

最新
彩色圖解藥理學

第四版

Lippincott's
Illustrated
Reviews

Pharmacology
4th Edition

原著

Richard A. Harvey
Pamela C. Champe

編譯

林威佑
國立台灣大學醫學士

鄔至賢

國立台灣大學醫學院醫學系

R96-64
2014.4

Lippincott's Illustrated Reviews

最新 彩色圖解藥理學

第四版

Pharmacology 4th Edition

原著

Richard A. Harvey
Pamela C. Champe

編譯

林威佑
國立台灣大學醫學士

鄔至賢

國立台灣大學醫學院醫學系



國家圖書館出版品預行編目資料

最新彩色圖解藥理學 / Richard A. Harvey, Pamela C. Champe 原著；林威佑，鄺至賢編譯。-- 四版。--
臺北市：合記，2011.07
面：公分
含索引
譯自：Lippincott's illustrated reviews: Pharmacology, 4th ed.
ISBN 978-986-126-759-3 (平裝)

1.藥理學

418.1

100011958

最新彩色圖解藥理學

編 譯 林威佑 鄺至賢
創 辦 人 吳富章
發 行 人 吳貴宗
發 行 所 合記圖書出版社
登 記 證 局版臺業字第0698號
社 址 台北市內湖區(114)安康路322-2號
電 話 (02)27940168
傳 真 (02)27924702
網 址 www.hochi.com.tw

70磅日皓特白道林紙 72版 576頁

西元 2012 年 1 月 10 日 四版二刷

◆本書提供之藥物指引、劑量、療程等，非最終診斷依據，
請讀者參照製造商之產品說明，依實況適當調整。

版權所有・翻印必究

總經銷 合記書局

郵政劃撥帳號 19197512

戶名 合記書局有限公司

北醫店 電話 (02)27239404

臺北市信義區(110)吳興街249號

臺大店 電話 (02)23651544 (02)23671444

臺北市中正區(100)羅斯福路四段12巷7號

榮總店 電話 (02)28265375

臺北市北投區(112)石牌路二段120號

臺中店 電話 (04)22030795 (04)22032317

臺中市北區(404)育德路24號

高雄店 電話 (07)3226177

高雄市三民區(807)北平一街 1 號

花蓮店 電話 (03)8463459

花蓮市(970)中山路632號

成大店 電話 (06)2095735

台南市北區(704)勝利路272號

Lippincott's Illustrated Reviews:

Pharmacology 4th edition

Richard Finkel, Pharm.D.
Michelle A. Clark, Ph.D.
Luigi X. Cubeddu, M.D., Ph.D.

Richard A. Harvey, Ph.D.
Pamela C. Champe, Ph.D.

ISBN 978-0-7817-7155-9

Copyright © 2009 by Lippincott Williams & Wilkins.

All rights reserved. This book is protected by copyright. No part of this book may be reproduced in any form or by any means, including photocopying, or utilized by any information storage and retrieval system without written permission from the copyright owner.

Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health did not participate in the translation of this title.

Copyright © 2011 by Ho-Chi Book Publishing Co.

All right reserved. Published by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins/Wolters Kluwer Health Inc., USA.

Ho-Chi Book Publishing Co.

Head Office	322-2 Ankang Road, Nei-Hu Dist., Taipei 114, Taiwan TEL: (02)2794-0168 FAX: (02)2792-4702
1st Branch	249 Wu-Shing Street, Taipei 110, Taiwan TEL: (02)2723-9404 FAX: (02)2723-0997
2nd Branch	7 Lane 12, Roosevelt Rd, Sec 4, Taipei 100, Taiwan TEL: (02)2365-1544 FAX: (02)2367-1266
3rd Branch	120 Shih-Pai Road, Sec 2, Taipei 112, Taiwan TEL: (02)2826-5375 FAX: (02)2823-9604
4th Branch	24 Yu-Der Road, Taichung 404, Taiwan TEL: (04)2203-0795 FAX: (04)2202-509
5th Branch	1 Pei-Peng 1st Street, Kaoshiung 807, Taiwan TEL: (07)322-6177 FAX: (07)323-5118
6th Branch	632 ChungShan Road, Hualien 970, Taiwan TEL: (03)846-3459 FAX: (03)846-3424
7th Branch	272 Shengli Road, Tainan 704, Taiwan TEL: (06)209-5735 FAX: (06)209-7638

本書經原出版者授權翻譯、出版、發行；版權所有。
非經本公司書面同意，請勿以任何形式作翻印、攝影、
拷錄或轉載。

致謝

(Acknowledgments)

我們十分感謝許多朋友與同事，不吝於貢獻自己的時間與努力，只爲了協助我們讓這本書能更臻精確與實用；Lippincott William & Wilkins的編輯群與產品人員一直是我們鼓勵與紀律的來源，此外，我們特別要對編輯們致謝，因爲他們給予了相當多的協助、支援與創造性的貢獻，Betty Sun、Donna Balado、與Kelly Horvath他們的創意與積極態度使我們走出低谷。並感謝Kathleen Scogna與Jennifer Glazer的大力協助，以順利完成本書在最後的編輯與排版。

譯者序

(Preface)

時光荏苒，此書在我求學時正是課堂上老師指定的教科書之一，畢業後，歷經第三版的監修與重譯，現在，第四版已出書在即。

抱持著「實譯」的想法，希望能通暢傳神，是走進翻譯後不變的堅持，但住院醫師生活本就煩亂無章，十分感謝學弟的協助，讓此本能嘉惠廣大眾多莘莘學子的教科書中譯本如期完成，亦感謝合記圖書出版社編輯部門鄭編輯與程編輯的居中協調，功不可沒。

謹以此書獻給我的授業恩師，師恩浩蕩，無以回報。

最後，感謝我的父母與身邊最重要的人，體諒、忍耐、鼓勵，沒有你們，沒有堅持！

林威佑 謹識
2011年7月8日

目錄

(Contents)

第一單元 藥理學介紹

第 1 章	藥物動力學.....	1
第 2 章	藥物－受器間交互作用與藥效動態學.....	25

第二單元 影響自律神經系統的藥物

第 3 章	自律神經系統.....	35
第 4 章	膽鹼性促效劑.....	43
第 5 章	膽鹼性拮抗劑.....	55
第 6 章	腎上腺素促效劑.....	65
第 7 章	腎上腺素拮抗劑.....	81

第三單元 影響中樞神經系統的藥物

第 8 章	神經退化性疾病之治療.....	93
第 9 章	抗焦慮藥物與安眠藥.....	105
第 10 章	中樞神經系統興奮劑.....	117
第 11 章	麻醉劑.....	127
第 12 章	抗憂鬱藥物.....	141
第 13 章	抗精神病藥物.....	151
第 14 章	類鴉片類藥物.....	159
第 15 章	癲癇.....	171

第四單元 作用於心血管系統的藥物

第 16 章	心臟衰竭.....	183
第 17 章	心律不整.....	197
第 18 章	抗心絞痛藥物.....	209
第 19 章	抗高血壓藥物.....	215
第 20 章	血液藥物.....	229

第21章	高血脂	249
第22章	利尿劑	261

第五單元 影響內分泌系統的藥物

第23章	腦垂腺和甲狀腺	275
第24章	胰島素與口服降血糖藥物	285
第25章	雌性素與雄性素	299
第26章	腎上腺荷爾蒙	311

第六單元 影響其他器官系統的藥物

第27章	呼吸系統	319
第28章	胃腸道與止吐藥物	329
第29章	其他治療	341

第七單元 化學治療藥物

第30章	抗生素治療的原則	347
第31章	細胞壁抑制劑	359
第32章	蛋白質合成抑制劑	373
第33章	Quinolones，葉酸拮抗劑，與尿道抗菌劑	387
第34章	抗分枝桿菌藥物	399
第35章	抗黴菌藥物	407
第36章	抗原蟲藥物	417
第37章	抗蠕蟲藥物	431
第38章	抗病毒藥物	437
第39章	抗癌藥物	457
第40章	免疫抑制劑	489

第八單元 抗發炎藥物與自泌素

第41章	抗發炎藥物	499
第42章	自泌素及自泌素拮抗劑	519
第43章	毒物學	529

附錄	541
索引	543

第一單元：藥理學介紹

(Introduction to Pharmacology)

藥物動力學 (Pharmacokinetics)

1

I. 總覽 (OVERVIEW)

藥物治療的目的在於預防、治療或是控制不同的疾病狀態。要達到這些目的，必須將適當的劑量送達目標組織，如此才能達到治療的效果，也不會產生毒性。藥物動力學是偵測藥物進入人體後隨著時間所產生的變化。醫師必須要知道藥物於服用後多久會開始作用、作用的強度以及作用持續時間是多久，而這些是由藥物在體內移動與變化的四個基本途徑所控制的（圖 1.1）。首先，藥物的吸收是指治療成分由給藥位置（進入）到達（直接或間接）血漿中；第二，接著藥物可能會離開血流而進入組織間與細胞內液中（分布），此步驟是可逆的；第三，藥物可能會被肝臟、腎臟或其他組織所代謝；最後，藥物及其代謝物會藉由尿液、膽汁與糞便排出體外（排除）。本章是要說明這些過程如何影響醫師的決定，例如以何種方式投與藥物，以及每次投藥的劑量、次數與間隔為何。

II. 藥物投與途徑

(ROUTES OF DRUG ADMINISTRATION)

藥物投與的途徑主要會根據藥物本身的性質（例如水溶性或脂溶性、離子化程度等）以及治療目的（例如需要快速開始療效，或是長時間使用需求，或者是侷限於局部位置）來決定。主要有兩種投與途徑，一是經由腸道給藥，另一是非腸道投與（圖 1.2 表示各種類型的給藥途徑）。

A. 腸道 (Enteral)

腸道途徑給藥，或是口服給藥，是最簡單也最常見的一種給藥方式，以口服藥時，可能用吞的，也就是口服途徑吸收；但亦可能將藥物含在舌下，如此有助於直接吸收進入血液。

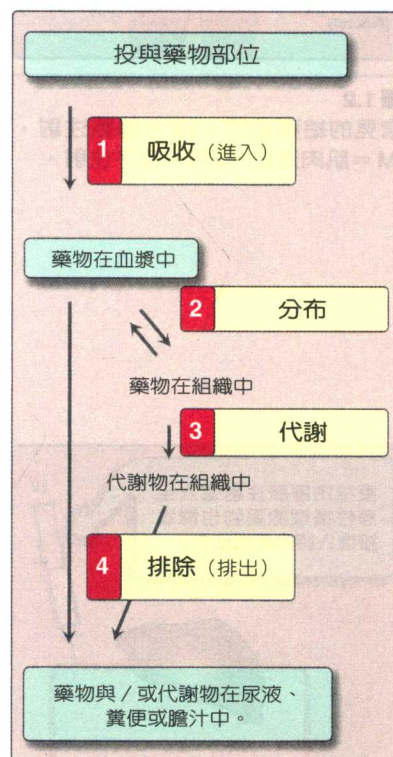


圖 1.1

以流程圖方式表現藥物的吸收、分布、代謝與排除。

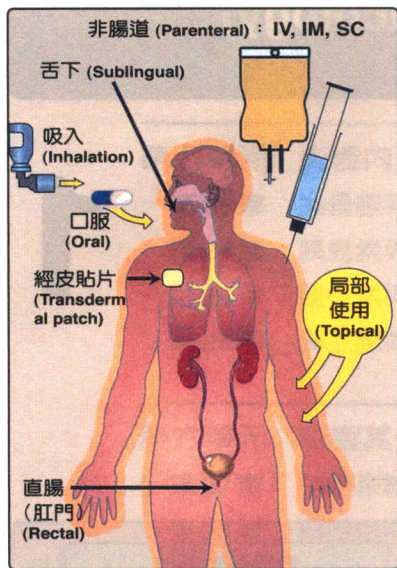


圖 1.2

常見的給藥途徑，IV = 靜脈注射，
IM = 肌肉注射，SC = 皮下注射。

1. 口服 (Oral) :

口服給藥對病人來說有許多好處；口服藥可以自行服用，且降低可能會使處置複雜化的全身性感染其發生機率。此外，若吞下毒性或是過量的藥物，可能可服用像活性炭等解毒劑來中和。另一方面，藥物吸收的相關途徑最為複雜，且藥物會暴露在嚴酷的腸道環境下，可能使吸收受限。某些藥物會經由胃部吸收，然而，十二指腸才是藥物進入全身循環最主要的部位，因為它的吸收面積較大；大多數的藥物在進入一般循環之前，會先從腸胃道吸收進入肝門循環，接著到達肝臟，這過程稱為首渡代謝 (First-pass metabolism)；藥物進入全身循環之前，可能會在這個階段廣泛代謝 (圖 1.3)。〔註：腸道或肝臟的首渡代謝會使大多數口服藥物的效力受限。例如，投予硝化甘油 (nitroglycerin) 後，超過 90% 會在經過肝臟期間就被清除，這也是為何此藥物不會以口服方式給藥的主要原因。〕若藥物呈現高度首渡代謝效應，則應該投予足夠的劑量，以確保有足量的活性藥物到達目標器官。與食物一起服用藥物，或是與其他藥物合併使用時，會影響吸收，因為胃內若有食物，會延遲胃部排空時間，如此，藥物就會被酸破壞而無法吸收 (如 penicillin，見 364 頁) 〔註：藥物若製成腸衣錠外膜可以保護藥物，避免受到酸環境的破壞；此外膜可能可以防止胃部刺激，且依設計不同，甚至可能延長藥物釋放時間，產生持續釋放的效果〕。

2. 舌下 (Sublingual) :

藥物放置在舌頭下方能擴散進入微血管網，所以可以直接進入全身性循環。以此種方式投予藥物有許多優點，包括迅速吸收、方便給藥、感染率低、避開嚴苛的胃腸道環境，也可避開首渡代謝。

B. 非腸道 (Parenteral)

非腸道的給藥途徑可以使藥物直接穿過身體的防禦屏障，進入全身循環或是其他的血管組織，當藥物從胃腸道的吸收不佳 (如肝素 *heparin*)、或是在腸胃道內不穩定 (如胰島素 *insulin*)，就會採用非腸道方式給藥。若患者意識不清，或是需要快速產生療效時，也會使用非腸道方式給藥，此外，經這途徑給藥的生物可利用率最高，也不會受到首渡代謝或是嚴苛胃腸道環境的影響。非腸道給藥方式最能有效控制藥物實際進入體內的劑量；不過，這些途徑是不可逆的 (irreversible)，且可能會導致疼痛、畏懼、以及感染。主要有三種方式：血管注射 (靜脈或動脈注射)、肌肉注射、以及皮下注射 (見圖 1.2)，每種方式都有優缺點。

1. 血管注射 (Intravascular) :

靜脈注射是最常使用的非腸道給藥方式，對於無法由口服吸收的藥物，如神經肌肉阻斷劑 *atracurium*，往往沒有其他的選擇。以靜脈注射給藥不會進入胃腸道，所以可以避開肝臟的首渡代謝。靜脈

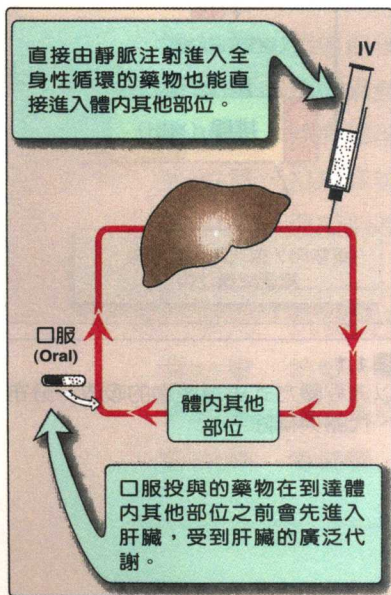


圖 1.3

首渡代謝會發生在口服投與的藥物。
IV = 靜脈注射。

給藥會很快產生作用，且最能夠控制血液中循環的藥物濃度，不過，藥物注射之後無法像經胃腸道給藥一般，可藉由嘔吐或是與活性炭結合等方式將藥物回收，且可能因為不小心污染而使細菌經由注射部位進入血液。靜脈注射也可能會導致溶血，或是因為高濃度藥物太快輸注進入血液與組織，而造成其他的副作用。所以，必須小心控制點滴輸注的速度，以動脈注射藥物時也要有類似的考量。

2. 肌肉注射 (IM)：

以肌肉注射方式投與的藥物必須是水溶液或是特殊的緩釋劑型—通常是藥物包覆在非水溶性介質中的懸浮液，像是 polyethylene glycol，水溶液中的藥物吸收快速，緩釋劑型的藥物吸收緩慢，這是因為當介質要擴散出肌肉細胞外時，藥物會在注射部位產生沈澱，接著隨時間緩慢溶解，形成持續釋放的狀態，像 *haloperidol decanoate* 就是持續釋放的例子（見第 155 頁），藥物會從肌肉緩慢擴散而產生持續性抗精神分裂病的作用。

3. 皮下注射 (sc)：

這種給藥方式就像肌肉注射，需要吸收且效果比靜脈注射慢，但是皮下方式注射能降低靜脈注射所產生的危險性。〔註：有時會將微量的腎上腺素 (*epinephrine*) 與藥物合併注射，可限制作用範圍，因為腎上腺素會造成局部血管收縮，進而減少像 *lidocaine* 這種藥物從注射位置的運送移出量。〕其他使用皮下注射的藥物還包括固態劑型，像是含有避孕成份 *etonogestrel* 的膠囊，能夠植入皮下，提供長時間的藥理活性（見第 306 頁），還有一種可編調排程的機械幫浦，植入糖尿病患者皮下後，用以輸注胰島素。

C. 其他 (Other)

1. 吸入性投與 (Inhalation)：

吸入方式是藉由通過呼吸道與肺部表皮層廣大的黏膜表面積，以快速給予藥物，所產生的效果幾乎與靜脈注射一樣快速，此種途徑可應用於能形成氣態的藥物（例如某些麻醉劑），或是可藉由噴霧器達到均勻散佈效果的藥物，對於呼吸道疾病患者而言，此種給藥方式特別有效且方便（例如氣喘或是慢性阻塞性肺病），因為可以直接將藥物送到作用部位，使全身性的副作用降到最低。可藉由此途徑給與的藥物包括 *albuterol*，以及類固醇，像是 *fluticasone*。

2. 鼻腔內投與 (Intranasal)：

此種途徑是將藥物直接藉由鼻子給予，包括鼻腔的消腫藥物（*decongestant*，治療鼻塞），像是抗發炎性類固醇 *mometasone furoate*，*Desmopressin* 也是以鼻腔內給藥，用來治療尿崩症；由鮭魚提煉出來的降鈣素 *calcitonin* 是一種胜肽類的賀爾蒙，可用來治療骨質疏鬆症，也有鼻腔噴霧的劑型。至於常被濫用的藥物古柯鹼 (*cocaine*)，一般是以從鼻腔吸入的方式使用。

3. 脊髓腔 / 腦室內給藥 (Intrathecal/intraventricular) :

有時必須直接將藥物送進腦脊髓液 (cerebrospinal fluid) 中，例如用於治療隱球菌腦膜炎 (cryptococcal meningitis) 的 *amphotericin B* 就是以這種方式給藥 (見第408頁)。

4. 局部給藥 (Topical) :

當我們希望藥物產生局部作用時，就會以此種方式給藥，舉例來說，將 *clotrimazole* 製作成乳劑，可直接塗抹在皮膚上以治療黴菌引起的皮膚疾病，*tropicamide* 或 *cyclopentolate* 則可直接滴入眼睛 (以一滴一滴滴入的方式給藥) 達到散瞳效果，以測量屈光不正 (refractive errors)。

5. 經皮給藥 (Transdermal) :

此種給藥途徑是藥物透過皮膚進入體內，產生全身性的作用，通常設計成經皮貼片，藥物吸收的速率差異很大，端視接觸部位皮膚的物理性質而定，最常使用這種給藥方式的是需要持續釋放的藥物，像是抗心絞痛的藥物硝酸甘油 (*Nitroglycerin*)、止吐藥物 *scopolamine*、以及每週使用一次的避孕貼片 (*Ortho Evra*)，且其功效與口服避孕藥相似。

6. 直腸 (Rectal) :

流經直腸區域的血流有50%會繞過肝門循環；如此，就可將藥物經過肝臟而發生生化轉換的情形降至最低，經直腸給藥與舌下途徑一樣，都有另一項優勢，就是可以避免藥物因為腸道酵素或是胃中的低酸鹼值而受到破壞。直腸給藥還可以使用於當口服藥物會引起嘔吐、或是病患已有嘔吐情形無法口服、甚至是病患意識不清或無意識的情況〔註：止吐藥物常利用直腸給藥〕；但另一方面，直腸的吸收往往不穩定且不完全，許多藥物還會刺激直腸黏膜。

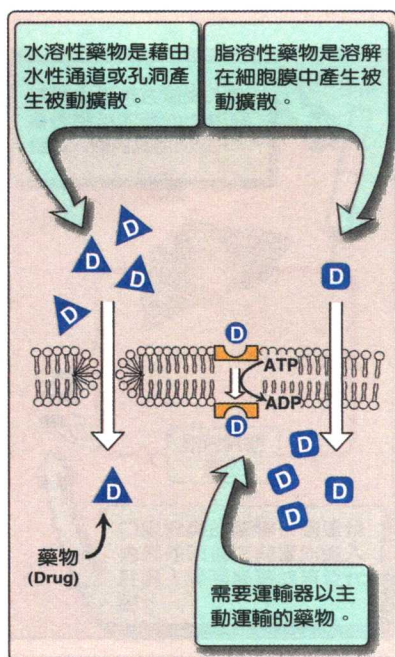


圖 1.4

以流程圖顯示藥物由胃腸道上皮細胞穿過細胞膜的方式。

III. 藥物的吸收 (ABSORPTION OF DRUGS)

吸收是指藥物從投予部位進入血流的過程，吸收過程的速率與效率需視給藥途徑而定，當使用靜脈注射時，會完全吸收；這指的是藥物的全部劑量都會進入全身性循環。藥物若經由其他途徑投與可能導致只有部分吸收的情形，所以生物可利用率會較低。舉例來說，口服的藥物需要溶解於胃液或腸液後，穿過腸黏膜的上皮細胞才能吸收，但疾病狀態或是食物的存在與否都可能影響到吸收過程。

A. 從腸胃道運輸藥物 (Transport of a drug from the GI tract)

藥物可藉由被動擴散或是主動運輸的方式從腸胃道吸收，這需要視藥物的化學性質而定。

1. 被動擴散 (passive diffusion) :

被動吸收的驅動力，是由藥物在藉細胞膜分隔的兩個體室間濃度梯度所產生的；也就是說，藥物會由高濃度的區域移動到較低濃度的區域。被動擴散不會有運輸器 (carrier) 參與其中，且處於不飽和狀態，通常其結構專一性較低，大多數的藥物都是藉由此種機制進入

體內。脂溶性藥物能迅速地穿透大部分的生物性細胞膜層，因為他們對於細胞膜雙層構造的溶解度高；至於水溶性藥物要穿透細胞膜則需要藉由親水性通道或是孔隙 (pore) (圖 1.4)。其他藥物還可藉由特殊化的跨膜運輸蛋白 (transmembrane carrier proteins) 進入細胞，這種蛋白質可幫助大分子穿透，它們會產生型變 (conformational change, 結構型態改變) 而使藥物或內生性分子穿透進入細胞內部，將其從高濃度區域移至低濃度區域。這個過程稱為促進擴散 (facilitated diffusion)，這種擴散型態不需要能量、會飽和，也可能受到抑制。

2. 主動運輸 (Active transport) :

此種藥物進入細胞的模式也與貫穿細胞膜的專一性運輸蛋白有關，有些藥物的結構與體內自然生成的代謝物非常相近，因此可以藉著這些專一性運輸蛋白主動運輸過細胞膜。主動運輸需要能量，由水解三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate) 所產生 (見圖 1.4)，此種運送方式能對抗濃度梯度，也就是能將藥物從低濃度區域運送到較高濃度的區域，這種過程會以此運輸蛋白的飽和動力學呈現，有許多酵素催化型反應都是以此種方式表現，在高受質濃度下，所有的活性位置都被受質佔滿，因此會呈現最大反應速率。¹

3. 內吞作用 (Endocytosis) 與胞吐作用 (Exocytosis) :

此種藥物運輸方式適用於特別大的藥物要穿越細胞膜時，內吞作用是由細胞膜內凹吞入藥物分子，包著後向內脫離細胞膜，形成一個充滿藥物的小泡，並將其運輸到細胞內；胞吐作用則是反向的內吞作用，通常是細胞藉由類似的小泡形成過程來分泌許多物質所用。舉例來說，要將維生素 B₁₂ 運輸穿過腸壁，就須藉由內吞作用的方式。某些神經傳導物質 (像是正腎上腺素 norepinephrine) 會儲存在神經末梢與細胞膜接合的小泡內，可藉由胞吐作用釋出。

B. 酸鹼值對藥物吸收的影響 (Effect of pH on drug absorption)

大部分的藥物屬於弱酸或是弱鹼性物質，酸性藥物 (HA) 會釋放出氫離子 (H⁺) 而形成陰離子 (A⁻)² :



弱鹼 (BH⁺) 也會釋放出氫離子，但是鹼性藥物的質子化型態通常會帶電荷，在失去一個氫離子後形成不帶電荷的鹼基 (B)。



1. 不帶電荷藥物通過細胞膜的方式

(Passage of an uncharged drug through a membrane) :

藥物若是不帶電荷，會較迅速通過細胞膜 (圖 1.5)，因此對弱酸性物質而言，不帶電荷的 HA 能夠穿透細胞膜，A⁻ 就不行；反之，對弱鹼性物質而言，不帶電荷的形式 B 可以穿過細胞膜，但是 BH⁺ 就不行。所以，藥物在吸收部位其可穿透形式的有效濃度，是

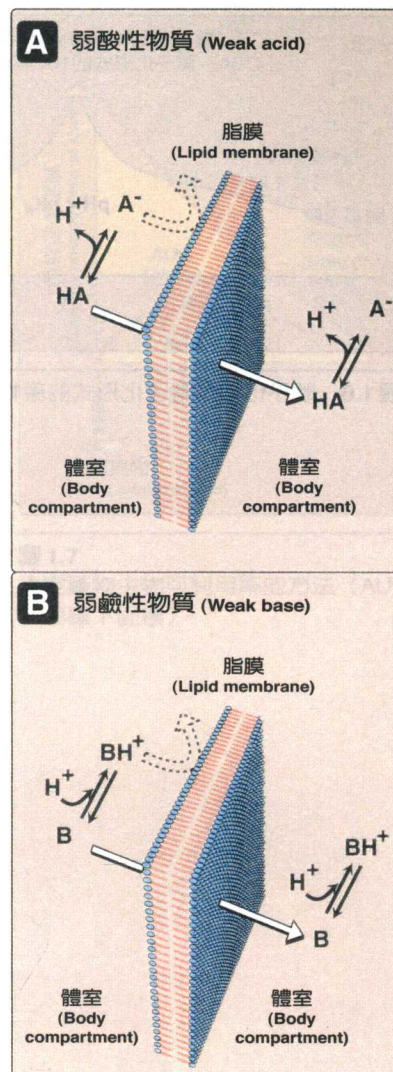


圖 1.5

- A. 弱酸性物質以非離子化形式穿過脂膜的方式。
B. 弱鹼性物質以非離子化形式穿過脂膜的方式。



¹ 見 Lippincott's Illustrated Review: Biochemistry 第四版第 58 頁，有關酵素動力學的討論。

² 見 Lippincott's Illustrated Review: Biochemistry 第四版第 5 頁，有關酸鹼化學的討論。

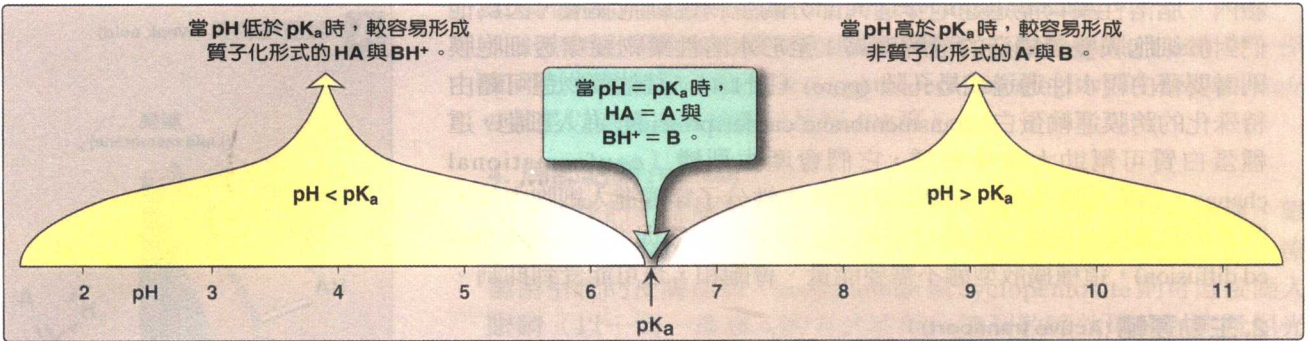


圖 1.6 離子化與非離子化形式的藥物分布會受到環境的 pH 與藥物的 pK_a 影響。如圖所示，藥物的 pK_a 是 6.5。

由帶電荷與不帶電荷形式的相對濃度所決定，而這兩種形式的比例則是由吸收部位的酸鹼值，及該弱酸或弱鹼的強度（一般是以 pK_a 表示）所決定（圖 1.6）。〔註： pK_a 是用來表示化合物與氫離子間交互作用強度的方法，藥物的 pK_a 較低時，代表酸性較強；反之， pK_a 較高時，代表藥物較偏鹼性。〕當藥物可穿透形式在體內所有含水區間達到相同濃度時，即為達到分佈平衡 (distribution equilibrium)。〔註：脂溶性很高的藥物能快速通過細胞膜，因此進入組織的速度通常取決於血流情況。〕

2. 如何決定細胞膜兩邊的藥物濃度 (Determination of how much drug will be found on either side of a membrane) :

pK_a 與酸鹼濃度的比例，對應到酸鹼值 (pH) 之間的關係，可利用 Henderson-Hasselbalch 方程式來表示³：

$$pH = pK_a + \log \frac{[\text{非質子化形式}]}{[\text{質子化形式}]}$$

$$\text{酸性物質：} pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

$$\text{鹼性物質：} pH = pK_a + \log \frac{[B]}{[BH^+]}$$

這方程式可用於決定酸鹼值不同的相鄰體室間，細胞膜兩邊的藥物濃度—例如，胃 (pH 1.0-1.5) 與血漿 (pH 7.4)。〔註：非離子化藥物的脂溶性會直接影響其達到平衡的速度。〕

C. 影響藥物吸收的生理因素 (Physical factors influencing absorption)

1. 吸收部位的血流情形 (Blood flow to the absorption site) :

流到小腸的血流比到胃部的要多很多，因此，小腸的吸收情況要比胃來的好。〔註：休克時會使表皮組織的血流大量減少，這樣會導致皮下給藥的吸收情形降至最低。〕



³ 見 Lippincott's Illustrated Review: Biochemistry 第四版第 6 頁，有關 Henderson-Hasselbalch 方程式的討論。

2. 吸收時全表面積的影響 (Total surface area available for absorption) :

因為小腸的表面富含微絨毛，其表面積大約是胃的1000倍，所以，藥物在小腸吸收的效果較好。

3. 與吸收表面接觸的時間 (Contact time at the absorption surface) :

如果藥物通過胃腸道的速度非常快，例如嚴重的腹瀉，此時藥物的吸收會變差。反之，若有任何因素延遲藥物從胃進入小腸，同樣會延遲藥物在小腸吸收的速度。[註：刺激副交感神經會增加胃排空的速度，而刺激交感神經（例如，運動或是處於壓力下）則會延長胃排空的時間，此外，胃中的食物會稀釋藥物與減緩胃排空的時間，所以和食物併用的藥物，通常吸收比較慢。]

IV. 生物可利用率 (BIOAVAILABILITY)

生物可利用率是指投與藥物達到全身性循環的比例。是以藥物進入全身性循環後，仍保有相同化學性質形式的部分，佔原投與量之百分比來表示。舉例來說，若是口服100毫克，後來有70毫克的原型被吸收，則生物可利用率是70%。

A. 決定生物可利用率 (Determination of bioavailability)

生物可利用率是經由特定途徑投與藥物後（例如口服），藥物血中濃度與經由靜脈注射（所有藥物都進入全身性循環）達到的相比較所得到的值。當藥物以口服方式投與，只有部分的投與劑量會到達血漿中。以血中濃度隨時間的變化作圖，可得到分布曲線下的區域 (AUC)，這條曲線可反映出藥物吸收的程度。[註：依照定義，靜脈注射藥物可達到100%吸收。] 口服藥物的生物可利用率就是口服曲線下面積佔靜脈注射曲線下面積的百分比（圖1.7）。

B. 影響生物可利用率的因素 (Factors that influence bioavailability)

1. 肝臟首渡代謝 (First-pass hepatic metabolism) :

當藥物由胃腸道吸收後，在進入全身性循環前會先進入肝門循環（見圖1.3）。假如藥物會被肝臟快速代謝，則進入全身性循環的藥物原型量就會降低。有許多藥物像是propranolol或是lidocaine，在經過肝臟時會發生顯著的生化轉換反應。

2. 藥物溶解度 (Solubility of the drug) :

親水性非常高的藥物不容易吸收，原因是此種藥物無法穿透富含脂質的細胞膜。矛盾的是，疏水性非常高的藥物也不容易被吸收，因為這類藥物完全無法溶解於水性體液中，所以這類的藥物無法到達細胞表面。藥物要能迅速地吸收，必須具備相當的脂溶性，同時還要有部分水溶性。這就是為什麼許多藥物屬於弱酸或弱鹼的理由之一，還有一些藥物擁有高脂溶性，就必須借助像白蛋白等運輸蛋白，才能在體內水溶液中運輸。

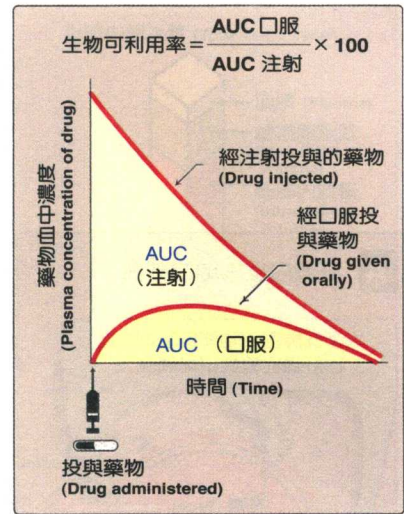


圖 1.7

決定藥物生物可利用率的方法（AUC = 曲線下面積）。

3. 化學不穩定性 (Chemical instability) :

有些藥物像是 *penicillin G* 在胃內容物的酸鹼值中並不穩定。其他像是胰島素 (insulin)，在胃腸道中也會被酵素分解破壞。

4. 藥物劑型的特性 (Nature of the drug formulation) :

藥物吸收會受到其他與藥物化性無關的因素所影響。例如，顆粒大小、鹽類、晶型以及賦型劑（像是黏合劑與崩散劑）會影響溶離的難易程度，所以也會改變吸收速率。

C. 生體相等性 (Bioequivalence)

兩種藥物具有生體相等性是表示它們具有相近的生物可利用率，且在相近時間達到最高的血中濃度。兩種有關聯的藥物其生物可利用率具有顯著的差異時，則稱為生體不等性 (bioinequivalent)。

D. 療效相等性 (Therapeutic equivalence)

兩種相似藥物具有療效相等性是表示它們具有相似的療效與安全性。[註：臨床有效性需要視最大血中濃度與投藥後達到最大血中濃度的時間而定，所以，具有生體相等性的兩種藥物不一定具有療效相等性。]

V. 藥物的分布 (DRUG DISTRIBUTION)

藥物分布是指藥物離開血流進入細胞間質（細胞外液）與／或組織細胞的過程，這段運送過程主要依靠血流、微血管通透性、藥物與血漿蛋白及組織蛋白的結合程度、以及藥物的相對疏水性質等因素加以決定。

A. 血流 (Blood flow)

到達組織微血管的血流流速會有很大的差異，這是因為心臟輸出血液到各器官的分布不平均所致。到達腦部、肝臟與腎臟的血流大於到骨骼肌的血流，脂肪組織的血流速率則更慢。血流流速的不同可部分解釋當靜脈快速注射 *thiopental* 後會產生短暫催眠的現象（見第 135 頁），因為脂溶性相當大的 *thiopental* 合併高血流會使藥物快速進入中樞神經系統 (CNS) 而產生麻醉效果，又因為血液分布到骨骼肌與脂肪細胞的時間較慢，此時藥物血漿濃度會降低，此差異足以使原本在中樞神經系統的高藥物濃度減少，意識就會恢復。雖然所有藥物在某種程度上都會發生此現象，但是藥物的再分布能夠解釋 *thiopental* 其非常短地作用持續時間，也能解釋其他類似化學與藥理性質的化合物。

B. 微血管通透性 (Capillary permeability)

微血管通透性是由微血管的結構與藥物的化學性質所決定。

1. 微血管結構 (Capillary structure) :

微血管的結構會因基底膜的差異而有多樣的變化。基底膜是與內皮細胞相鄰的結構，與內皮細胞之間的裂隙接合點 (slit junction) 相接。在腦部，其微血管結構是連續性的，所以沒有裂隙接合點（圖 1.8），在肝與脾臟是相反的情形，也就是說大部分的基底

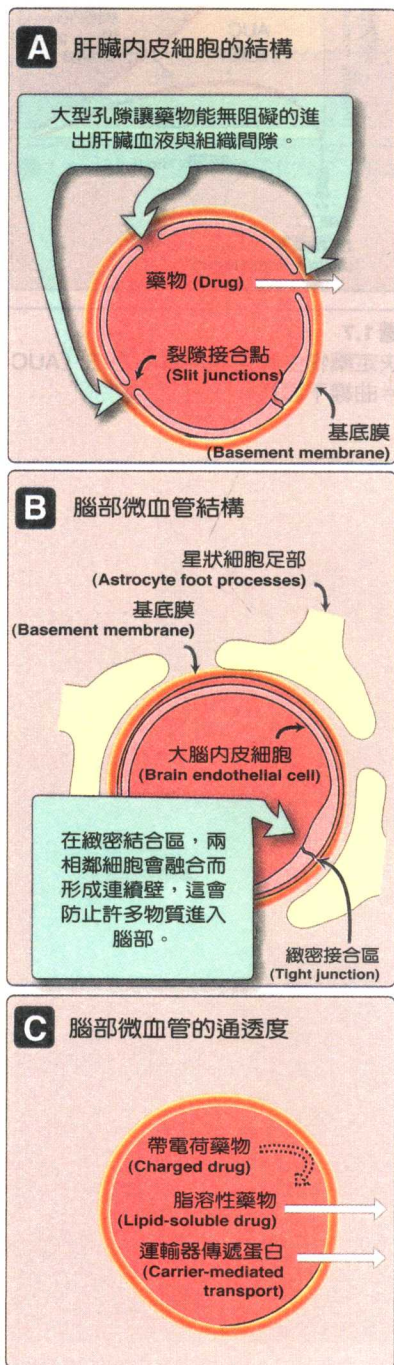


圖 1.8

肝臟與腦部微血管的橫切面。

膜因為較多不連續的微血管壁而產生較大的孔隙，得以讓較大的血漿蛋白穿透。

a. 血腦屏障 (Blood-brain barrier) :

藥物必須穿過中樞神經系統中微血管的內皮細胞層，才能進入腦部，不然就要靠主動運輸，像是大型的中性胺基酸運輸器 (large, neutral amino acid carrier) 會將 *levodopa* 主動運送進腦部。脂溶性高的藥物較容易穿透進入中樞神經系統，因為此類藥物能溶解於內皮細胞的細胞膜中。至於離子化或是具極性的藥物通常無法進入缺乏裂隙接合點的中樞神經系統。這些緊密並列相接的細胞會形成緻密接合區 (tight junctions)，就建構成所謂的血腦屏障。

2. 藥物結構 (Drug structure) :

藥物的化學性質對於藥物本身的穿透能力具有很大的影響性。疏水性的藥物其電子均勻分布而不帶電荷，這特性使得它能輕易地穿透大部分的生物膜，加上此類藥物能溶解於脂膜，所以也能穿透進整個細胞的表層，影響疏水性藥物分布的最大因素是該部位的血流量。至於親水性藥物則具有相反的特性，親水性藥物其電子分布不均勻，或是帶有正或負電荷，因此無法穿透細胞膜，必須透過裂隙接合點穿透微血管。

C. 藥物與蛋白結合 (Binding of drugs to proteins)

藥物與血漿蛋白的結合若是可逆性的，會使藥物形成非擴散型態，因而減緩藥物離開血管的過程。相對上來說，蛋白結合通常對於藥物結構不具有選擇性，而其結合位置在蛋白質上，正常狀況下為內生性化合物〔如膽紅素 (bilirubin)〕所附著之處。血漿中的白蛋白是主要的藥物結合蛋白，有時可作為藥物的儲存者，也就是說，當藥物因代謝或排除而降低游離態藥物的血中濃度時，結合型藥物可經由解離的方式由蛋白質釋放到血液中，這種方式能使得游離態藥物以佔總藥物濃度的固定比例維持於血液中。

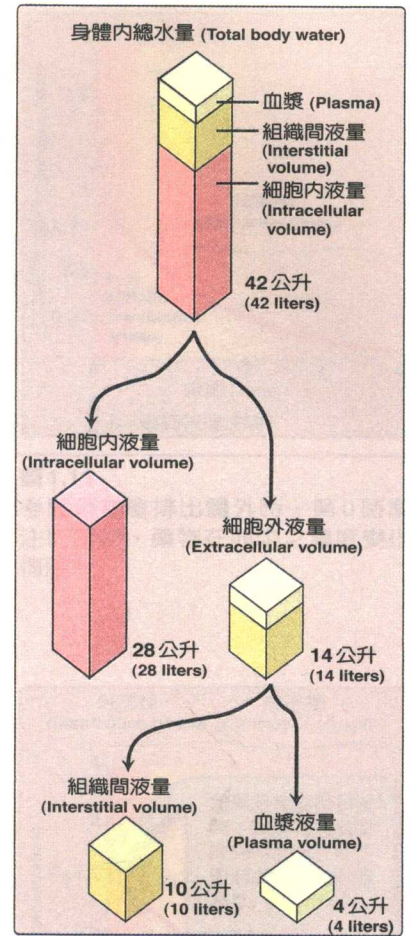


圖 1.9

一名 70 公斤的人體中各分布體積之相對量。

VI. 分布體積 (VOLUME OF DISTRIBUTION)

分布體積是一種假設性藥物散播進入的液體體積。雖然分布體積不具有生理或是物理性基礎，但用於比較藥物分布與體內水分分布區間的體積有時也頗有幫助 (圖 1.9)。

A. 體內水分分布區間 (Water compartments in the body)

不論是經由何種投與途徑，一但藥物進入體內，就有可能分布到身體水分其在功能性上明顯不同的三個部分之一，或者是進入到某些細胞位置。

1. 血漿部分 (Plasma compartment) :

如果一種藥物具有非常大的分子量，或是廣泛的與血漿蛋白結合，此種藥物因體積太大而無法穿透微血管壁內皮細胞的裂隙接合點，所以實際上會留存於血液 (血管內) 區間中。此時藥物的分布體積 (即為血漿) 大約是體重的 6%，若以個人體重 70 公斤為例，就是大約 4 公升的體液。Heparin (見第 236 頁) 即為此類型的分布。