

· 药理学讲座 ·

药物动力学入门(三)

Bruce Clark等(英国Fisons药厂毒理室主任)

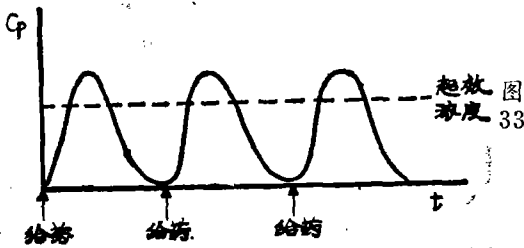
张沂译 魏树礼校 张紫洞审

重复给药

许多药物不仅投药一次。病人在接受药物治疗时，通常是经多次的药物应用。这样每一剂量给予的次数和多少则称为给药方案。通过给药方案的调整，则可以显著地改变药物治疗的效果。

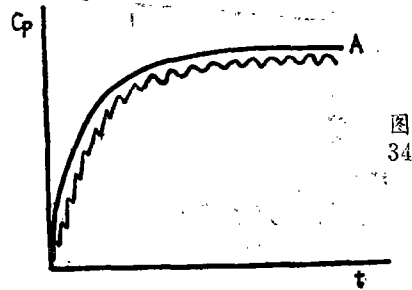
口服给药

如果口次剂量每次给药的间隔相当长，则由每一次剂量所给的药物已几乎完全消除，所以这些分次给药的行为相互将无何影响，如图33所示。



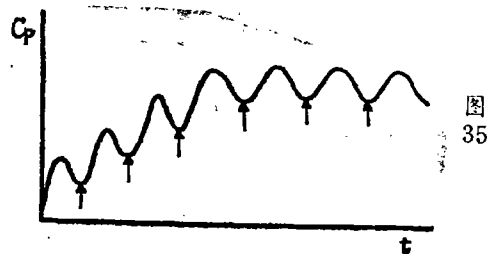
很显然，如果有有效的血药浓度呈上图波动时，其治疗效果不会令人满意的。因此应对该给药方案进行调整。最基本的办法是有意地将一日给药剂量分成几次，以达到维持有效血药浓度的目的。那末在前次服用药物尚未来得及完全消除之前，就接着再投予第二次及以后的剂量。按这种方案给药后，药时曲线的形状将会发生怎样的变化呢？

当给药剂量极小，但给药间隔很短，我们立即意识到药时这一情况类似静脉输注的药时曲线(图34曲线A)。血药浓度可渐渐增加而达到稳态(坪)。此时的消除速率与吸收速



率相等。假设药物的累积速率完全可以通过这些极小的剂量的多少及给药次数来控制，那末吸收完全具有零级过程的特性，该曲线的上升部分的形状也反映了消除速率(如静脉输注给药)。

实际上，一日分几次剂量给药是稳妥的，导致的药时曲线呈图35所示的普通形状。按这种方案给药时，峰谷起落的幅度根据迭加原理均有增加，其增加的多少取决于给药剂量、给药次数及消除速率。



重复给药后，血药浓度可逐渐达到“坪浓度”(稳态浓度)。此时，坪浓度随每次给药而有最大值和最小值的波动。总平均浓度利用给药速率(即每次给药剂量乘以给药次数)及消除速率等参数求算出来。当给药物的吸收速率等于消除速率时，则达到平均稳态浓度(也叫平均坪浓度)。

如同静脉输注给药一样,如果改变给药速率,则获得一个新的平均稳态浓度。例如,每次给药剂量增加一倍,或给药剂量不变给药次数增加一倍时,则平均稳态浓度增加一倍。

静脉给药

重复静脉给药与重复口服给药有一定相似之处,但由于没有吸收相,所以较为简单。若给药间隔时间足够长,则每次给药浓度之间无何影响(图36);若给药间隔时间足够短,实际的输注药时曲线呈图37的形状。当药物的吸收速率等于消除速率时,则再次达到稳态浓度。

上述重复给药动力学的例子着重表明,向病人解释为什么他或她必须按照制订给药方案服药的重要性。由于没有按给药方案服药,以致造成许多药品用药后无效或产生毒性作用。

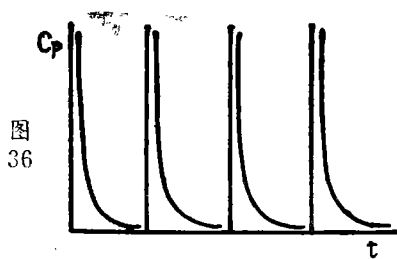


图 36

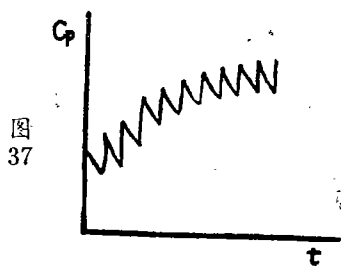


图 37

一般考虑

上述理论既适用于重复口服给药,也适用于重复静脉给药。

如果我们作出某种假设,(一房室模型或是二房室模型),当消除速率常数(K_{e1})已知或可以求得时,则可能计算出任一给定

的剂量大小和次数的最大稳态浓度、最小稳态浓度及平均稳态浓度。这种资料对调整个别病人给药剂量以及总的预测有效给药方案是极有价值的。为此而需要详细公式等可参阅(Gibaldi和Perrier (1975)出版的专著。

重复给药剂量

预测重复给药后可能达到的平均稳态血药浓度的有用关系的公式是:

$$C_{ss} = \frac{F \times \text{给药剂量}}{Cl_p \times T}$$

此处的给药剂量是每次给药量, T 是给药剂量间隔时间。 F 是相适应的每次剂量的吸收分数。这种关系与房室模型无关。请注意此公式与表示静脉输注给药的公式相似。

负荷剂量

由于单剂量给药有时不足以达到有效血药浓度,而需要等待病人用药三、四次剂量以后才能出现治疗作用。显然在抢救危重病人时是无法做这种等待的。

为了使血药浓度尽快地达到有效范围,可以投予特别大的首次剂量。这就称为“负荷剂量”。下面简洁的例子表明负荷剂量是怎样发挥作用的。

病人静脉给予某一抗生素400mg,每4小时给药一次。设药物血浆的半衰期为4小时。表1列出了达到稳态浓度的进程,在4小时内消除药量与注射药量相等为400mg。

如果先给与的初次负荷剂量是800mg,而以后每隔4小时给药400mg(表2, $T_{1/2} = 4$ 小时),具体情况如何。

因此在本例的情况血药浓度可以迅速达到“坪”或稳态浓度,而如果按一般等份剂量给药时,则需20小时以上才能达到稳态浓度。显然,在抢救危重病人时,给予负荷剂量相当重要和有益的。

表 1

时间 (h)	给药剂量 (mg)	体内剩余药量 (mg)	体内总药量 (mg)
0	400	0	400
4	400	200*	600
8	400	300	700
12	400	350	750
16	400	375	775
20	400	388	788
⋮			
达稳态浓度	400	400	800

*半衰期 = 4 小时。

表 2

时间 (h)	给药剂量 (mg)	体内剩余药量 (mg)	体内总药量 (mg)
0	800	0	800
4	400	400	800
8	400	400	800

尿药排泄

采取血样常会给病人带来痛苦，或有些情况难以做到。不过连续收集病人服药后的尿液标本常是可能的。通过测定尿中药物或其代谢物的生成及其生成速率，也能用来获得药物动力学资料。在有些情况下，为求算更多的药物动力学参数，需要同时收集血、尿标本。

考虑一下静脉给药的情况，药物以原型只从尿中排泄（设为一房室模型）。药物在尿中的出现将是它从血浆或体内消失的反映（图38）。

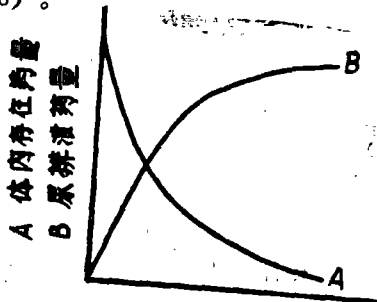


图 38

如果以剩余或排泄药量的对数对时间作图，可得到如图39的曲线。以剩余药量对时间作图，所得的曲线A为线性的，从这条直线可求出药物的半衰期 $T_{1/2}$ 和消除速率常数 K_{el} 。从曲线B求算速率常数则比较麻烦。

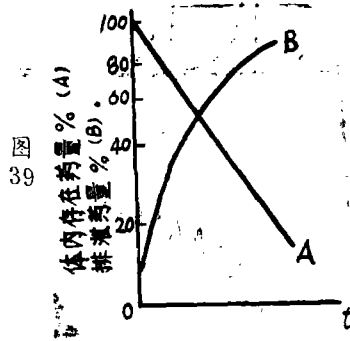


图 39

通常以待排泄药量的对数对时间作图较为简便。假设前例中药物均全部由尿中排泄，待排泄药量对数对时间作图的曲线与体内剩余药量对时间作图之曲线相似。这两条曲线均可用于计算消除速率常数 (K_{el}) 。这也表明待排泄药量对数对时间作图所得之曲线的形状受消除速率常数的影响，而与尿

中排泄药物量的分配无关。有关这一概念将在本书的附录2中详细解释。

静脉给药后尿药排泄

一房室模型中尿药排泄的药量静脉给予剂量 D_0 后公式如下：

$$D_u = \frac{K_u D_0}{K_{e1}} (1 - e^{-K_{e1}t})$$

这里 D_u 是 t 时所排泄的原形药物的累积量， K_u 是一级排泄过程的速率常数， D_0 是给药剂量， K_{e1} 是消除速率常数。

当 $(1 - e^{-K_{e1}t})$ 趋近于1时，最大排泄药量为：

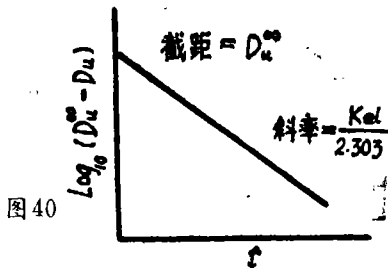
$$D_u^\infty = \frac{K_u D_0}{K_{e1}}$$

则 $D_u = D_u^\infty (1 - e^{-K_{e1}t})$

消除速率常数可由尿药排泄数据求出。为方便起见，做图时用待排泄药量对时间作图，而不用排泄量对时间作图。待排泄药量的计算公式为：

$$\begin{aligned} & (D_u^\infty - D_u) \\ &= D_u^\infty - D_u^\infty (1 - e^{-K_{e1}t}) \\ &= D_u^\infty e^{-K_{e1}t} \end{aligned}$$

以 $\log_{10} (D_u^\infty - D_u)$ 对时间 t 作图，得到一条直线：



消除速率常数从直线的斜率求出。 K_{e1} 由下式求出。

$$D_u^\infty = \frac{K_u D_0}{K_{e1}}$$

这种方法有时也称为总和减去法 (Sigma Minus)。实际工作中这种方法需要连续不断地收集尿液，直到从尿中检测不出药物。

应用这种方法时不受房室数的影响。当用于二房室模型时，则发现尿排泄药量可反映血药浓度，并可用来求出参数 α 、 β 。

部分尿药排泄数据处理

如果上述方法在实际工作中有时得不到完整的数据，可以用部分尿药排泄数据进行计算。此时，以 $\log_{10} \frac{\Delta D_u}{\Delta t}$ 对时间 t 作图

(图(b))，也能从中求出 D_u^∞ 和 K_{e1} 。

$\frac{\Delta D_u}{\Delta t}$ 是以 D_u 对 t 作图所得曲线之斜率(图(a))。

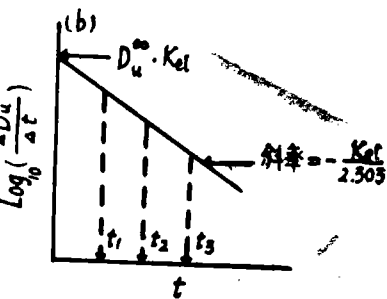
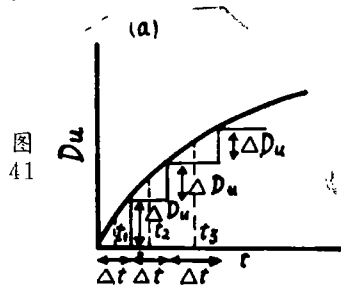


图42

以半对数作图可反映出血中药物消除的情况。该直线(一房室模型时)的斜率为 $-\frac{K_{e1}}{2.303}$ ，零时的截距为 $D_u^\infty K_{e1}$ (此处应为 $D_0 K_{e1}$ 。如果药物全部由尿中排泄，则 $D_0 = D_u^\infty$ 。译者注)。这样便可求出动力学参数。

容量限度过程

消除作用达饱和和容量的临床意义
药物消除的零级过程对药物治疗有重要

意义。因为消除过程除肾小球过滤外，均可产生容量限制作用，此时产生零级消除过程。由于血药浓度增加到一定程度时，药物的消除速率就不能得到相应的提高。在这种情况下药物的消除作用迟早要达到饱和状态。产生消除过程达饱和作用的药物浓度，主要由不产生累积作用而机体又能接受的药物剂量来决定。但是，当消除作用已达饱和状态，而治疗仍继续给药，则迅速出现药物积蓄，因此可能迅速出现中毒。

零级消除过程的血药浓度不是以指数形式下降，而是一条直线（图43a），若以血药浓度半对数对时间做图，曲线为一凸形曲线（图43b）。可以将图43（a）、（b）零级过程曲线与图44（c）、（d）一级过程曲线进行比较。

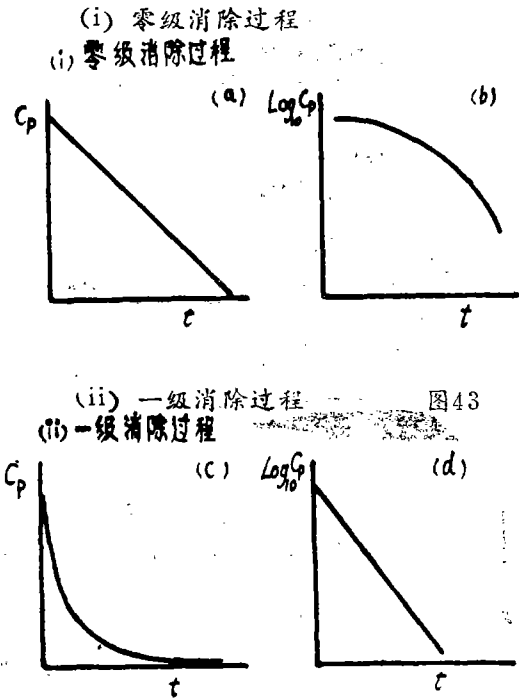


图44

静脉注射给药时，可以考虑两种给药剂量时的情况：给药剂量较低时，为一级消除过程；给药剂量较大时，由于消除过程达到饱和，在血药浓度没有降低到一定水平以前，消除特性为零级过程。以 $\log_{10} C_p$ 对 t

作图得图45。药物浓度一旦充分地降低，此时消除过程已不再饱和，则消除作用因血药浓度的增高将呈一级消除过程。

对于具有饱和消除性质的药物以各种不同剂量静脉给药时，根据血药浓度随时间的变化量，就能够求出可达饱和状态的阈剂量。如图44所示，当给药剂量为20mg到30mg之间时，药物的消除过程开始出现零级特征。所以，出现饱和状态的阈剂量就在这两个剂量之间。当药物的消除具有这种特征时，掌握好可达饱和状态的阈给药剂量，对临床具有十分重要的意义。

容量限度过程的理论对认识药物毒性作用的产生及药物积蓄的产生是很重要的，即使剂量相当小，酒精的消除过程显示为零级过程，因此，如果酒精的摄入量不断增加，则迅速产生蓄积，从而导致酒精中毒。

任何药物的饱和作用可在代谢作用、胆汁排泄或主动肾脏排泄的过程中发生。这种饱和作用可以产生于一种消除途径，也可在几种消除途径中同时产生。

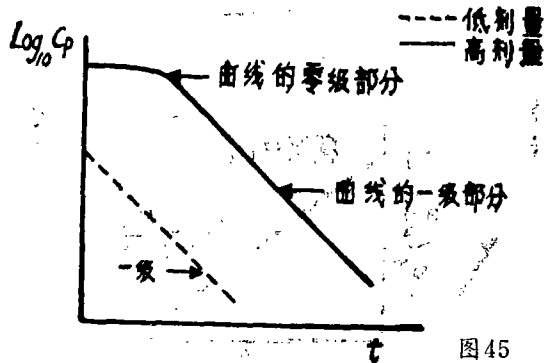


图45

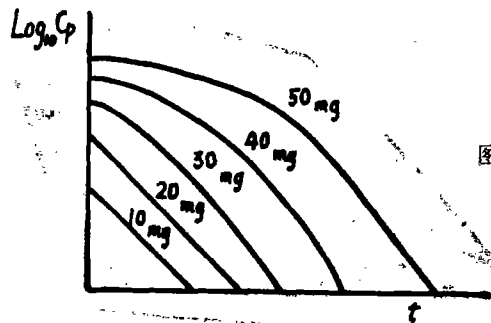


图46

其它容量限制过程

关于吸收过程是如何由零级转变为一级的问题已经作了简单的介绍。指出一开始零级过程的产生可能是由于吸收过程达饱和状态所致。

首过效应较强的药物，当给药剂量较大时生物利用度常有明显地增加。这是由于肝脏对药物的抽取作用（常以代谢为主）达饱和和状态的原因。由于剂量—效应或剂量—毒性的关系是非线性的关系，所以对临床很有指导性意义。在治疗中，虽然慎重地增加口服给药剂量，但疗效并不是呈正比地增加，在某些不幸的情况可能导致中毒。

容量限制消除过程

在血药浓度较高时，消除过程（即代谢作用、排泄作用）可达到饱和状态，从而出现零级消除过程。在某些情况下，即使药物浓度在治疗量的水平时，零级消除是重要的。阐述酶动力学的米—曼氏（Michaelis—Menten）数学表达式，可以用数学术语解释饱和过程的性质，消除过程的性质也很符合此公式：

$$V = \frac{V_{\max} S}{K_m + S}$$

V_{\max} 是该过程中理论上的最大速率， K_m 是底物对酶的亲和力（又称米氏常数—译者注）。考虑到底物浓度（ S ）与血药浓度 C_p 成比例，则 V 是药物的消除速率，那么，药物的消除速率与 $\frac{V_{\max} C_p}{K_m + C_p}$ 成比例。当血药浓度很低时， $C_p \ll K_m$,

则 $C_p + K_m$ 约等于 K_m ,

做 药物消除速率与 $\frac{V_{\max} C_p}{K_m}$ 成比例。由于 V_{\max} 和 K_m 是常数，所以药物的消除速率与低浓度时的血药浓度成正比。

当血药浓度较高时， $C_p \gg K_m$

则 $C_p + K_m$ 约等于 C_p ,

药物消除速率与 $\frac{V_{\max} C_p}{C_p}$ （即 ∞

V_{\max} ）成比例

所以，此时药物的消除速率是常数。

结束语

药物动力学涉及到许多学科。从前面的讨论中可以看出，本学科是试图用定量的方法描述药物在体内的变化。因此，在治疗学、毒理学、药剂学及药理学中有着重要的应用意义。通过本书的学习，希望能明瞭其中一些的应用，并产生足够的兴趣去进一步学习。

在本书中虽然没有讨论药物处置的问题（即体内药物的分布消除情况），但其药物动力学的研究是很重要的。例如包括影响药物吸收的因素、代谢的途径、组织结合、血浆蛋白结合以及药物由胆汁、肾脏排泄的机制等。由于上述诸因素以及动力学参数的改变，可使种族甚至个体之间在药物动力学性质方面产生显著的差异。因为药物不是给健康人而是给予病人服用的，值得指出在患病时，体内各种因素均可引起药物动力学性质发生显著改变。同样，病人的年龄也是一个重要的因素。

最后应该指出，只有根据可靠的数据，进行药物行为的动力学分析才是最有用的。因此获得足够而又准确的数据点的重要性，再强调也是不过分的。只有计算所依据的数据准确，得到的药物动力学参数值才能有好的结果。不过与学习统计学的分析类似，药物动力学的分析可能被滥用，也能导致粗心的研究者陷入谬误，最好的指导原则仍是掌握基本知识。

（全文完）