

第二章

临床药动学与治疗药物监测

第一节 临床药动学

一、药动学

药动学（pharmacokinetics）是应用动力学原理阐明药物在体内的含量随时间变化规律的科学。主要研究机体对药物的处置的动态变化，即药物在机体内的吸收、分布、代谢及排泄的过程。目前药动学广泛应用到药学领域的各个方面，包括生物药剂学、药物治疗学、临床药理学、临床药剂学、分析化学、分子药理学、药剂学、生物化学、药理学及毒理学等。

二、临床药动学

临床药动学（clinical pharmacokinetics）是药动学的一个分支，它是将药动学原理和规律应用于药物治疗的一门新兴学科。临床药动学是以人体为对象，研究药物在人体内随时间而改变的量变规律，并阐明影响药物体内过程的各种因素。

三、药物的体内过程——吸收

吸收：指药物自给药部位进入血液循环的过程。根据吸收部位和给药方法的不同，可分为消化道外吸收与消化道内吸收。而影响消化道内吸收的因素又分为生物学因素与物理化学因素。消化道外吸收则包括：呼吸道吸收、皮肤黏膜吸收与注射部位吸收。

三、药物的体内过程——分布

分布：指药物从血液运送至机体各个组织器官的过程。影响药物分布的因素有体内屏障、体液pH、药物与血浆蛋白或组织细胞结合、器官血流量与膜通透性。

三、药物的体内过程——代谢

代谢：药物代谢又称生物转化，是指药物在体内发生的化学结构改变。

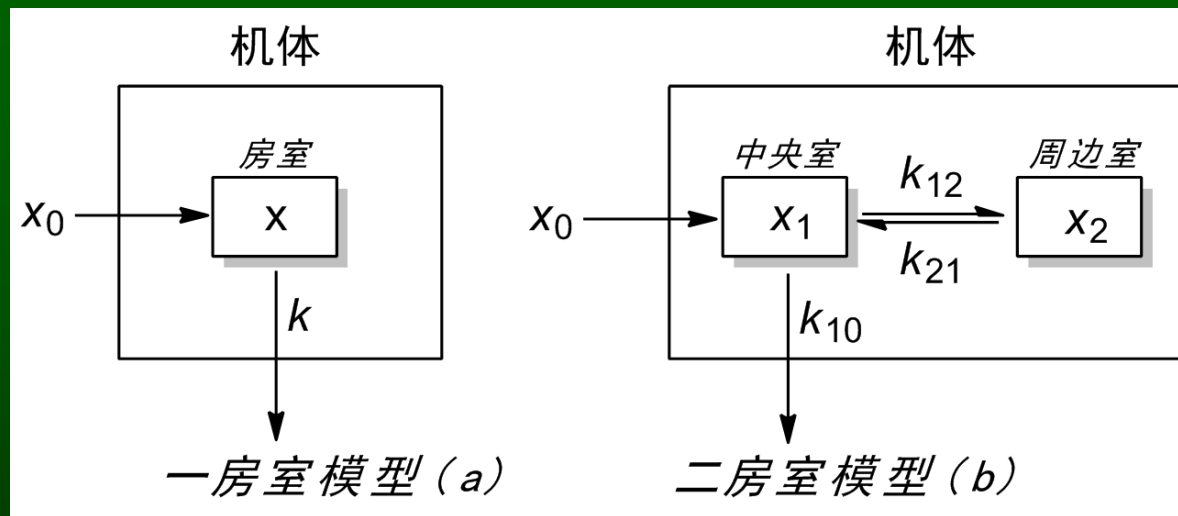
肝是生物转化的主要器官。生物转化的催化酶最重要的是肝微粒体混合功能氧化酶系。

三、药物的体内过程——排泄

排泄：指体内药物或其代谢产物排出体外的过程。肾是药物排泄的重要器官。排泄途径有肾小管重吸收、肾小球滤过和肾小管分泌、胆汁排泄途径。

四、药动学的基本原理——动力学模型

动力学模型：揭示药物动态变化，借助数学方法，阐述药物在体内随时间变化的规律，用数学公式对该动态过程进行描述。动力学模型将整个机体视为一个系统，并将系统内部按动力学特点分为若干房室，称为房室模型。房室模型分为一室开放模型与二室开放模型。



一房室和二房室模型示意图

x : 血药浓度; k 或 k_{10} : 药物由中央室消除的一级速率常数; k_{12} : 药物由中央室转运至周边室的一级速率常数; k_{21} : 药物由周边室转运至中央室的一级速率常数

四、药动学的基本原理——速率过程

速率过程：通过分布、代谢和排泄过程最终使血药浓度衰减。按药物转运或消除速率与药物浓度之间的关系，分为一级动力学过程、零级动力学过程和米-曼动力学过程。

1. 一级动力学过程：药物在某房室中转运或消除的速率 dc/dt 与药物浓度 c 成正比，描述一级动力学公式如下：

$$\frac{dc}{dt} = -kc$$

k 为一级速率常数，负号表示机体代谢朝药物浓度减少的过程进行。

将公式变换如下：

$$\lg c = \lg c_0 - \frac{k}{2.303} t$$

将血药浓度的负对数 $\lg c$ 与用药时间作图可得一直线，截距为 $\lg c_0$ ，斜率为 $-k/2.303$ 。

一级动力学过程的特点：

- 1、药物浓度降低呈指数衰减，即单位时间内浓度降低的百分比不变，因此单位时间药物浓度下降的总量随时间推移而减少。
- 2、半衰期恒定，与药物浓度、初始剂量无关。
- 3、一般血药浓度经5个半衰期后达到稳态浓度，即停药后经5个半衰期，药物在体内已完全消除。
- 4、血药浓度-时间曲线下面积（area under curve, AUC）与给药剂量成正比。

2、零级动力学过程：药物在某房室的转运速率与药物浓度零次方成正比，即与药物浓度无关，描述零级动力学公式如下：

$$c = c_0 - kt$$

k 称为零级速率常数。 t 时的药物浓度与时间呈直线关系，斜率为 $-k$ 。

零级动力学的特点：

- 1、转运速率与剂量或浓度无关。
- 2、半衰期不恒定，即不同的初始给药量，半衰期不同。
- 3、血药浓度-时间曲线下面积 (AUC) 与给药剂量不成正比，剂量增加，其面积可以超比例地增加。

3、米-曼动力学过程：该动力学过程是包括一级和零级动力学在内的混合动力学过程。米氏方程如下：

$$\frac{dc}{dt} = \frac{v_m \cdot c}{K_m + c}$$

c 为血药浓度， dc/dt 是指 t 时的药物消除速率， v_m 是酶促反应的最大速率，单位为浓度/时间， K_m 是米氏速率常数，它表示消除速率达到最大速率 v_m 一半时的药物浓度。

- 1、药物浓度较低时，分母中的 c 可以忽略不计，米氏方程可简化为：

$$\frac{dc}{dt} = \frac{v_m}{K_m} \cdot c$$

此时相当于一级动力学过程

- 2、当药物浓度较高时，分母的 K_m 可忽略不计，米氏方程可简化为：

$$\frac{dc}{dt} = -v_m$$

此时相当于零级动力学过程

- 3、当药物浓度适中时，米氏方程不变，此时药物在体内的消除呈现为混合型，为一曲线。

五、药动学参数及其意义

1、血药浓度-时间曲线下面积(area under curve, AUC)以血药浓度数据为纵坐标, 时间为横坐标作图, 所得曲线下的面积。AUC与吸收后进入体循环的药量成正比。

2、生物利用度(bioavailability, F)指药物从某制剂吸收进入血液循环的程度和速度。生物利用度分为绝对生物利用度与相对生物利用度。

3、半衰期(half-life, $t_{1/2}$), 体内的药物量或血药浓度消除一半所需要的时间, 通常是指血浆消除半衰期, 单位通常为h或d。

4、表观分布容积(apparent volume of distribution, V_d)指药物分布在体内达平衡时, 用体内药物总量与测得的血浆药物浓度作比, 计算全部药物分布于血浆中所需的体液总容积 V_d , 单位通常为L或L/kg。

5、稳态血药浓度：药物在恒速给药或分次恒量给药的过程中，血药浓度会逐渐增高，经4~5个半衰期可达稳定而有效的血药浓度，此时药物吸收速度与消除速度达到平衡，血药浓度稳定在一定水平。

6、总体清除率(total body clearance, TBCL或CL)或称体内总清除率，是指在单位时间内从体内消除的含药血浆体积，或指在单位时间内从各消除器官清除药物的表观分布容积，单位通常为L/h。

第二节 临床药动学与治疗药物监测

一、群体药动学的定义和研究目的

群体药动学（population pharmacokinetics, PPK）即药动学的群体分析法，是将经典药动学基本原理和统计学方法相结合，研究药物体内过程的群体规律的药动学分支学科。

群体药动学的主要优势体现在两个方面：

1. 分析变异性的能力；
2. 分析稀疏数据的能力。

二、群体药动学的参数

群体药动学用固定效应和随机效应因素描述个体间的差异。固定效应是指种族、性别、年龄、身高、体重、肝肾功能等对药物体内过程的影响。随机效应包括个体间变异和个体内变异。

三、群体药动学的研究方法——估计群体药动学参数方法

估计群体药动学参数一般用非线性混合效应模型（NONMEM）法，单纯集聚数据分析法和两步法都不能满足稀疏数据的分析要求。它集合了患者的原始血药浓度-时间数据，同时考虑到年龄、身高、体重、肾功能及肝功能损害等病理情况以及合并用药、吸烟及饮食等因素对药物处置的影响，把经典药动学模型与各固定效应模型、个体间变异、个体内变异的统计模型结合起来，一步直接求算出群体药动学参数。

三、群体药动学的研究方法——试验设计注意事项

- 1、数据的完整性
- 2、取样点数
- 3、样本数
- 4、准确性与长期性
- 5、合理分组
- 6、建立数据库

四、群体药动力学的应用

- 1、特殊人群：孕妇、老人、婴儿、危重患者等特殊群体；
- 2、生物利用度：利用临床监测收集的数据估算药物的生物利用度；
- 3、合并用药：定量研究药物相互作用；
- 4、药动学-药效学研究：监测血药浓度、浓度与效应的结合，考查药效学指标；
- 5、优化个体化给药方案。

第三节 治疗药物监测

一、治疗药物监测

治疗药物监测（therapeutic drug monitoring, TDM）在临床药理学、药动学和医用化学基础上，以药动学与药效学理论为指导，借助现代先进分析技术与计算机手段，对患者血液或其他体液中药物浓度进行监测，分析药物的吸收、分布、代谢和排泄。主要任务是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，指导临床实现个体化给药方案。

二、开展治疗药物监测的意义

- 1、通过治疗药物监测，可以了解患者是否按医嘱方案用药；
- 2、了解药物制剂不同生产厂家、不同批号或不同制剂的生物利用度；
- 3、考查联合用药时药物间的相互作用；
- 4、评价所测药物浓度范围之内，是否有可能引起毒性反应；
- 5、根据患者个体病理、生理情况，估算个体药动学参数，结合临床患者的病情严重程度、联合用药情况、临床观察疗效和不良反应等因素的基础上，利用群体药动学参数，为患者设计合理的给药方案。

三、治疗药物监测必须考虑的问题

- 1、TDM可得到何种对治疗有用的信息；
- 2、所监测药物是否有已知的有效治疗浓度范围、监测目的；
- 3、血药浓度过高或过低，对患者疗效或不良反应有何影响；
- 4、从治疗效果与患者经济状况考虑，TDM的价值如何。

四、治疗药物监测的流程

- 1、提出申请：患者主管医生或所在病区临床药师根据患者临床指征决定是否需要进行治疗药物监测(TDM)，并提出监测申请；
- 2、采集样本：主要采集体液样本，包括全血、唾液、尿液、脑脊液等；
- 3、样本测定：选择合适的方法，综合精密度、灵敏度、准确度、价格及测定样本时间等因素进行方法学论证；
- 4、数据处理：所测得的数据进一步处理，通过拟合动力学模型、估算药动学参数等，制订出合理的个体化给药方案；
- 5、结果分析与提供咨询服务达到合理化、个体化用药目的。

五、治疗药物监测的临床意义

- 1、指导临床合理用药，提高临床治疗水平；
- 2、通过开展TDM研究药物相互作用，确定合并用药原则；
- 3、对安全范围窄的药物，开展TDM对防止药物过量中毒和急性过量中毒具有重要意义；
- 4、临床用药常已达最大剂量尚不见疗效，TDM的实施可帮助医生为患者设计个体化、合理化的用药方案；
- 5、通过TDM能及时发现患者在治疗过程中是否未按医嘱处方用药，TDM可作为医疗差错或事故的鉴定依据。