

1 临床药 学

临床药学 (clinical pharmacy) 是以提高临床用药质量为目的, 以药物与机体相互作用为核心, 重点研究药物临床合理应用方法的综合性应用技术学科。美国药学家于 1988 年提出了药学监护 (pharmaceutical care) 的概念, 并于 1993 年在国际药学会得到了正式肯定。临床药学是医院药学的重要组成部分, 它以提高临床药物疗效、减少毒副反应为目的, 使医疗和药学工作者更紧密地配合起来, 促进医学和药学工作的发展。

1.1 临床药动学

药物动力学 (Pharmacokinetics) 是应用动力学原理研究药物在机体的吸收、分布、转化和排泄过程的速度规律, 并用数学方程定量地预测药物体内过程的性质。药物进入机体后, 各部位的药物浓度就在随时间不断地变化。当药物在作用部位达到一定浓度即可导致一系列生理、生化改变, 产生药理效应。虽说这些变化很复杂, 但药物的体内过程还是服从一定规律的。

在临床上, 药物动力学的概念和原理也被广泛应用, 包括: 药物剂量与药理效应的相互关系研究; 人体生理及病理状态对药物吸收与处置的影响; 在疾病状态的药物剂量的调整; 药物制剂的生物利用度测定; 药物相互作用的评价等。在临床药物治疗中, 最重要是通过监测体液药物浓度, 应用药物动力学参数阐明药物体内过程的规律, 为达到所期望的治疗药物浓度, 拟订适宜的给药剂量和时间间隔, 以便用药个体化, 发挥最有效的作用, 这就是临床药物动力学 (clinical pharmacokinetics)。

1.1.1 药物的体内过程

1. 药物的吸收

吸收 (absorption) 是指药物从给药部位向血液循环中转运的过程。用药时应注意药物吸收的速度和程度, 前者影响药物作用发生的快慢, 后者可影响药物作用的强弱。此外, 还应注意下列因素对药物吸收的影响:

(1) 药物本身的理化性质、剂型、给药局部的酸碱度、血流是否丰富和药物的相互作用等。

(2) 给药途径会影响药物吸收的快慢, 其顺序为: 吸入给药 > 舌下给药 > 直肠给药 > 肌肉注射和皮下注射 > 口服给药。某些药物在通过肠黏膜和肝脏时, 因经过该处药酶的代谢灭活, 使进入体循环的药量减少, 药效减弱, 这一现象叫首过效应 (first pass effect)。此

外,胃、肠内容物的多少及蠕动快慢也会影响药物的吸收。

(3) 生物利用度(bioavailability, BA): 指药物被吸收进入血液循环的量与所给予药总剂量之比。影响生物利用度大小的因素: 一是机体方面的因素,如首过效应、患者的个体差异等;另外,药物方面的因素与药物剂型有关,同一药物的制剂可由于各药厂的制造工艺不同,甚至同一药厂的生产批号不同,使各制剂的生物利用度能有很大差异。

2. 药物与血浆蛋白结合

药物吸收入血后主要与血浆中白蛋白结合,形成结合型药物。不同药物与血浆蛋白结合程度不同,一般以血浆蛋白结合率表示结合程度。结合型药物不能进行被动转运,暂时失去药理活性,也不能通过肾脏排出体外,只有游离型药物才能进行转运,并产生药理作用。血浆中的结合型药物与游离型药物可以相互转化,处于动态平衡。血浆中的白蛋白有一定的含量,当临床上遇到两种蛋白结合率高的药物联合应用时,可发生竞争与蛋白结合的现象,从而引起血浆中游离型药物浓度改变,可使药理效应显著提高,如双香豆素和保泰松合用,两者的蛋白结合率均高达 98% ~ 99%,合用后互相竞争排挤,导致血浆中游离型双香豆素的浓度增高,抗凝作用加强,可致出血不止。此外,血浆白蛋白过低(如慢性肾炎、肝硬化患者)或变质(如尿毒症)时,都会影响药物的结合率,改变血中游离型药物的浓度。老年人血浆白蛋白含量减少,用药时应注意适当减小剂量。

3. 药物的分布

分布(distribution)是指药物进入血液循环后向各组织、细胞间液和细胞内液的转运过程。影响分布的因素有:

(1) 局部组织器官的血流量: 药物进入血液循环后,首先分布到血流丰富的组织器官,如心、肝、肾、脑等。

(2) 机体的屏障组织: 如血-脑屏障。凡脂溶性低、分子质量较大、极性较高的药物不易通过血脑屏障,所以不产生中枢神经系统的作用。婴幼儿血-脑屏障未发育好,药物易通过血-脑屏障而产生中枢神经系统的不良反应。有些药物可通过胎盘屏障,使胎儿中毒或致畸,孕妇用药要特别慎重。

(3) 药物与组织的亲和力: 由于药物对各种组织细胞有不同的选择性和亲和力,因此分布不同,如碘在甲状腺中浓度为血浆浓度的 25 倍。

(4) 各种体液 pH 值影响药物的解离度,从而影响分布。如血浆和细胞外液 pH 值为 7.4,细胞内液为 7.0。弱酸性药在细胞外液解离多,不易进入细胞内;弱碱性药则相反,易进入细胞内,在细胞内解离多,而不易转运出细胞外。如弱酸性药苯巴比妥中毒时,由于剂量过大而进入脑组织,抑制呼吸,抢救时给予 NaHCO_3 ,使血液、尿液碱化,促使药物迅速从尿中排出,达到解毒目的。

4. 药物的代谢

药物的代谢(metabolism)也叫药物生物转化(biotransformation),指药物在体内经酶的作用,发生化学结构的变化。大多数药物经代谢后,成为失去原有药理活性的代谢产物排出体外,也有的药物在体内不被代谢而以原形从肾脏排出。药物代谢是药物自机体消除的重要途径之一。

药物在体内的转化一般分两个步骤: 第一步在酶的催化下进行氧化、还原或水解等,第

第二步是与体内某些物质如葡萄糖醛酸、甘氨酸等结合,或经乙酰化、甲基化反应。药物经过结合后一般极性增高,水溶性增加,利于排出体外,同时药理活性减弱或消失。各种药物是否进行生物转化及经过几个步骤不尽相同。

药物代谢有赖于酶的催化。体内药物代谢酶分两大类:一类为特异性酶(或专一性酶),它们催化特定的底物,如乙酰胆碱酯酶只溶解乙酰胆碱,单胺氧化酶只降解单胺类物质。另一类为非特异性酶(非专一性酶),这类酶一般指肝脏微粒体混合功能酶系统,这个酶系统在体内能转化200多种化合物。由于肝微粒体混合功能酶系统主要存在于肝细胞的内质网中,所以又叫肝药酶。近来发现这些酶不仅存在于肝脏,其他组织也有分布。肝药酶主要指细胞色素P450酶,简称P450,不仅参与许多药物的生物转化,且某些药物也可明显地影响药酶的活性。其他还有还原酶、水解酶、乙酰化酶等,它们专一性低,活性有限。

肝药酶的个体差异大,遗传因素、年龄、营养、机体状态和疾病等都可使酶活性改变。凡能使肝药酶活性增加的作用叫肝药酶诱导。使肝药酶活性增加的药物叫肝药酶诱导剂,如苯巴比妥、苯妥英钠等,能被肝药酶代谢的药物与肝药酶诱导剂合用时,代谢加快,剂量应适当增加。肝药酶抑制剂是指能使肝药酶活性降低的药物,被肝药酶代谢的药物与肝药酶抑制剂合用时,剂量应适当减少。肝药酶抑制剂有氯霉素、异烟肼、西咪替丁等。肝功能不良患者在使用经肝脏代谢的药物时,要考虑药物会加重肝脏负担及药物易在体内蓄积而产生中毒的可能,临床用药应加注意。

5. 药物的排泄

药物的排泄(excretion)是指药物以原形或其代谢产物通过排泄器官或分泌器官排出体外的过程。排泄或分泌器官有肾、肺、胆道及乳腺和唾液腺等,其中以肾最为重要。排泄也是大多数药物自体内消除的重要方式。

(1) 药物由肾的排泄:药物以原形或其代谢产物由肾小球滤过,进入肾小管腔。还有部分药物可被肾小管上皮细胞主动分泌到肾小管腔,最后都随尿排出。自肾小管分泌的药物有弱酸性和弱碱性两大类,各有其转运的载体,若两种药物用同一载体转运时,可产生竞争性抑制,从而影响药物的排泄。主动转运药应注意药物之间排泄的竞争性抑制。弱酸性和弱碱性药物的排泄与尿液pH值有关,如弱酸药在酸性尿中解离少,肾小管重吸收多,排泄慢,若要加快排出体外,则可使尿液碱化,减少肾小管对该药的重吸收,加速从尿排出。

(2) 药物从胆道排泄:某些药物或其代谢物经胆汁随粪便排出。药物由肝细胞转运至胆汁排泄属于主动转运过程。少数自胆汁排入十二指肠的结合型药物,在肠中经水解后由肠黏膜上皮细胞再吸收,经肝门静脉重新进入全身循环,形成肝肠循环(enterohepatic circulation),使药物作用时间明显延长。从胆汁排泄量多的抗生素如利福平、红霉素、四环素等,可用于治疗肝胆系统的感染。

(3) 其他途径排泄:如药物可自乳汁排出,对乳儿产生作用。有些药物从唾液腺排出,可引起唾液腺肿胀,由于唾液内的药物浓度与血浆浓度相平行,唾液标本又易于采取,故可考虑用于临床血药浓度的监测。

1.1.2 药动学的基本概念和参数

1. 药时曲线

药时曲线指药物进入机体后,随时间推移,血药浓度随时间变化的过程。这种变化以血药浓度为纵坐标,时间为横坐标作图,可得到药时曲线,从而了解时间和血药浓度的关系。从一次口服给药后的药时曲线,可看到药物在体内吸收、分布和消除的动力学规律,体内过程与血药浓度变化的关系,为临床制定给药剂量和给药间隔时间等提供理论依据。

2. 药物消除动力学

根据药物在体内转运和生物转化的规律,药物在体内的消除动力学可分为两种方式:

(1) 一级消除动力学:指血药的消除速率与血浆内药物浓度成正比,血药浓度越高,单位时间内消除药量越多,随着血药浓度下降,药物消除速度也按比例下降,故也称定比消除。按一级动力学消除的药物,其消除半衰期是恒定的。临床上绝大多数药物的消除过程是按一级动力学规律进行的。

(2) 零级消除动力学:指血药按恒定的速率进行消除,与血药浓度无关。多在临床用药剂量过大时,即超过了机体最大消除能力,此时体内药酶代谢能力达到饱和程度。按零级动力学消除时, $t_{1/2}$ 是一个不恒定数值,随药物血浓度高低而变化,当血药浓度降至最大消除能力以下时,则转变为按一级消除动力学方式进行消除。

3. 房室模型(compartment model)

药物的体内过程是随时间而不断变化的动态过程。为了定量地分析这些动力学过程,采用适当的模型以简化复杂的人体系统,进而用数学公式对模型进行描述。药动力学研究中将人体视为一个系统,在系统内把对药物转运速率相同的部位归为一个房室,从而把该系统划分为若干房室。房室是一个假想的空间,常使用的房室模型有一房室开放模型和二房室开放模型。

例如在静脉注射某种药物形成一定血药浓度后,该药物在体内转运速率高,在体内分布迅速达到平衡,血药浓度的衰减速率始终一致,因此可将机体看作是单一的房室,即是一室模型,该药即为一室模型药物。

若药物在体内不同器官的转运速率不同,则血流丰富并能很快与血液中药物达平衡的器官被认为是中央室(如心、肝、肺等),而血流量少通透性差的器官(如脂肪、骨髓等)不能很快与血液中药物达平衡,这些组织器官被认为是外周室(周边室)。此情况下可以把机体视为两个房室(中央室及外周室),也就是二室模型,该药即为二室模型药物。

4. 表观分布容积

表观分布容积(apparent volume of distribution, V_d)是理论上或计算所得的,表示体内药量按血浆中同样浓度分布时占有体液的总容积(以L或L/kg表示),因并非药物在体内真正占有的体液容积。故称“表观”分布容积。它也是药动力学的重要参数之一。

从 V_d 值可以了解药物在体内分布的情况: V_d 数值小,表明药物基本分布于血浆中; V_d 数值大,则表明药物分布广泛,血中浓度很低,药物大多与某些组织和器官有特异性结合而

发生了蓄积。

5. 血浆半衰期

药物血浆半衰期(half-life, $t_{1/2}$)指血浆药物浓度下降一半所需要的时间,它反映了药物消除的速度。如青霉素 G 的 $t_{1/2}$ 为 0.5 ~ 1h,说明药物消除快,不易在体内蓄积,较安全;地高辛的 $t_{1/2}$ 为 33 ~ 36h,显然消除较慢,多次用药易引起蓄积中毒。大多数药物 $t_{1/2}$ 值固定,可作为给药间隔时间的依据。同时也可从 $t_{1/2}$ 值估计出多次给药后体内药物的蓄积量,及药物作用的持续时间,作为调整给药剂量的参考。当肝肾功能不良时,药物消除减慢, $t_{1/2}$ 可明显延长,为防止药物在体内蓄积中毒,应注意减小用药剂量。

对于多房室模型,由于药物对不同组织的亲和不同,药物的消除与血药浓度的降低往往不相平行,血浆半衰期并不等于消除半衰期,因此消除半衰期常用消除相血浆半衰期表示,二房室模型用 $t_{1/2\beta}$ 表示,三房室模型用 $t_{1/2\gamma}$ 表示。

药物的生物半衰期(biological half-life)是指药物的药理效应降低 50% 所需要的时间,对于组织分布量大或产生活性代谢产物的药物,生物半衰期往往明显长于血浆半衰期。

6. 稳态血药浓度

临床常需要多次给药才能达到防治疾病的目的,根据一级消除动力学的特点,以恒速恒量给药(如静脉滴注或以半衰期相近似的间隔时间连续多次口服给药)后,经过 4 ~ 6 个半衰期,由于给药速度和消除速度达到平衡,故血药浓度稳定在一定的水平状态(steady state),此时的血药浓度称稳态血药浓度(C_{ss})。

为了使血药浓度能迅速达到稳态血药浓度,还可采用负荷剂量(loading dose),使血药浓度迅速上升达到有效稳态浓度,一般口服用药,如服药间隔与其 $t_{1/2}$ 相近似时,其负荷剂量为常规剂量的 2 倍,故也称“首次剂量加倍”。

1.1.3 治疗药物监测与给药方案设计

治疗药物监测(Therapeutic Drug Monitoring, TDM)是自 20 世纪 60 年代起,在临床药理学、药动学和临床化学基础上,结合现代分析检测技术形成和发展的一门应用性边缘学科。其主要任务是通过灵敏可靠的方法,检测患者血液或其他体液中的药物浓度,获取有关药动学参数,应用药动学理论,指导临床合理用药方案的制定和调整,以及药物中毒的诊断和治疗,以保证药物治疗的有效性和安全性。目前,在欧美等发达国家,TDM 已成为临床化学实验室的主要常规工作之一。国内一些有条件的医院也从 20 世纪 80 年代起逐步开展了这一工作。临床药师通过 TDM 测定血液中药物的浓度并利用药动学的原理和公式使给药方案个体化,以提高疗效,避免或减少毒性反应,为药物过量中毒的诊断和处理提供实验室依据。

1. 需要临床药物监测的药物

(1) 治疗指数窄,毒性反应强的药物,如强心苷类药物(地高辛、洋地黄毒苷),抗癫痫药(卡马西平、丙戊酸钠、苯妥英、苯巴比妥、氯硝西泮),平喘类药(茶碱、氨茶碱),抗心律失常药(利多卡因、普鲁卡因胺、奎尼丁、胺碘酮),氨基糖苷类抗生素(链霉素、庆大霉素、丁胺卡那霉素),抗癌类药(甲氨蝶呤),锂盐。

(2) 有些药物给同一剂量后个体间血药水平差距很大,即引起患者间有较大的药动学

差异,如三环类抗抑郁药(丙米嗪、阿米替林、多塞平)。

(3) 当药物具有非线性,尤其非线性发生在有效血药浓度范围内或小于最低有效血药浓度时,如抗癫痫药(苯妥英钠)。

(4) 患者肾功能损害,且所使用药物及活性代谢物都由肾排泄时。

(5) 长期使用某药物,患者顺应性不好,或者某些药物长期使用后产生耐药性或诱导(或抑制)肝酶活性,而引起药效降低(或升高)以及原因不明的药效变化,如茶碱和抗癫痫药。

(6) 怀疑患者药物中毒,尤其有效药物的中毒症状与剂量不足的症状类似,而临床又不能明确辨别时,如地高辛。

(7) 合并用药有相互作用而影响疗效时。

2. 治疗药物监测常用技术

由于体液中的药物浓度大多非常低,并且其检测受同时存在的多种结构相似的内源性物质以及药物代谢物的干扰,因此要求测定方法灵敏度高,专属性强。目前常用的监测方法有以下几种:

(1) 光谱法:有可见光分光光度法、紫外分光光度法和荧光光度法,都存在灵敏度低、特异性差、易受代谢物干扰的缺点。但光谱法操作简便,所需仪器一般临床实验室都具备,检测成本低,便于推广。

(2) 色谱法:高效液相色谱(HPLC)已成为 TDM 的重要检测技术,并常用作评估其他方法的参考方法。目前是 TDM 的主要分析方法。近年来发展的气相色谱-质谱(GC-MS)、液相色谱-质谱(HPLC-MS)联用技术,更使这类分析手段的性能极大提高。

(3) 免疫学方法: TDM 应用的免疫学方法一般都采用竞争性免疫分析,即通过定量加入的少量特异性抗体,与标本中相应的抗原或半抗原性药物及定量加入的标记药物间产生竞争性结合,检测标记药物与抗体结合的抑制程度,和同样处理的标准管比较,便可对样本中的药物定量。

免疫学方法根据标记物性质不同,可分为放射免疫法、荧光免疫法和酶免疫法三类。

免疫学方法灵敏度极高,大多可达 ng 甚至 pg 检测水平,可满足所有药物 TDM 的要求;该法所需标本量少,一般均不需预处理,操作简便,并可制成商品化试剂盒;还可利用一般生化、荧光自动分析仪进行自动化操作。在 TDM 中免疫法存在的主要问题是,特异性易受干扰。如强心药地高辛、洋地黄毒苷、地高辛代谢物二氢地高辛,均可与地高辛抗体结合。但总的来说,由于免疫化学法的前述优点,仍是 TDM 检测技术发展的主要方向。

必须指出,多数需进行 TDM 的药物,都有不止一种方法可供选用。应根据测定药物的有效血药浓度水平所决定的灵敏度要求,是否需同时检测多种药物或活性代谢物,可供选用的仪器设备及检测经济成本等,综合考虑,确定一种能满足临床要求的可行方法。

3. 给药方案设计的方法和步骤

首先,医生对患者要有明确的诊断,根据诊断结果及患者身体状况等因素,选择合适的药物及给药途径,由临床医师和药师一起拟定初始给药方案,患者用药后,在观察临床效果的同时,按一定时间抽取血样标本,测定血药浓度,然后根据血药浓度-时间的数据,求出患者的药动学参数,再一次由临床医师和药师共同根据患者的临床表现和药动学数据,结合临