

抗微生物药物的

药动力学

H. P. Kacmarova · 加 · M. Morakawa · 美 · C. H. Nightingale

H. P. Kacmarova (德)

M. Morakawa (日)

C. H. Nightingale (美)

北京协和医学院药理学系 译

中国医药科技出版社

1
R978.1
QML

15872

抗微生物药物的药物动力学

原理 · 方法 · 应用

Pharmacokinetics Antimicrobial Agents

Principles · Methods · Application

H. -P. Kuemmerle (德)

T. Murakawa (日)

C. H. Nightingale (美)

北京协和医院药剂科 译



A0288124

中国医药科技出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

抗微生物药物的药物动力学: 原理·方法·应用/
(德) 屈默勒 (H. P. Kuemmerle) 等著; 北京协和医院药剂科译.
—北京: 中国医药科技出版社, 1997.10
ISBN 7-5067-1710-7

I. 抗… II. ①屈…②北… III. 抗菌素-药物代谢动力学 IV. R978.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (97) 第 14117 号

图字: 01-95-775 号

Copyright (c) by ecomed verlagsgesellschaft AG & Co. KG, Germany. All rights reserved. None of the content of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means (electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise) without the prior written permission of the publisher.

(即: 版权 (c) 归德国 ecomed verlagsgesellschaft AG & Co. KG 所有。保留全部权利。事先未经出版者的书面许可, 本著作的任何内容都不得以任何形式或任何手段 (电子的、机械的、影印的、录音的或其它形式) 予以翻印、在检索系统中贮存或传播。)

*

中国医药科技出版社 出版
(北京市海淀区文慧园北路甲 22 号)
(邮政编码 100088)

本社激光照排室 排版
北京昌平精工印刷厂 印刷
全国各地新华书店 经销

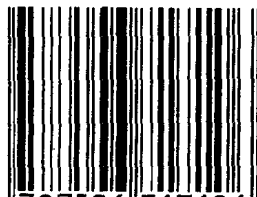
*

开本 850×1168mm $\frac{1}{16}$ 印张 29
字数 953 千字 印数 1—1500

1997 年 10 月第 1 版 1997 年 10 月第 1 次印刷

定价: 70.00 元

ISBN 7-5067-1710-7



9 787506 717106 >

审校 李大魁

主任药师 北京协和医院药剂科

丁光生

教授 中国科学院上海药物研究所

裴元英

教授 上海医科大学药学院

魏树礼

教授 北京医科大学药学院

其他校译人员 (以姓氏笔画为序)

王 兰 叶 敏 朱 珠 刘 梅

张伟琪 徐 珺 徐晓薇 唐 彦

梅 丹 傅 强 王宏钠 吕 纹

范成德 孟 旭 栗 岩 郭明旭

李 婉

作者简介

Helmut-Paul Kuemmerle 教授最初是一位妇产科专家，其后他的研究范围不仅扩展到临床药理学、药理化疗学和药物动力学，而且还涉及药物的使用和监测，医院药物的合理配置和管理，并成为这一领域的官方权威人士。Helmut-Paul Kuemmerle 博士曾在 Giessen 和 Heidelberg（海德堡）大学主修医学，1952 年从海德堡大学获得了他的第一份资格证书。他发表了许多著作，其中包括《Methodology of Clinical investigation》，《Clinical Chemotherapy》，《Clinical Pharmacology in Pregnancy》等，他曾花几年时间作为客座教授在大阪、东京、汉城和上海等城市讲学，还建立了国际化疗学会和国际临床药理学会。1985 年，Helmut-Paul Kuemmerle 教授向 T. Murakawa 博士建议出版一本有关抗微生物药物药物动力学的优秀教科书。那时，市场上抗微生物药物品种繁多，但没有一本好的教科书能从药物动力学的角度涵盖所有上市品种。因此 1986 年 Helmut-Paul Kuemmerle 和 T. Murakawa 开始了此书的编撰，世界上约 30 个国家的学者参与此项工作。1988 年 Helmut-Paul Kuemmerle 不幸突然去世，而此时，各章节手稿也陆续收到，T. Murakawa 和 C. H. Nightingale 博士作为编者决心在 Kuemmerle 夫人的大力支持下，继续进行这项计划，最终在 1993 年，此书由德国 Ecomed 公司出版发行。原著前言明确阐述了本书的目的，相信将会对读者的专业和科学尝试提供有益的帮助。

T. Murakawa 原来是一位微生物学家，后结合他在制药工业新药开发和研究方面积累的经验，尤其是对青霉素和头孢菌素的研究经验，转而致力于抗微生物药物化疗和药物动力学研究。他曾对 Cefazolin, Ceftizoxime, Cefixime, Cefdinir 做过系列评价，并通过 Fujisawa 制药公司（日本大阪）将这些药推向世界。1985~1987 年间他在中国许多城市作过有关抗生素课题的讲学。他在学术刊物上公开发表论文 60 多篇，学术会议大会发言 50 多次，对药物化疗学、药物动力学和药物开发方面具有丰富的经验。

C. H. Nightingale 博士最初学的是药学专业，后又在生物药剂学和药物动力学方面受到过良好的训练，有药剂学和药理学学位。早期他曾任教于美国康州大学药学院，后又在纽约州立大学药学院任药学实习部主任。随后他回到康州大学，并负责康州哈特福德市医院药剂科工作。目前为哈特福德市医院主管科研的副院长和康大研究员。这些年来，他在抗生素领域进行了大量的研究和训练项目，尤其注重临床应用。他是博士生导师，并指导过许多博士后人员。另外，他积极开展同中国的合作项目，主要是与北京协和医院合作。

译 者 的 话

抗生素的品种繁多,发展很快,有关新抗生素及其研究的文章和著作更是浩如烟海,不胜枚举。但对药物研究人员和临床医务人员来说,在需要查找和积累有关某个药物的数据时,却不是垂手可得的。

当我们第一次看到“Pharmacokinetics of Antimicrobial Agents”一书时,便被它的科学性和实用性吸引住了。这本书以抗微生物药物为主线,从理论上介绍了药物动力学分析方法学,生物等效性和生物利用度研究方法,体内、体外动力学模型及药效学评价,分布与代谢动力学特点及生物转化,以及孕期、儿童、老年人和透析患者的药物动力学特性。还以两章的篇幅着重介绍了不同种属间药物动力学研究模型差异及转换方法(种间排列),这对于 I 类新药 I 期临床试验中计算药物耐受性试验剂量,和根据动物试验的药物动力学参数设计人体的药物动力学试验,尤为重要。

这本书的实用性在于它收录了大量有代表性的、临床常用的抗生素,列出其结构特点、作用规律及各种常用参数,便于临床医务人员查询,并知其所以然。所以,不同目的,不同需要的读者翻开本书均会受益。

本书的三位主要作者有较高的学术造诣,长期从事药物的基础和临床研究,著述丰厚,在各自的国度里有一定学术地位,同时在世界药学界也有相当的知名度。是抗微生物药物使他们跨越国界,发挥各自的特长,携手完成此书。这是本书的另一个魅力所在。此书的第二版已在酝酿之中。

在翻译过程中,我们尽量保留书稿原有的风格,对“antimicrobial agent”和“antibiotics”分别译为“抗微生物药物”和“抗生素”,因为这两个词在文中并不总是代表相同的含义。对文中的计量单位以国际计量单位制为基准予以统一,对文中明显的弊漏也尽可能地予以更正。

本书的中文翻译和审校工作,得到了原作者和出版社的积极配合,也得到了前辈们和同行们的热情支持和鼓励。在全书的选题、文稿整理过程中,傅强、朱珠、叶敏同志付出了辛勤劳动和努力。由于本书译者人数较多,虽然经过反复互校,力求统一,但限于水平,其不妥或挂一漏万之处尚需读者提出批评和建议,以便及时修正漏误。

译 者

1997 年 4 月 30 日

作者为中译版所作的序

我们非常高兴地得知，在中国同行的努力下，本书中译本现在面世了。该书英语版的写作初衷是为了使临床医生更好地理解抗生素的药物动力学和药效学。中译本的目的在于给讲汉语的同行们提供这方面的信息，使他们能够和所有国际上的同行们一起，竭尽全力地为患者提供优质的医疗服务。

抗微生物药物的药物动力学和药效学是一个日益受到关注的课题。这与以下三个主要因素有关。第一，目前对几大类常用的抗生素都已经积累了大量的数据，使医生和科研人员能够了解抗生素和微生物相互作用之间的动力学关系，也使得对抗生素品种、剂量和给药方案的选择能够在科学原则指导下进行，而并非象过去那样仅凭临床的传统经验而定，因而提高了临床效果，减少了不良反应的发生。第二，当前几乎所有的国家都面临同样的问题，即无法拥有足够的资金提供所有需要的或期望的医疗服务。因此，更有效地使用抗生素无疑是重要的。它不但使医生注意提高抗生素使用的效益费用比，且知道其所以然。第三个主要因素是耐药菌株的不断出现。我们认为部分原因在于抗生素的不合理使用。根据科学原理去选择更适宜的药物、更合理的剂量和给药方案是解决这个问题的一个重要方面。

谨以此书中译版献给所有的参与此书翻译工作的中国同行。我们尤其感谢北京协和医院药剂科李大魁主任，感谢他在这项工作中的远见卓识和组织才能。

T. Murakawa

C. H. Nightingale

PREFACE TO CHINESE VERSION OF THE PHARMACOKINETIC BOOK

We are very pleased that this version now becomes available due to the efforts of our Chinese colleagues. It was an effort to provide the clinician with a better understanding of antibiotic pharmacokinetics and pharmacodynamics that the English version of this book was written. This version of the book was written in an attempt to provide our Chinese speaking colleagues with this information so that they might continue, along with all of our international colleagues, to help provide the best possible medical care to our patients.

The pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial agents is a topic that continues to grow in importance. Three major factors are associated with this phenomena. At the present time a sufficiency of data is available for the major classes of antibiotics to allow practitioners and scientists to understand the dynamic relationships between antibiotic and microbe interactions. This allows the selection of antibiotics, antibiotic doses and dosing regimens based upon scientific principles rather than the traditional empirically based clinical practices of past years. This results in improvement of clinical outcomes and reduced adverse events. The more efficient use of antibiotics is fortunate at this time due to the worldwide problems facing almost all countries today, i. e. there is insufficient funds to provide all of the medical care that their populations need or desire. The efficient and cost effective use of antimicrobials is helpful to all practitioners by providing a mechanism to do more with less. A third major issue involves the accelerating development of antibiotic resistant microbes, caused in our opinion in part, by the inappropriate use of antibiotics. More appropriate dosing and dosing regimes and better drug selection based upon scientific principles, is a major factor in addressing this problem.

This version of the book is dedicated to all of our Chinese colleagues who assisted in the translation of the text from English into Chinese. We are especially grateful to Li, Da-kui, Director Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital in Beijing for his foresight and organizational skills in making this project possible.

T. Murakawa

C. H. Nightingale

前 言

抗生素是一类有趣的化合物，其作用机制与其它类别的治疗药物不同，主要差别在于它的治疗目标是生存于人体内的细菌或有害微生物，而不是人体本身。成功的抗生素治疗，需要全面掌握药物在患者体内的药物动力学状况，以及机体内药物与微生物之间的相互作用机制。对于 β -内酰胺类抗生素和氨基糖甙类抗生素的药物动力学参数与其杀伤微生物能力之间的相关性，虽然总体来说已经明了，但仍有一些情况尚不是很清楚，有待于更深入细致的研究。

本书的目的在于：

1. 概要介绍已有的关于抗生素药物动力学方面的资料。
2. 加深对药物动力学概念和模型的理解，为进一步研究抗生素的性质以及抗生素与微生物之间的相互作用提供适宜的研究方案。
3. 希望在对各类抗生素的测定、评价和研究方面起到抛砖引玉的作用。
4. 阐述在各种截然不同的、错综复杂的情况下运用抗生素治疗的基本原理，以便于更好地理解这些原理的适用性。

我们诚挚地希望此书能够对读者的专业知识和科学研究有所帮助。

已故的 H. P. Kuemerle 教授是本书的倡议者和发起者，他的洞察力、领导能力、热心投入和在抗生素治疗方面的丰富知识是本书的原动力。能够完成他的著作，实现他的愿望，我们倍感荣幸。书中有一章是由 Kuemerle 教授亲自撰写的，那是他的最后一份手稿。为了纪念他，我们试图保留文稿原有的风格，仅仅作了一点编辑上的改动。如果 Kuemerle 教授活着的话，相信他会为以后的再版作出不懈的努力。

因此，我们认为，依原有风格出版他的论著是比较恰当的，以纪念他多年来在临床药理学领域内所做的杰出贡献。

我们也感谢 I. Kuemerle 夫人为出版此书所付出的辛勤劳动和努力。感谢她对此书及对编辑们的全力支持。

同时我们谨借此机会感谢出版社，特别是 H. Heim 先生，感谢他们的良好合作和支持。

T. Murakawa 1993 年于日本大阪

C. H. Nightingale 1993 年于美国康州哈特福特

内 容 提 要

抗微生物药物的药物动力学和药效学研究目前已成为临床药理学和临床药学工作中的一个重要组成部分,它能够为确定合理的治疗方案、科学地评价临床疗效提供依据。作者在阐述药物动力学理论、模型及疗效评价方法的基础上,总结了目前临床常用各类抗微生物药物的理化特性、作用机制、在正常和病理条件下的药物动力学表现及其临床意义。作者还对药物动力学种属差异和动物模型做了深入探讨,介绍了通过种间排列技术解释临床前药物动力学和毒理学结果的基本方法。

本书系统性、科学性强,反映了当前这一领域的最新研究成果和发展动态,有较高的临床使用价值。可作为药学、临床医学、临床药理学和生物医学领域的临床医师、科研人员和医院药师及大专院校师生的参考用书。

目 录

导言	(1)
第一章 药物动力学研究方法	(9)
第一节 理论和原理	(9)
第二节 药物动力学研究的方法	(19)
第三节 分析药物动力学数据的实例	(32)
第二章 抗微生物药物的药物动力学表现	(45)
第一节 青霉素类	(45)
【附】青霉素类-参数	(68)
第二节 头孢菌素类和其它 β -内酰胺类	(71)
【附】头孢菌素类-其它 β -内酰胺类-参数	(86)
第三节 氨基糖甙类	(94)
【附】氨基糖甙类-参数	(102)
第四节 四环素类、大环内酯类、其它抗生素	(104)
第五节 合成的化疗药物	(113)
第六节 抗肿瘤抗微生物药物	(132)
第三章 抗微生物药物的生物利用度和生物等效性	(142)
第四章 药物动力学与疗效	(162)
第一节 用于评价抗微生物药物疗效的体外/体内动力学模型	(162)
第二节 评价抗微生物药物疗效的药物动力学基础	(175)
第五章 分布和消除动力学	(185)
第一节 分布动力学	(185)
第二节 消除动力学及其临床意义	(236)
第六章 抗微生物药物的毒物动力学	(244)
第七章 生物转化	(265)
第八章 药物动力学	(307)
第一节 妊娠药物动力学	(307)
第二节 儿童药物动力学	(327)
第三节 老年人药物动力学	(349)
第四节 透析病人药物动力学	(353)
第九章 药物监测	(362)
第十章 药物动力学的种间差异和药物动力学研究的模型	(386)
第十一章 哺乳动物的药物动力学排列	(400)
附录	(419)
一、药物间的药物动力学相互作用	(419)
二、发育药物动力学	(424)
索引	(430)

导 言

H. -P. Kuemmerle, Munich/Tokyo/Shanghai

临床上对源于微生物的新化合物的研究是以科学的方法学为基础的。抗生素的临床应用已经形成了其自身的规范，这些规范是由感染性疾病的特殊性决定的，其中包括下列三个基本因素：①微生物；②病人；③药物。

与其它所有类别的药物一样，新抗生素的开发遵循着临床药理学的一般原理。新药临床试验通常分三期或四期。正如表 1 所示，I 期试验可分成 I_a 期和 I_b 期，II 期试验分成 II_a 期和 II_b 期。在 I 期试验中，人们通过人体试验来证实由临床前研究得出的某一物质的药物动力学和药效学性质。这样的证实工作一般仅需要 10~20 个健康受试者和病人。不过对受试者人数的要求因国家（新药审批标准）而异。

表 1 新药临床试验分期

时 间		I 期试验
24~30 个月	I _a 期	首次应用于人。观察健康受试者的耐受程度。
	I _b	对健康受试者多次给药，观察耐受性和疗效，进行剂量选择及初步的药物动力学试验。
12~24 个月	II 期试验	
	II _a 期	考察病人的耐受性和疗效，寻找剂量，做较广泛的药物动力学试验，最后确定治疗剂量。 汇总公司内外专家们对已有数据的意见。 进行慢性毒性动物试验、特殊动物试验、生殖和生育力试验。
12~24 个月	II _b	长期实验：针对大量的有选择的病人进行长期实验。最后确定剂型。 积累更多的有关代谢方面的数据。
12~24 个月	III 期试验	
	III 期	临床领域内的研究（大范围应用）。 大组特定病人。 确定安全性和疗效。
共计 4 年以上		

一个药物的治疗效果是在设计周密并实施无误的Ⅰ期临床试验中确定的。只有在这种条件下,与药物有关的副作用发生率及其严重性才能被确切地记录下来。通常,在Ⅱ期试验结束时,通过将临床适应证与其它已知药物相比较,人们对新药的重要性会有比较清楚的了解。这个比较评价结果也决定了以后的临床试验。例如,如果此新药在治疗上具有显著的优点,Ⅱ阶段可用大量的病人做进一步的试验,以双盲交叉实验法来证明这个新药是否优于其它有相似适应证的药物。

总的来说,一个精心设计实施的只涉及少量病人的临床试验结果,常常优于那种涉及大量病人,尤其是多个试验中心的试验所得出的结果。同样,一个精心设计实施的开放性临床研究可以比双盲法更有价值。在对照实验中,每种适应证都应该选用常用的药物作为新药的比较标准。

一、开发新抗生素的临床药理学原则

化疗药物包括合成的化疗药物和抗生素两个亚类。抗生素这个词在临床药理学或药物治疗学中,被理解为包括所有生物合成的、半合成的、全合成的抗生素及其衍生物。

实验药理学和应用临床药理学均将抗生素的作用分为杀菌性和抑菌性两大类。通过将细菌在一定浓度的抗生素中培养一段时间,便可以确定该抗生素的作用类别。另一种重要的抗生素类别划分方法是以药物的作用机理为依据,它着眼于药物对细菌的生长部位和生长阶段(细胞壁、细胞质膜、蛋白质合成、核酸合成)的作用。相对于体外实验,抗生素的持续作用只能在体内试验中得到验证。

细菌耐药现象是一个相对的概念,只有把有活性的抗菌剂与其剂量联系起来时,对耐药的论述才有意义。相关的参数还包括体外活性、最小抑菌浓度及抗生素在作用部位的浓度。如果体外的最小抑菌浓度高于体内所能达到的血清或组织药物浓度,那么这种微生物可以说是耐药的。

三种类型的耐药应予区分:自发的、原发的和继发的。继发耐药可通过数种方式产生,但无论哪一种方式都与抗生素及其作用机制有关。例如:①链霉素类(一步突变);②青霉素类(多步突变)。

虽然耐药性的转变如今具有重要的作用,但因篇幅所限这里不作详述。

表 2 评价的重要参数

活性	一般以底物的 $\mu\text{g/ml}$ 作单位的 MIC 来表示
作用类型	
耐药方式	
平行耐药	
最佳的作用	
灭活	
拮抗	
稳定性	在体内代谢过程的不同 pH 和温度范围内

当前,区分蛋白结合和蛋白灭活是十分必要的。蛋白结合通常指活性药物与血清蛋白的结合。由于药物蛋白结合主要是与血清中白蛋白结合,因而称为白蛋白结合率更确切些。一般认为血清蛋白结合率高是不利的。

抗体中组织蛋白的氨基酸序列、三级结构和结合容量均与白蛋白不同。因此,依据蛋白结合和血清白蛋白的灭活来评价药物在组织中的疗效是不充分的。例如,可逆性的高血清蛋白结合,因其在组织中有转运功能,在某些条件下也可认为是有利的性质。由于缺乏对药物的蛋白结合与治疗结果相关性的认识,目前依然无法确定药物的蛋白结合究竟是有利的还是不利的。尽管如此,太高的蛋白结合

率，如在 95% 以上，肯定是不利的。

抗生素的抗菌谱不能被解释成适应证一览表（更不是时间表格）。抗菌谱应被用来判别该抗生素是否不适宜在某一具体情况中选用。的确，通常其价值受到每个菌种中的不同菌株的敏感性差异以及原发耐药的比率的制约。

二、评价抗生素的原则

由于医学伦理学的观点与严格的试验常常是抵触的，所以，单纯的临床病历不宜作为一个新抗生素或复方制剂的可用性或优越性的判断标准。只有临床疗效才是详细的实验药理学或临床药理学研究的最终结果。评价新抗生素的基本原则包括：①微生物学的研究；②药物动力学的研究。

评价新抗生素或复方制剂的抗菌活性，应该总是与已有的最有效的药物进行比较。鉴于体外试验的结果多半取决于所用的方法，所以介绍所用方法的有关特性更为适宜。

三、微生物学-试验步骤

新药研究所用的各种试验方法可分为微生物法和非微生物法。微生物试验法测试的是化疗药物或抗生素对于正在生长的微生物的作用，而非微生物法则基于其物理的或化学的变化（表 3）。

表 3 对新抗生素的试验方法

一、微生物法		
1. 扩散法	(1) 平板法	① 打孔法
		② 纸片法
		③ 钢柱法
		④ 鱼骨珠法
	(2) 垂直法	① 细菌生长法
		② 溶血法
2. 稀释法		
3. 比浊法		
4. 尿素酶法		
二、非微生物法		
1. 物理化学法	(1) 比色法	
	(2) 荧光比色法	
	(3) 极谱法	
2. 同位素法	(1) 放射免疫分析法	
	(2) 放射性酶分析法	
3. 非放射性同位素法（酶法）		
4. 免疫荧光分析法		

微生物方法可分为：①扩散试验；②稀释试验；③浊度试验；④尿素酶试验。

虽然微生物法不如非微生物法精确，但其准确性可通过增加平行试验的数量来改善。

非微生物的方法是以化学、物理或免疫学原理为基础的。当测定已知代谢稳定的抗菌药物浓度时，这类方法不会有明显的缺点。因此，初始的抗生素研究便要求有一定的深度，以至于从一开始就尽可

能地排除导致这些缺点的因素。近来,非微生物法的应用已经增加,诸如放射性同位素法(放射免疫分析法和放射性酶分析法)和高效液相色谱法。

动物试验依然是评价化疗药物疗效的最可靠的基础。但由动物试验得出的一种药物的药效优于或劣于另一种药物的结论不能延伸到病人,这是因为人与各种动物种属之间存在着相当大的差异。这些差异表现在感染的过程、实验条件下感染的部位及药物代谢情况。为了确保一个抗菌药物首次应用于人是安全的,要先做动物实验以测定急性、亚急性和慢性毒性、胚胎毒性和致畸性。将动物实验结果推广到人时,关于药物致癌性和致突变性的实验研究结果,有时会引出特殊的问题。这些问题只能够也必须由几位专家来决断。仅当有足够的证据表明这样的结果有可能发生时,才应该做这类研究。原则上,通常由各国的药物登记注册部门决定检测项目。

四、药物动力学

如今,新抗生素的药物动力学研究已成为临床药理学研究和新药特性研究的一个不可分割的部分。这些研究的目的不仅在于获得更多的关于药物在人体内的药物动力学过程的知识 and 测定吸收、分布、消除的参数,更主要的还是确定最适剂量。这种关于剂量的研究必须在健康受试者和病人中进行。即使是在医院和私人诊所等复杂的情况下,当药物动力学过程及相应的浓度状态因感染或其它病理条件而改变时,结合药物动力学知识,医生们都应该能够恰当地掌握每种抗生素的作用。

应用临床药理学研究有赖于以下三个条件:①药物的药理学效果与其血药浓度-时间或尿药浓度-时间数据有相关性,相应的全血、血浆、红细胞或尿的标本,应精确地按要求的采样时间收集;②已具备测定生物体液中药物和/或代谢物的浓度的分析方法。该方法应具有足够的灵敏度、选择性、重现性以及可靠性和实用性;③已有计算机及相应的计算机软件以描述药物在血中的浓度-时间曲线或药物在尿中的累积排泄情况,进而计算出药物动力学参数,这些参数与病人的临床病史结合起来,可确定给药剂量和间隔等特性。

除了药物动力学外,生物转化和生物利用度也很重要,它们与不同给药途径有关。就药物吸收、分布和排泄而言,抗生素的药物动力学遵循着其它类药物亦遵循的自然规律。复杂的药物动力学分析并不总是测定生物利用度的前提。计算血药浓度-时间曲线下的面积、血中峰浓度、达峰时间及药物在尿中累积消除情况,就足以了解药物动力学的基本特性了。绝对生物利用度是药物经待测途径给药后测得的血中药物水平与相同剂量同样药物静脉给药后测得的药物水平相比较而得到的(静脉给药的生物利用度为100%)。将待测药物与标准药物相比较得出的是相对生物利用度。药物的吸收过程可能有很大的个体间差异。当服用半合成抗生素时这一点尤其明显。同样地,相同的产品由不同的公司生产,也会有不同的生物利用度,有时也产生药物浓度上的显著差异。

全血或血浆药物浓度及吸收、分布和消除过程对浓度的影响,提供了应用抗生素的重要依据。如果这些浓度明显地超过致病微生物最小抑菌浓度,则可认为有治疗效果。然而,血清峰浓度的重要性不宜过分强调,药物所达到的平均浓度水平更为重要。当与药物分布的总体情况结合起来考虑时,全血或血浆中的药物水平才可能成为一个评价标准。

一般是根据血药浓度或尿药浓度来计算组织中的药物浓度,所以组织中的药物浓度会受到方法学误差的影响。

所谓分布容积是虚构的机体容积,它的定义是达到分布平衡时的血药浓度所需的体积,其中假设在分布平衡时血药浓度代表着整个机体的药物水平。分布容积取决于抗生素的物理化学性质,尤其是它的血清蛋白结合的程度。

测定绝对分布容积,不仅提供了抗生素在人机体内的具体概念,还可用来计算其它药物动力学参数。例如,按照药物动力学的一室模型,假设药物分布在一个均匀的体积里。由于这个题目将在后续章节里详细介绍,这里不再赘述。评价抗生素的其它重要标准是抗生素从机体内消除的类型和数量。消除指的是抗生素从特定体积(或总的生物机体,或某个房室)中的不可逆排泄过程。尽管抗生素是从个别的房室或从总机体中消除的,但这个过程首先反映在全血或血浆药物浓度水平上。

由排泄的类型,可区分出药物消除的三种方式:①完全的肾消除(庆大霉素、头孢类抗生素等);②完全的肾外消除,如代谢过程(氯霉素、利福平等);③肾消除和肾外消除并存(某些头孢类抗生素、喹诺酮类等)。

肾排泄能够通过肾小管分泌或肾小球滤过进行,通常是两种机制并存。因此,肾功能异常的病人服用以肾消除为主的药物,宜降低剂量以避免药物在体内蓄积。对多数抗菌药物来说,肾脏是主要的消除器官,因而肾功能不全会对这些药物的动力学特性造成显著影响,它既可能引起过量的危险(如果没有减量),也可能造成剂量不足(若剂量过小)。

对不同抗生素来说,血液透析和腹膜透析可引起抗菌作用不同程度的损失。透析对机体内药物动力学的影响取决于几个因素,其中最主要的是药物或抗生素对透析膜的通透性,这种通透性又主要取决于各药物的血清蛋白结合程度。此外,透析机的性能也有非常重要的作用。

在相关的文献中可以找到计算上述因素的一些方法。例如,在透析过程的不同阶段测若干个血清药物浓度,即可计算出抗生素的半衰期。此方法可用于选择理想的剂量。

由于肾功能有可能变化迅速,一般原则应是在医院条件下对病人实施严密监护。这一原则也适用于其他许多生命垂危的、可能有暂时性肾功能不全的病人。除了肾脏外,消除也涉及生物转化、分解及其它可能导致药物永久滞留在某一组织中的过程。许多化疗药物在机体内通过氧化、还原、水解、结合,被代谢和降解。可经由肾脏、胆汁、粪便(极少数由肺部和皮肤)排泄的原形药物的量,因药物的不同而差异很大,其范围可以从小于剂量的1%至大于剂量的70%。许多代谢和分解反应是灭活的过程。而少数情况下,在体外无活性的药物可在机体内被激活,如氯霉素酯和N-乙酰磺胺类药物。

代谢的途径决定着药物作用时间的长短、分布和消除的过程,以及过敏反应和毒副作用的产生。后者在下列人群中具有较高的发生率:早产儿和新生儿,有肝肾疾病的病人,老年人,酶催化异常的人等。

胃肠外给药后经粪便排出的药量反映了胆汁内的药物浓度,亦提示对肝功能异常病人需要采取预防措施。相反,口服药物在粪便中消除的量主要与活性药物经肠吸收的比率有关,这方面的个体差异常常是相当可观的。血清药物半衰期或消除半衰期值,对确定适宜剂量是至关重要的,这些参数可由药物的排泄状况计算出来。

除血药浓度变化过程的药物动力学分析外,尿药浓度的变化亦很重要,它反映了抗生素经肾消除及排出过程的情况。最重要的,也是众所周知的药物动力学参数是生物半衰期 $t_{1/2}$,它是临床上考虑的基本参数。对每种药物来说,生物半衰期是特定的,在某些条件下与血清蛋白结合率有关,并随肾功能变化而改变。

消除的方式在评价药物消除中具有举足轻重的作用,它提供了有关消除的数量、速率、消除途径的信息。药物动力学主要关心的是总体清除率,包括肾清除率和肾外清除率,二者密切相关。肾外清除率是总清除率与肾清除率的差值,是度量抗生素的肾外清除及可能的生物转化的参数。

所谓清除率比率,是由待测抗生素的肾清除率和内源性肌酐的肾清除率计算得到的。若它们的比值等于1,则抗生素只是由肾小球滤过方式消除;若比值大于1,则消除可能还与肾小管分泌有关(如一些青霉素类和头孢类抗生素)。对蛋白结合强的抗生素,只有游离的部分被肾小球滤过。为了计算肾清除率,必须从总的血浆药物浓度中减去加合的部分,这样得出的肾排出率才代表了肾清除的实际机制。

这些数值对抗生素的实际应用非常重要，它有助于对抗生素在肾皮质和肾髓质间分布的理解。若感染局限于肾脏，这些数值会影响抗生素的选择。另外，有必要知道的是，尽管许多蛋白结合的抗生素不能由肾小球滤过排出，但它们可通过肾小管分泌的方式消除。

抗生素的药物动力学参数一般是单剂量给药后计算出来的。但实际工作中，抗生素的应用涉及到短间隔重复给药或长期给药。单剂量给药后的药物动力学，对进一步阐明按常规给药的药动力学规律是必要的。这方面的知识是选择理想抗生素剂量的基础。

多次给药会引起抗生素的蓄积，在此期间血药浓度在最大浓度和最小浓度之间变化。在某一时间间隔（一般是抗生素的5个半衰期）后，药物浓度达到稳态或坪浓度，即吸收的药量等于清除的药量。对于某些生物半衰期短的杀菌类药物（多数青霉素和一些头孢类抗生素），很有必要测定其平均血清浓度。

药物动力学亦有助于个体化剂量的确定。剂量的个体化对于肝肾功能异常的病人、孕妇、新生儿、婴儿和老年病人以及患病过程都是极为必要的。在这些情况下，服用常规剂量会增加药物治疗的危险性，甚至造成治疗失败。因此，宜根据病人情况设计最佳给药方案，以保证在危险最小的前提下达到最大疗效。以肾功能不全为例，病人的肌酐清除率可用来估计抗生素或药物的个体化半衰期。

对于医院内或私人诊所中合理经济的抗生素治疗来说，药物动力学试验无疑是最重要的，但不是唯一的前提。综合体外微生物研究和其它临床前研究结果，尤其是由动物感染模型得到的治疗经验，可提供对新抗生素治疗价值的评价标准。在实践中，对药物动力学结果的评价不可能是无条件的，它总是受制于生物学变异性。对药物动力学给出具体解释常比较困难，偶尔甚至是有疑问的。然而，由药物动力学计算得出的剂量方案已经在医院内和私人诊所中被证明是成功的，对肾功能不全的病例尤其如此。

用动态的观点来理解药物动力学亦是非常重要的。当一个动态过程中的单一步骤，如血药浓度或血清蛋白结合率，与其它部分相脱离而被孤立地阐述时会引起误解和混乱。只有当综合考虑所有的原则时才可能做出严格和客观的评价。

为了测定新抗生素的抗菌活性范围，在做临床研究的同时，应对正常菌群或病理条件下被改变的菌群进行微生物试验。适应证范围内的第一个治疗性应用，标志着临床药理试验中Ⅱ期试验的结束。这时，人们对新药的作用特征、作用类型和效力已有了清楚的认识。

五、

副作用和相互作用

关于药物副作用（过敏的、毒性的、生理的）的研究以及登记格式，是按照人们已熟知的下列步骤进行。多数情况下，区分出某单一类型的药物副反应是不大可能的，一般是这些反应的总和。每个药物的反应性和敏感性都会出现多种病状。

总的来说，抗菌药物的原发性毒性反应相当少。例如，已知多价态抗生素对粘膜作用较强，在特定情况下（空腹时服用，在肠内长时间滞留，肠排泄途径为主），有可能出现对粘膜的毒性反应。机体的个体药物反应及疾病等其它因素，使这些副反应发生的临床表现程度轻重不一。

常规服用抗生素不是产生或诱发过敏反应的绝对前提。如果预先服用的药物与这个新抗生素有相似的化学结构，则预先服用的药物就可能起诱发剂的作用。同样，其它诸如食物纤维、赋形剂及污染等因素也可引起同样作用。

上述这些因素可导致过敏的易感性，但单独一个因素并不能成为过敏反应的决定因素，通常是与几个因素有关。治疗中滥用抗生素，农业、畜牧业中使用抗生素、食品防腐剂等，也是抗生素过敏反