

临床药物动力学：概念和应用（二）

M.Rowland (英国, 曼彻斯特大学药 学系)

T.N.Tozer (美国, 加利福尼亚大学药 学系)

一、为什么要运用药物动力学?

那些患有诸如糖尿病和癫痫慢性疾病痛苦的病人, 在其余生中可能要每天服药; 而另外一种情况是有些人只需服用一次剂量以缓解偶然的头痛。药物疗法持续的久暂通常处于这两者之间。服药采用的方式称之为给药方案。药物疗法的持续时间和给药方案两者均取决于治疗的目的, 亦即或是为了疾病的治疗、或是缓解或是预防。由于所有药物都会显现不良反应如昏睡、口干、胃肠刺激、恶心及低血压, 因此就要对期望的和非期望的反应加以最佳的调节, 才能获得成功的药物治疗。为了获得最佳治疗, 必须遴选正确的“首选药物”。这一决定包含着对疾病的正确诊断, 有关病人的临床状态的知识以及对疾病药物治疗处理的全面理解。接着就要回答多少、几次及多长等问题。“多少”这一问题意味着反应(治疗的或毒性的)幅度是给予剂量的函数。“几次”的问题意味着时间的重要性, 给予单次剂量后药物作用随着时间最终下降幅度。“多长”的问题意味着继续给药会付出相当的代价(例如副作用毒性、经济性)。实际上 these 问题是互相联系不可分割的, 例如少次地给予较大剂量所带来的方便也许比增高毒性发生率这一缺点要好些。

以往对许多重要治疗问题的回答都是来自反复试验。临床研究者选择了剂量、剂量间隔以及给药途径, 并不断观察病人的发展情况。对期望的效果和毒性的任何征兆都是靠仔细观察记载的, 如有必要, 给药方案按经验予以调整, 直至获得毒性最小而期望的疗效最大为止。结果, 通过对大量病人的仔细实验之后, 才确定合理的给药方案; 但是也并非没有产生毒性或证明无效的方案。而且上述经验的方法还留下许多问题无法解答。例如, 为什么茶硷必须每6到8小时给药才有效, 而地高辛却能每日给药? 为什么催产素必须静脉注射? 为什么吗啡肌注比口服给药更有效? 此外, 这种经验方法要想对其他药物确立一种安全有效的给药方案, 即使有什么帮助也是微乎其微的。这也就是说, 我们对药物的基本了解并未由此而增加。

为了克服经验方法的局限性并解答出现的问题, 有必要进一步钻研给药后所发生的情况。体外和体内的研究均表明, 反应的幅度大小是作用部位浸润液体中药物浓度的函数。从这些观察研究可以得出一种意见, 即治疗的目的能够借助治疗期间在作用部位维持足够的药物浓度而达到。然而很少将一种药物直接置于作用部位。实际上, 多数药物是口服给药, 但它们却作用于脑、心脏和神经肌肉接点或别处。因此一个药物必须从给药部位移向作用部位。不过该药物同时又分布至其他所有组织, 包括那些从体内把它消除的器官, 特别是肝和肾。在给予一次剂量后药物开始进入体内的速率超过它的消除速率; 血液中和组织中的药物浓度即升高, 常常高得足以产生所期望的疗效, 有时甚至会导致毒性。最终药物消除速率超过其吸收速率, 于是药物在组织中的浓度降低, 因之效果减退。为此, 要想用药达到最佳化, 不仅需要有关药物吸收、分布及消除机理的知识, 而且也需要这些过程的动力学知识, 即药物动力学。将药物动力学的原理应用到病人治疗管理的学问即称为临床药物动力学。

给药问题现在可分成两相, 一是药物动力学相, 这涉及到给药的剂量、次数和途径与体

内药物浓度—时间的关系；二是药效学相，这涉及到作用部位的药物浓度与产生效应的幅度的关系（图1）。这两相一经查明，给药方案就能设计出来以达到治疗目的。尽管这种措施需要较多的资料，但它却有几种优点。第一、也是最明显的，可对异常药物反应的药理学原因和药效学原因之间作出区别。第二、药理学的基本概念对所有药物都是共同的，获得一个药物的药理学资料即能有助于预测另一药物的药理学。第三、对一种药物的药理学理解，常可阐明其使用的方式；有时这种理解可以使一药物免遭淘汰或推荐一种更合适的给药方案。最后，了解一个药物的药理学常有助于预测治疗策略的后果。

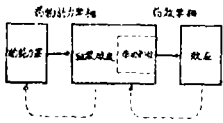


图1 设计给药方案的新方法。首先将药物的药理学和药效学查明。然后，运用血浆药物浓度—时间数据或是经由药理学所产生的效应作为反馈，据此修正给药方案以获致最佳的治疗。

在列举临床药理学应用实例之前，可以考虑这样一个假定，即期望反应的幅度和毒性的程度两者为作用部位药物浓度的函数，那末治疗失败的两条理由是很明显的。要不就是由于浓度太低而使治疗无效，要不浓度太高导致不可接受的毒性。介于这些浓度范围之间就存在一个与治疗成功有关的区域。这一区域可以看作是“治疗橱窗”（therapeutic window）药物在治疗部位的浓度很少能够直接测定，却用另一可供选择的部位—血浆来测定浓度。血浆除了是一个更方便、更易行的测量部位外，药物在血浆中的浓度也能反映作用部位的药物浓度。

基于上述考虑，一种最佳给药方案可定义为能在其治疗橱窗内维持药物血浆浓度的方案。对许多药物来说，开始授予一个剂量以获得治疗橱窗内的血浆浓度，然后补充随时间而消失的药物量来保持这一浓度，即可达到治疗目的。一种流行而方便的维持办法就是在离散的时间间隔授予一个剂量。图2描绘两种方案A和B给药后所发生的事态，并示意了这种方法有关的基本特征：给药间隔虽然相同，但方案B所给的剂量比方案A大两倍。由于某些药物的前次剂量常常会留在体内，在损失量等于给予剂量之前，在剂量间隔内蓄积作用会发生；于是得到一种锯齿型特征的坪。就方案A而论，在蓄积作用前给予几次剂量就足以产生治疗浓度。如果停止治疗，药物可能认为是无效的，也许过早地被弃而不用。相反地，也可尝试较大的剂量如方案B，这样治疗反应也许可以迅速地达到，但由于继续给药就会发毒性，此药也要再次放弃。合成抗疟药阿的平，几乎就是发生这种情况，它是第二次世界大战期间开发而用来代替颇为稀少的奎宁。

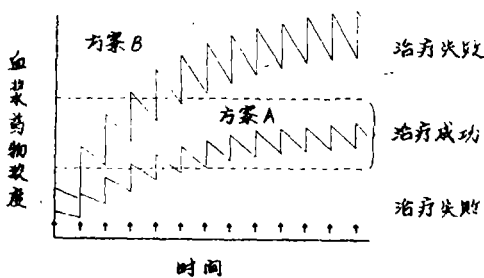


图2 若将一种药物按固定的时间间隔给药（用箭头指明），药物在体内不断蓄积直至达到坪浓度。方案A获得治疗成功，尽管开始时不行，而方案B治疗目的虽然迅速达到，但其血浆药物浓度最终则太高。

阿的平的急性发作要不就是无效，要不就得用足够高的给药方案才有效，最终产生了不可接受的毒性。只有其药理学阐明之后，此药才运用成功。阿的平广泛分布于各种组织，消除缓慢；故其蓄积作用也因长期用药而广泛发生。正如现在期望的那样，解决的办法就是给予一个大的开始剂量，立刻获得治疗的成功，随后使用较小的剂量去维持治疗橱窗内的浓度。

检视了图2的坪浓度情况也表明维持剂量的大小及用药的次数可按两个因素来控制：治疗橱窗的宽度和药物消除的速度。如果橱窗狭窄而药

物消除迅速，必需给予小剂量可获得治疗成功。茶碱和地高辛两者都有个狭窄的治疗橱窗，但由于茶碱比地高辛消除得更快，故应更频繁地给药。催产素则是另一种例子；它也有一个

狭窄的治疗橱窗，并在几分钟内即消除。为此唯一充分保证治疗浓度的办法就是将催产素以准确而恒定的速率直接输入血液中。采用任何其他给药方式都难以稳定地控制。此外，如果口服，催产素就会被胃肠液中的蛋白水解酶所破坏。吗啡口服给药在进入体循环之前，实际也已遭到破坏，当然原因与催产素不同。吗啡是在肝脏中迅速代谢的，而肝脏就是处于胃肠道和体循环之间的器官。

药物治疗中的另一重要问题即变异性。口服抗凝药华法令为了产生一种相似的凝血酶原时间（一种血液凝固性的指数），其每天需要的剂量范围相当广。药物反应变异性的来源包括病人年龄、体重、肥瘦程度、疾病的类型和严重程度以及病人的遗传结构、同时服用的其他药物和环境因素。其结果却是一种药物的标准给药方案，对某些病人可以证明是有效的，其他可以是无效，而对另一些人则是有毒性的。显然需要按每个人去调整药物的给药方案；对那些具有狭窄治疗橱窗、那些显示一种陡峭浓度—反应曲线以及那些对药物治疗有危险的药物来说，这种需要最为明显。例如，用于治疗充血性心力衰竭的地高辛、用于防止癫痫惊厥的苯妥因、用于哮喘病人减轻慢性气道阻塞的茶碱和用于抑制室性心律不齐的利多卡因都是很好的例子。对此类药物以及许多其他药物来说，药物动力学的变异性就是药物反应总变异性的一个主要原因。运用药物动力学来解释变异性，使个体剂量调整更容易得到纠正。

向一个病人同时投予数种药物在临床实践中虽是流行，可是问题却不少。每种药物因可合理地选择，但当共同给药时，后果则不可预计。例如保泰松并无抗凝血活性，却可显著增强口服抗凝剂华法令的凝血酶原过少的效果。这种改变的可能原因是多方面的。此类药物相互作用常常蕴寓着某种药物动力学的变化。有些药物刺激药物代谢酶并加速药物的损失；而另一些则抑制此类酶而减慢消除。另有许多药物则可从血浆组织结合部位取代一个药物或干扰它的吸收。此类相互作用是分级的，一种药物的药物动力学变化是随着相互作用的药物之血浆浓度一起不断改变的，故与时间有关系。当然，给予足够的高剂量，任何药物都可能与其他药物相互作用。此中总是有个程度多少的问题。理解相互作用的基础原理就能保证必要合并应用的药物得到更合理的安排。

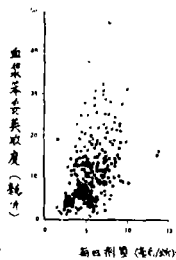


图3 按平均数计算，虽然苯妥英的坪血浆药物浓度随着每日剂量而增加，但在任一给予的每日剂量都有相当大的差异。

图3所示的情况即说明药物浓度监测也许是值得的。在抗癫痫药物苯妥因每日剂量的整个狭窄范围内，病人总体中的药物血浆坪浓度差异是很显著的。而且苯妥因的治疗橱窗是很狭窄的，通常为7至20毫克/升，超过了20毫克/升，毒性的发生率和程度随着浓度而递增。在这可以看出药物动力学是变异性的主要原因。对于这个问题的一种有实效的办法就是不断调整给药剂量以求达到预期的治疗目的。不过单纯以剂量为基础进行控制已证明是有困难的。若知血浆药物浓度数据及其药物动力学知识则可更容易而准确地控制。

药物的选择和治疗，传统方法仅是根据对产生反应所作的观察来进行的，而本文则对运用药物动力学原理作出药物治疗决定加以阐明。为了获致最佳的药物治疗，这两种办法都是需要的。本书侧重介绍药物动力学的措施，开始时我们应先熟悉一些药物动力学的基本概念。

[Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications, 1980 (英文)]

张紫洞译