inflammation and progression of radiological damage however several, especially gold and penicillamine, frequently cause a range of potentially serious side effects which limit their use.

During the past 15 years or so, many studies have shown the benefit of early use of DMARDs in protecting against cartilage loss and radiological protection by the early use of these drugs, commonly at presentation to a rheumatologist, having the most benefit in terms of efficacy and side-effect profile.

Rheumatoid arthritis is the prototype chronic inflammatory disease and great advances have been made in understanding the molecular and genetic mechanism of disease due at least in part to good animal models. The imbalance in pro- and anti-inflammatory cytokine levels in the rheumatoid joint suggested that correction of this abnormality might be a key therapeutic option and subsequent studies have shown the efficacy of inhibitors of interleukin-1, -6 and tumour necrosis factor have confirmed these molecules to be key regulators of the inflammation and tissue destruction that is a characteristic feature of these diseases. Over the next few years other targets including cytokines and adhesion molecules will also become the targets of therapeutic interventions. The effectiveness of Rituximab (anti-CD20) is a further indication of the expanding range of therapies becoming available to the rheumatologists.

A central aim of the pharmaceutical industry is to develop small, orally active molecules that will target the inflammatory pathways within cells. Thus inhibitors of the NF- κ B pathway should inhibit production of a number of important molecules including interleukin-1, -6 and TNF and should be much cheaper than recombinant cytokine inhibitors or antibodies.

Although the new biological based therapies represent an major advance in the ther-

apeutic armoury their costs are prohibitive and it seems likely that most patients will continue to be treated with non-steroidal anti-inflammatory agents, DMARDs and perhaps also corticosteroids. The aim of this book by Professor Lingyun Sun is to give the reader an understanding of the pharmacological basis for the treatment of rheumatic diseases and it should be of interest to rheumatologist in training as well as practising physicians.

Anthony G. Wilson
Reader in Molecular Medicine & Rheumatology
University Division of Genomic Medicine
Royal Hallamshire Hospital
Sheffield
S10 2JF
England

目 录

第一章 总论	1
第一节 药物代谢动力学基础	1
第二节 药物疗效及影响因素	16
第三节 药物相互作用	23
第四节 药物不良反应及其监测	29
第五节 血药浓度监测	34
第六节 药物对检验指标的干扰	42
第七节 正确处方与临床药学	44
第二章 非甾体类抗炎药	52
第一节 概述	52
第二节 水杨酸类	73
第三节 苯胺类	80
第四节 邻氨基苯甲酸类	89
第五节 苯并噻嗪类	91
第六节 吲哚类	97
第七节 芳香乙酸类	102
第八节 异丁芬酸类	107
第九节 芳香丙酸类	111
第十节 昔布类	126
第三章 经典抗风湿病药及免疫调节剂	137
第一节 环磷酰胺	137
第二节 甲氨蝶呤	147
第三节 硫唑嘌呤	156
第四节 柳氮磺胺吡啶	161
第五节 抗疟药物	168
第六节 青霉胺	175
第七节 沙利度胺	181
第八节 氨苯砜	185
第九节 长春新碱、苯丁酸氮芥	191
第十节 米诺环素	196
第十一节 溴隐亭	201

第四章 糖皮质激素	208
第五章 新型免疫抑制剂及生物药品	220
第一节 环孢素	220
第二节 他克莫司、西罗莫司	233
第三节 来氟米特	248
第四节 阿克他利	259
第五节 霉酚酸酯	263
第六节 TNF- α 抑制剂	269
第七节 白介素 1 抑制剂	285
第八节 集落刺激因子	292
第九节 干扰素	299
第十节 抗淋巴细胞球蛋白、抗胸腺细胞球蛋白	310
第十一节 免疫球蛋白	314
第十二节 其他生物药品	322
第六章 晶体性关节炎治疗药物	326
第一节 秋水仙碱	326
第二节 苯溴马隆	331
第三节 丙磺舒	337
第四节 别嘌醇	342
第七章 骨质疏松治疗药物	348
第一节 二磷酸盐类	348
第二节 降钙素	354
第三节 活性维生素 D	361
第四节 硫酸氨基葡萄糖(维骨力)	366
第五节 钙剂	368
第八章 性激素	374
第一节 达那唑	374
第二节 脱氢表雄酮和普拉睾酮	377
第九章 中成药	385
第一节 正清风痛宁	385
第二节 益肾蠲痹丸	399
第三节 火把花根片	401
第四节 帕夫林	409
第五节 雷公藤	413
附录 1 风湿性疾病妊娠期用药	426
附录 2 具体用药举例	431

第一章 总 论

第一节 药物代谢动力学基础

一、药物的体内过程

(一) 吸收

药物的吸收(absorption)是指药物自用药部位转运进入血液循环的过程,不同途径给药时药物吸收的量和程度可不同,因而影响药物作用的快慢和强弱。图 1-1-1 为硝酸甘油经不同途径给药后血浆浓度-时间曲线。

1. 胃肠道给药

口服(per os)给药是最常用的给药途径,通常液体药物易于吸收,固体药物不能直接吸收,如片剂、胶囊剂在胃肠道必须崩解(disintegration)并溶解(dissolution)后才可能被吸收。口服固体药物时,其在吸收过程中要通过许多屏障(图 1-1-2),在肠道中溶解不完全及肠壁酶的代谢是导致口服药物吸收不全的主要原因,首过消除是另一个使吸收减少的因素。

在药物吸收后通过门静脉进入肝脏时,有些药物首次通过肝脏就发生转化,使进入体循环的药量减少,称为首过消除(first pass elimination)。如图 1-1-3 所示,受试者在不同时间分别口服(11.7 mg)和静脉注射(5.0 mg)硫酸吗啡血药浓度-时间曲线,药物的浓度按 10 mg 硫酸吗啡的剂量进行标准化,可见广泛的首过消除导致吗啡的口服生物利用度降低($F=0.20$)。

2. 注射给药

静脉注射(intravenous injection, iv)和静脉滴注(intravenous infusion)可使药物迅速地准确地进入体循环,没有吸收过程。肌肉注射(intramuscular injection, im)及皮下注射(subcutaneous injection, sc)药物也可全部吸收,一般较口服快。吸收速度取决于注射局部的血液循环,局部热敷或按摩可加速吸收;注射液中加入少量缩血管药则减缓药物的吸收而延长其局部作用。动脉注射(intraarterial, ia)可将药物输送至该动脉分布部位发挥

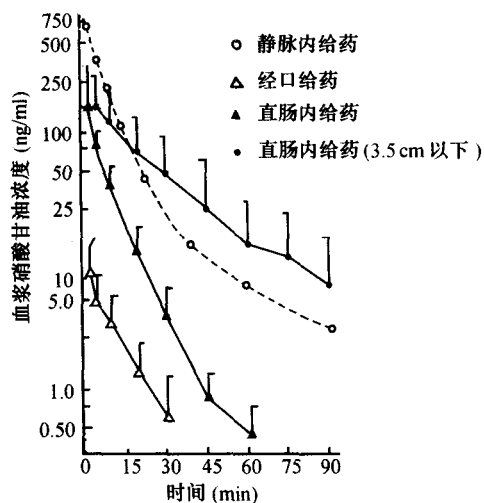


图 1-1-1 不同给药途径对血浆硝酸甘油浓度-时间的影响

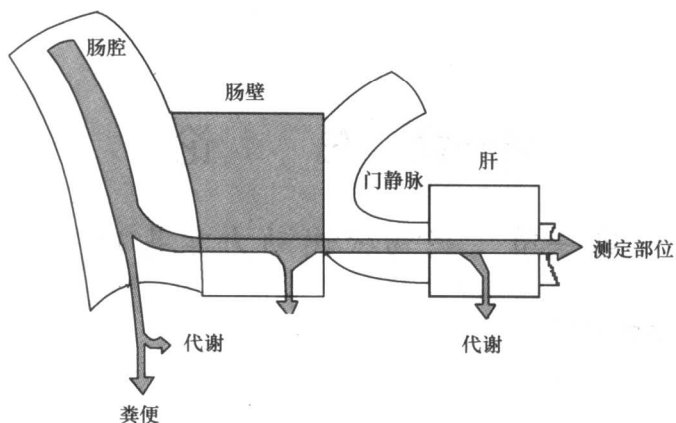


图 1-1-2 口服固体药物后的吸收过程

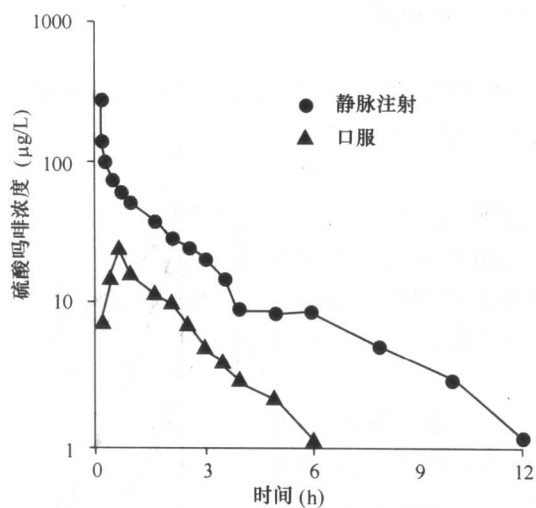


图 1-1-3 首过消除对吗啡口服生物利用度的影响

局部疗效以减少全身反应。

3. 呼吸道给药

肺泡表面积大(达 200 m^2),与血液只隔肺泡上皮及毛细血管内皮各一层,而且血流量大,药物只要能到达肺泡,吸收极其迅速,气体及挥发性药物(如吸入麻醉剂)可直接进入肺泡。药物溶液需要经喷雾器分散为微粒,方可被细胞吸收。如气雾剂(aerosol)可将药液雾化成直径为 $5 \mu\text{m}$ 左右的微粒,可以到达肺泡而被迅速吸收。

4. 经皮(transdermal)给药

除汗腺外,皮肤不透水,但脂溶性药物可以缓慢通透,如许多杀虫剂可以经皮吸收而中毒。近年来有许多促皮吸收剂如氮酮(azone),可与药物制成贴皮剂,经皮给药后可到达局部或全身。

(二) 分布

药物进入循环后首先与血浆蛋白结合(plasma protein binding)成为结合型药物(bound drug),未被结合的药物则称为游离型药物(free drug),如图 1-1-4 所示。

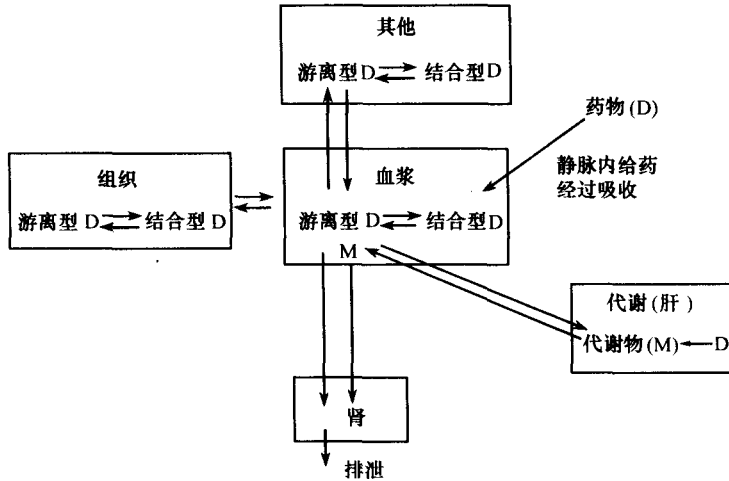


图 1-1-4 药物体内分布模式图

酸性药物多与白蛋白结合,碱性药物多与 α_1 酸性糖蛋白结合,还有少数药物与球蛋白结合。药物与血浆蛋白的结合是可逆的,结合型药物的药理活性暂时消失,结合物分子变大不能通过毛细血管暂时“储存”于血液中。药物与血浆蛋白结合特异性低,而血浆蛋白结合点有限,两个药物可能竞争性地与同一个蛋白结合而发生置换现象。如口服抗凝血药双香豆素与血浆蛋白的结合率为 99%,消炎镇痛药保泰松的结合率为 98%,前者被后者置换而下降 1%时,具有药理活性的游离型药物浓度在理论上将增加 100%,从而可能出现意想不到的问题。血浆蛋白过少(如慢性肾炎、肝硬化)或性质变化(如尿毒症)时,药物血浆蛋白结合率下降,也容易发生毒性反应。

吸收的药物通过血液循环迅速向全身组织输送,首先向血流量大的器官分布(distribution),然后向血流量小的组织转移,这种现象称为再分布(redistribution),血浆药物浓度高低可以反映靶器官药物结合量的多少。药物在靶器官浓度决定药物效应强弱,故测定血浆药物浓度可以估算药物效应强度。

血脑屏障(blood-brain barrier):脑是血流量较大的器官,但药物在脑组织浓度一般较低,这是由于血脑屏障所致。在组织学上血脑屏障是血-脑、血-脑脊液及脑脊液-脑三种屏障的总称。治疗脑病可以选用极性低的脂溶性药物。

胎盘屏障(placenta barrier):是胎盘绒毛与子宫血窦间的屏障。由于母亲与胎儿间交换营养成分与代谢废物的需要,其通透性与一般毛细血管无显著差别,只是到达胎盘的母体血流量少,进入胎儿循环较慢。应该注意的是几乎所有药物都能穿透胎盘屏障进入胚胎循环,因此,在妊娠期间应禁用对胎儿发育有影响的药物。

(三) 代谢

药物,作为外来活性物质,机体首先要将之灭活,同时还要促其自体消除。极性低的脂溶性药物能被大量吸收进入人体内,在排泄过程中也易被再吸收,不易消除。体内的药物主要在肝脏生物转化而失去药理活性,并转化为极性高的水溶性代谢物,而利于排出体外。药物的生物转化与排泄统称为药物的消除(elimination)。肝脏微粒体细胞色素P450酶系统是促进药物生物转化的主要酶系统,故又简称肝药酶,此酶系统活性有限,个体差异大,除先天性差异外,年龄、营养状态、疾病等均可影响其活性。而且易受药物的诱导或抑制,例如苯巴比妥能促进光面肌质网增生,其中P450酶系统活性增加,加速药物代谢。西米替丁抑制P450酶系统活性,可使其他药物效应敏化。

(四) 排泄

药物在体内最后的过程是排泄,肾脏是主要排泄器官。游离的药物能通过肾小球过滤进入肾小管,随着原尿水分的回收,药物浓度上升。当超过血浆浓度时,那些极性低、脂溶性大的药物被重吸收回血浆,故排泄较少也较慢。只有那些经过生物转化的极性高、水溶性代谢物不被重吸收而顺利排出。药物经肾排泄受肾功能状态影响。肾功能低下时,药物自肾排泄变慢,易蓄积中毒,故此时宜相应减少药物的剂量或延长给药时间间隔。

药物也可自胆汁排泄,原理与肾排泄相似,但不是药物排泄的主要途径。进入体内的药物可通过胆汁排泄或通过肝脏进一步转化。如图1-1-5所示,血中药物可与血细胞结合(a);也可与血浆蛋白结合(b);未结合药物进入肝细胞(c);肝细胞内的未结合药物可从胆道分泌(d)或通过酶介导的生物转化(e)。

有些药物在肝细胞与葡萄糖醛酸等结合后排入胆囊中,随胆汁到达小肠后被水解,游离药物被重吸收,称为肝肠循环(hepatoenteral circulation)。图1-1-6为药物经胆汁排泄进入肠道后经水解后被重吸收,血药浓度出现第二个吸收峰,使药时曲线呈现双峰现象的示意图。在胆道引流患者,药物的血浆半衰期将显著缩短。

乳汁的pH值略低于血浆,碱性药物可以自乳汁排泄,因而哺乳期婴儿可能受累。胃液的pH值更低,某些生物碱(如吗啡等)注射给药后可向胃液扩散;药物也可自唾液及汗

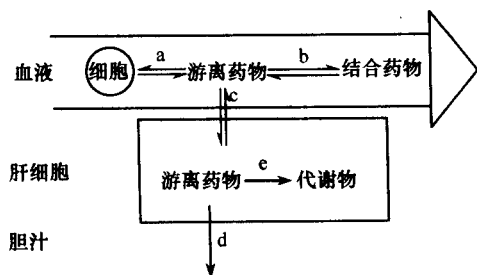


图 1-1-5 药物在肝代谢示意图

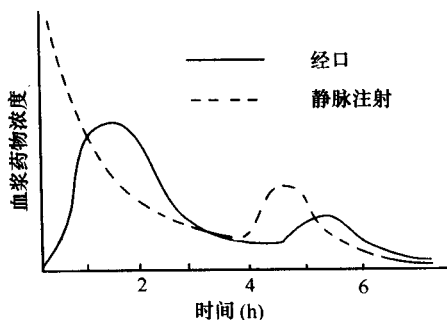


图 1-1-6 经口给药后血药浓度-时间曲线的双峰现象

液排泄;粪中药物多数是口服未被吸收的药物;肺脏是某些挥发性药物的主要排泄途径。

二、药代动力学基础知识

(一) 房室模型

1. 房室模型的概念

药物进入人体后的处置包括吸收、分布、代谢及排泄,这些过程的同时进行,使药物在体内的量随时间而不断地发生变化。房室模型(compartment model)的提出是为了使复杂的生物系统简化,从而能定量地分析药物在体内的动态过程。

房室模型是将身体视为一个系统,再按动力学特点将这一系统分为若干房室。房室被视为一个假设空间,它的划分与解剖学部位或生理学功能无关,只要药物在体内某些部位的转运速率相同,这些部位则视为同一房室。因为在多数情况下,药物既可进入房室,也可从房室内出来,故称为开放式房室系统。通常有两种开放式模型,即开放式一室模型和开放式二室模型。

如给药后药物在体内各部位迅速达到平衡,也就是给药后血液中浓度和全身各组织器官部位浓度迅速达到平衡,便视为一室模型(图 1-1-7)。但多数情况下,药物在某些部位的浓度可以和血液中的浓度迅速达到平衡,而在另一些部位中的转运有一速率过程,但彼此近似,前者被归为中央室,后者则归并为外周室,称之为二室模型(图 1-1-8)。若转运到外周室的速率过程有较明显快慢之分,就称为三室模型。

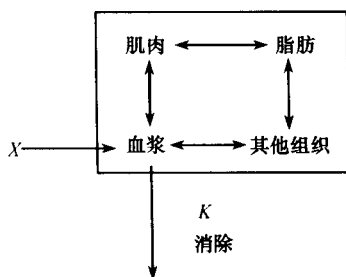


图 1-1-7 一室模型示意图

X 为给药量; K 为消除速率常数

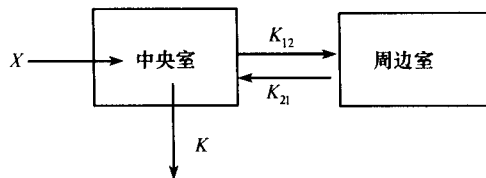


图 1-1-8 二室模型示意图

2. 房室模型的确定

在对一个药物的动力学参数进行分析、计算时,首先要准确地确定该药在体内的转运是符合一室模型,还是二室模型,图解法是一个实用的判断方法。将血药浓度的实验数据在半对数纸上作图,如果各实验点形成一条直线,则属于开放式一室模型(图 1-1-9),且按一级动力学从血中清除。如果各实验点可连成两条直线,则属于二室模型(图 1-1-10)。这时,根据图解和开放式二室模型的公式,就能计算出各项动力学参数。大多数药物均符合开放式二室模型。

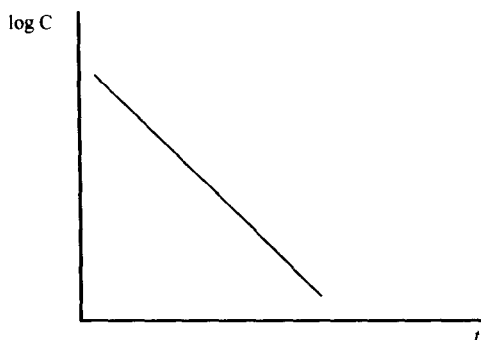


图 1-1-9 一室模型时量曲线

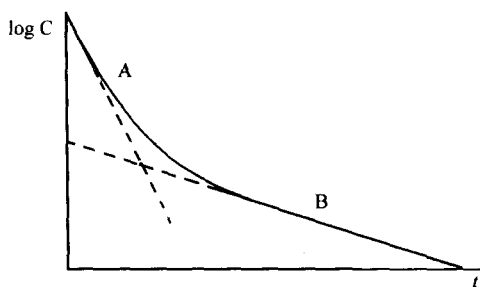


图 1-1-10 二室模型时量曲线

A. 分布相(实线)及分布曲线(虚线);
B. 消除相(实线)与消除曲线(虚线)

(二) 一级动力学过程

药物在体内转运过程中会遇到层层生物膜,当药物从生物膜的一侧转运到另一侧的速率与膜两侧的药物浓度差成正比时,则称为一级速率过程。用微分方程表示如下。

$$\frac{dc}{dt} = -kc$$

k :一级速率常数; c :药物浓度(膜两侧的浓度差)。

从上式可以看出,药物按一级动力学过程转运,单位时间内被转运的药物将随时间的延长而逐渐减少。

(三) 零级动力学过程

药物从生物膜的一侧转运到另一侧的速率为恒定值,而与药物浓度无关。即使增大药物浓度,转运速率也不增加,这种关系用微分方程表示如下。

$$\frac{dc}{dt} = -k'$$

k' :零级速率常数。

从上式可以看出,药物若按零级动力学过程转运,其转运的速率不随时间的延长而改变,而以恒速进行。药物的主动转运往往属零级动力学过程,即当药物达到一定的浓度、载体被饱和的情况下,转运速率恒定而与药物浓度无关。药物的被动转运多属一级动力学过程,增加浓度即可加速转运,这时应按一级速率过程进行运算;但当载体饱和时即转为零级转运,这种情况称为混合速率过程。

三、药代动力学参数

1. 处置速率常数

属于开放式二室模型的药物在一次快速静脉注射后,若将其血浆浓度的对数值对相应时间作图,如图 1-1-11,可见实验点所连成的曲线呈双指数衰减,前一段直线主要反映了分布过程,称分布相或 α 相,此期血浆药物浓度迅速下降。后一直线主要反映消除过