

· 药理学讲座 ·

药 物 动 力 学 入 门

Bruce Clark (英国Fisons药厂毒理室主任)

Bennis A. Smith (英国Fisons药厂代谢和药理学室主任)

编者按：本书将药物动力学内容用简练的文字阐明其基础理论及概念，重点讨论了一室模型的处理方法，理论联系实际。没有用较深的数学公式推导，通俗易懂。现译出拟分四次连载，供读者学习参考。

序 言

本书是为学习药物动力学的医药学生而编写的教材，从介绍药物动力学最基础的理论开始。不过在已发表的著作中尚未见到这种可给讲课者及学生提供这种简明扼要的内容。我们相信不必应用高深的数学知识，就能理解药物动力学基本要点。当然药物动力学是一门颇有趣而又很复杂的学科，本书对此仅做简单地、提纲性地介绍。然而本书中所介绍的一些简明的基本概念，将会对读者产生很大的吸引力。我们并不要求成为药物动力学专家，但我们确实发现在我们的日常工作中，几乎每天要用这些概念。

本书适用于药理学、药理学、人体医学或兽医学、毒理学及药物代谢等专业的学生们。此外对从事药物开发与应用等诸学科的工作者，也是一种有用的基础读物。生物学专业六年级的学生对本书内容不会感到困难，且会产生兴趣。

本书是以特殊的格式编写的，即尽可能地将数学推导公式置于专门的方框内。我们建议，第一遍阅读本书时，不必深究方框内的数学公式。然而在第二遍阅读时应该弄懂方框内的数学推导。方框内的内容也可能独立阅读和理解。由于这是一本入门课本，书中不包括那些更复杂的概念和数学。

通过书中附录里的习题练习，你将会感

到颇有益处，因为这些习题是应用和解释了本书所讨论的主要概念。 -作者-

绪 言

药物动力学的学者们努力理解药物的作用性质、行为原理以及预测药物在新条件下的作用变化。这一相当年轻的学科——药物动力学的发展，对医药学科作出了很大的贡献。

药物动力学专家们用各种文字、符号和数学公式来表示和推测药物的行为。

文字：用来描述药物发生变化的过程，解释药物动力学的概念。掌握药物动力学原理无需使用很深的数学知识。

符号：用以表示一定的含义。但在药物动力学出版物中所用的各种符号，却相当混乱，为此理由本书使用的符号必要时注明其含义。

数学公式：是一些函数式，用来表示一种变量与另一种变量之间的相互关系。符号和表达药物动力学语言的符号和数学均列于本书的方框栏中。

动力学学科是涉及物体的运动及作用于物体的力之间的相互关系。因此，药物动力学是研究药物在体内转运与对机体产生作用（即作用于机体的强度）之间的相互关系的科学。它是一门阐述药物进入体内、分布以及排出机体外的运动的时间过程的学问。

吸收 (进入体内): 多数药物是通过血液转运到作用部位。血管外给药时需要经过吸收过程, 药物方能进入到血液之中。因此在血管外部位给药之后, 药物进入血液循环之前, 必然出现吸收过程。肌肉给药、腹腔注射、局部给药、口服给药或直肠给药时, 均需经过吸收过程, 才能进入血液循环。静脉或动脉给药时, 则不存在这一过程。

分布 (体内循环): 由于靶器官或部位一般不是血液, 因此药物一旦进入血液循环, 还需渗入组织以发挥其药理作用。通常药物对各种组织并非专一性的, 所以可到达很多的组织和器官。药物进入血液循环穿透进入组织和器官的过程, 可称之为分布。

排泄 (排出体外): 药物从体内排出为消除, 可以是药物分子无变化的原型或经代谢从肾脏或胆汁排泄。药物消除的两种重要器官是肝脏和肾脏。只有少数类型药物还有其它的重要消除途径, 例如挥发性麻醉剂是经肺部消除的。

吸收



图 1

药物 (D) 从给药部位吸收进入中央室。

(中央室一般常与血液等同, 但实际上, 中央室包括药物能迅速达平衡的所有组织器官)。

分布

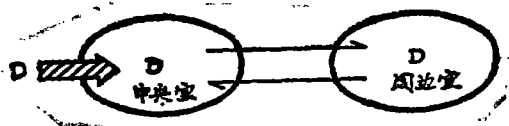


图 2

药物以可逆的形式 (\rightleftharpoons) 分布到一个或几个周边室。

(周边室一般常与组织等同, 但在药物动力学的术语中, 还可包括药物相对缓慢达平衡的体内任何部位)。

排泄

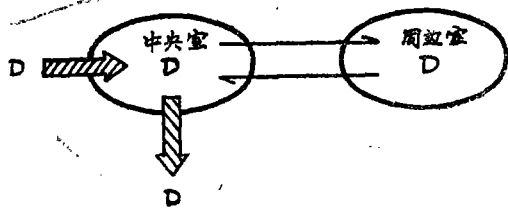


图 3

药物不可逆地 (\rightarrow) 从中央室消除, 即药物被排泄或代谢。

注释: 上列图式表示药物吸收、分布和消除过程的简单二房室模型。关于房室模型的概念后面还将讨论。以后多数问题均用简单的一房室模型来进行数学处理。亦即:

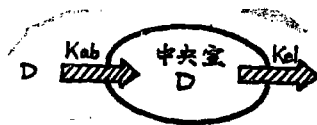


图 4

K_b 和 K_{e1} 是表示药物转运速率特性的常数。

在此模型中, 认为进入的所有组织和器官中的药物浓度与血液中的药物浓度迅速达到平衡。

快速静脉注射给药

为了学习药物在人体的吸收、分布、排泄过程的数学公式, 我们应从最简单的例子开始介绍。当给某人快速静脉注射一种药物时, 药物即直接引进血液, 那末此时实际上只需研究药物的分布和消除过程, 如果所用药物的分布非常迅速, 研究则更为简便, 只要搞清消除过程就行了。我们可采取血样或更普通的取血浆, 测定不同时间的血药浓度。由于大部分测定方法是根据血浆设计的, 所以更有用的是考虑血浆药物浓度而不是血液药物浓度。本书中均指血浆药物浓度, 但血药浓度一词也完全相等于血液药物浓度。由血浆药浓度计算出的药物动力学数值与全血计算出的数值不尽相同。

当以血浆浓度结果对时间作图时, 我们

通常可以发现, 在开始阶段血药浓度下降迅速, 以后则变得越来越缓慢。如果测定方法灵敏度很高, 则血药浓度降低的速率最后几乎为零。但实际上这表示的药物含量极微, 则一般可以忽略不计。

上述这种关系, 说明药物从血浆中的消除速率呈连续性的改变(本例是递减函数), 换言之, 即该药时间曲线呈指数衰减, 且药物从血浆中消除的速率与给定时间内的药量是成正比。这样现象可看成是体内药物具有一种将其自身排出体外的“压力”, 当体内药物浓度下降时, 这种“压力”也减小。另一种解释是: 任何时间体内药物在单位时间内的消除分数是一常数, 这可用 K_{el} 表示, 即消除速率常数。

初看起来并不容易理解药物为什么以这种方式从血浆中消除。为了搞清楚这个问题, 必须简要地考虑促使血浆中药物降低的各种过程, 即:

1. 肝脏摄取后, 最终从胆汁消除,
2. 经肾小球滤过从尿中消除,
3. 经肾小管分泌从尿中消除,
4. 代谢作用。

可以认为上述每一过程基本都是一种方向, 即不可逆的方式。因此药物从血浆中消除是不可代替的。而且上述过程之消除速率与体内驱动的药物浓度成比例。所以药物从血浆中消除为指数函数。摄入组织并未包括消除途径, 因为这正是一种可逆过程。

分布容积

现在讨论图5的血浆浓度-时间曲线: 实线部分表示通过一系列血浆浓度测定所画的曲线。

将曲线外推到零时, 可得到零时血浆浓度的表观值(C_0)。显然体内零时总药量就是等于此浓度值乘以药物的分布容积(假定为均匀分布)。这就是分布容积的概念。快速静脉注射给药时, 体内零时的总药量,

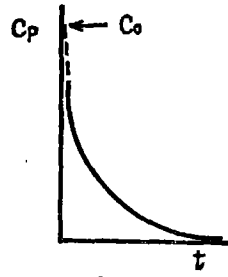


图 5

就等于所注射的剂量。因此就能很容易地计算出这个分布容积。

实际上, 以 \log_{10} 血浆浓度对时间作图如图6所示, 外推到零时求出分布容积, 则更为方便。

应该说明, 这个分布容积是表观分布容积, 亦即它并不能反映溶解药物的体液的的实际容积。例如分布容积也包括药物所分布的组织, 虽与血液保持平衡, 但比血浆浓度可能更高。这就解释了为什么提到的分布容积常常大于体液的总容积, 不过从药物的分布容积常可得到许多有意义的资料, 并且它与其他动力学参数如清除率相关。

分布容积小于5升(对于人类)表示该药物主要保留在血管房室中, 分布容积为15升主要分布于细胞外液; 大的分布容积则表示药物分布于全身液体中或浓集于某些组织中。

快速静脉注射给药

血浆浓度通常按下面形式随时间而降低:

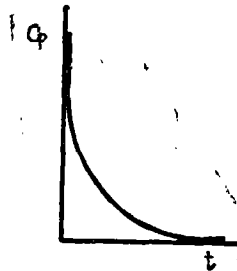


图 6

描述上列关系的数学关系恰好接近一种通式为:

$$x = x_0 \cdot e^{-k \cdot t}$$

X是Y的任一给定值的指数函数值, 当Y=0时初始值为X。

将此公式做简单转换, 便可用于药物:

$$D = D_0 e^{-k_{e1} t}$$

上式中: D为t时体内的药量,

D_0 为初始的药量,

K_{e1} 是表示药物从体内消除的常数

(消除速率常数)。

因此药物的消除速率是根据任一给定时间的药物浓度而不断改变的, 即:

$$\frac{dD}{dt} \propto D$$

故

$$\frac{dD}{dt} = -k_{e1} D$$

负号表示药量(D)随时间减少。将上式积分得:

$$D = D_0 e^{-k_{e1} t}$$

通常测定的是药物在血浆、血清或全血中的浓度, 而上列公式表示的是体内的总药量, 所以, 为转变为血药浓度, 需要引入分布容积(V_D)的概念。

若 $C_{p,t}$ 为在t时的血浆浓度, 则t时体内总药量为:

$$D = C_{p,t} \cdot V_D$$

V_D 是表观分布容积或为t时的任何值

$$C_{p,t} = \frac{D_0}{V_D} e^{-k_{e1} t}$$

或 $C_p = C_0 e^{-k_{e1} t}$

C_0 是快速静注一次给药以后, 在t=0时的理论初始血浆浓度。

log₁₀血浆药物浓度对时间的关系

由于血浆浓度以指数形式下降, 所以常将结果按半对数法作图得到一条直线(图7)。若用半对数纸可将血浆浓度直接标于纸上, 不需要查对数表。

应用所得直线图即能外推至纵坐标轴上, 容易求出零时的血浆药物浓度。由于注射的药物不可能瞬时混合。这个理论浓度实

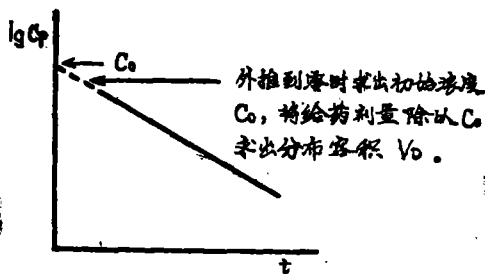


图 7

际上不能通过取样测出的, 因为为药物不能立刻混合。同时, 不可能只是为了药物动力学的目的而给病人服药, 故抽血取样在伦理上和实际上也受到了一定的限制。

log₁₀血浆浓度对时间的关系

$$C_p = C_0 e^{-k_{e1} t}$$

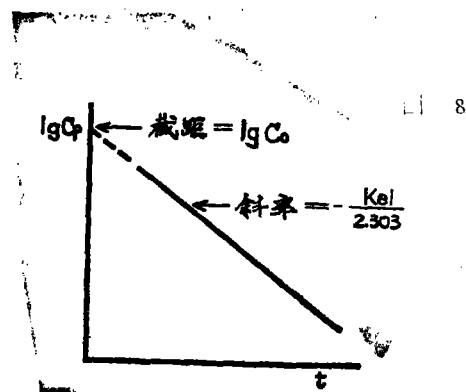
则 $1/C_p = 1/C_0 - K_{e1} t$

或 $\log_{10} C_p = \log_{10} C_0 - \frac{k_{e1}}{2.303} t$

因此, log₁₀C_p对时间作图得一条直线, 其斜率为:

$$-\frac{k_{e1}}{2.303}$$

当t=0时的截距为log₁₀C₀。

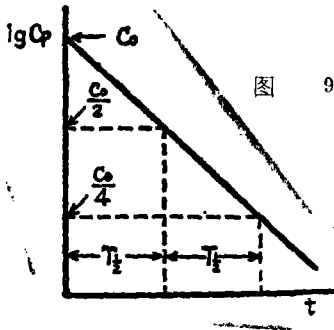


半衰期 ($t_{1/2}$)

半衰期 ($t_{1/2}$) 是血中或血浆中药物浓度降低到原值一半所需的时间。

当以log₁₀C_p对时间作图得到一条直线(图9)时, 那末药物在整个体内过程中的 $t_{1/2}$ 是相同的。

消除速率常数 (k_{e1}) 是一个对研究药



物动力学非常有用的常数，它可以从 $t_{1/2}$ 的简单计算求出。它是一比例常数，可定义为：单位时间内消除的任一时刻体内药物的分数。例如，若 $k_{e1} = 0.1 \text{ min}^{-1}$ ，表示每分钟内消除在任一瞬间体内药物总量的10%。但应该注意，由于消除的体内药量的瞬时浓度总是持续减少，所以，虽然消除分数保持为一常数，但实际消除速率随时间而下降。

半衰期 ($t_{1/2}$)

当血中或血浆中药物浓度减少到原值的一半时，得到下列关系式：

$$\frac{C_p}{C_0} = 0.5$$

在更常用的以 $\log_{10} C_p$ 对 t 作图得到的线性曲线中， 则：

$$\frac{C_{p,t}}{C(t-t_{1/2})} = 0.5$$

$C_{p,t}$ 是时间为 t 时的血药浓度， $C(t-t_{1/2})$

是时间为 $(t-t_{1/2})$ 时的血药浓度。

因为 $\ln C_p = \ln C_0 - k_{e1}t$

即 $\ln\left(\frac{C_p}{C_0}\right) = -k_{e1}t$

而 $t = t_{1/2}$ 时， $\frac{C_p}{C_0} = 0.5$

那末 $\ln 0.5 = -k_{e1}t_{1/2}$

$$\ln 0.5 = -0.693$$

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k_{e1}}$$

从以 $\log C_p$ 对 t 作图得到的线性曲线中，可求

出 $t_{1/2}$ ，并进而求出消除速率常数 (k_{e1})。 k_{e1} 的单位大小取决于 $t_{1/2}$ 的单位，如果 $t_{1/2}$ 的单位分别是小时、分钟或秒，则 k_{e1} 的单位就相应的为小时 $^{-1}$ (h^{-1})、分钟 $^{-1}$ (min^{-1})或秒 $^{-1}$ (s^{-1})。

清除率

为了理解药物的消除作用，清除率的概念比 $t_{1/2}$ 更为有用。因此，本课重点讲解清除率。

血液清除率(Cl_B)或血浆清除率(Cl_p)是指在单位时间内清除含有药物的血液或血浆的容积。显然，清除率与药物溶解的容积(分布容积， V_D)及药物的清除率(即消除速率常数 k_{e1} 或半衰期($t_{1/2}$))密切相关。实际上清除率 = 分布容积 (V_D) × 消除速率常数 (k_{e1})。由于血浆清除率是消除速率常数和分布容积的乘积，可以预言消除速率还与药物曲线下面积的大小密切相关。

当药物以几种途径从血浆中清除时，则总清除率就是各个清除率之和。例如，若某种药物从血浆以原型从胆汁中和尿中排泄，则血浆总清除率是胆汁和肾脏清除率之和。

清除率

血浆清除率的关系如下：

$$Cl_p = V_D k_{e1}$$

而消除速率 = $Cl_p \times C_p$

若 V_D 单位是 ml ， k_{e1} 是 min^{-1} ，则 Cl_p 的单位是 ml/min 。

总清除率是各个清除率值之和。如某一药物是以代谢和肾脏排泄的方式被清除时，其血浆总清除率 (Cl_p) 等于代谢清除率 (Cl_M) 和肾清除率 (Cl_R) 之和：

$$Cl_p = Cl_M + Cl_R$$

对于血液清除率可以得出相同的公式。同理，肝脏清除率等于代谢和胆汁清除率之和。

$$Cl_H = Cl_M + Cl_{BILE}$$

图10阴影部分 (A) 的面积称为曲线下面积或 AUC。数学表达式为：

$$AUC_{0 \rightarrow \infty} = \int_0^{\infty} C_p dt$$

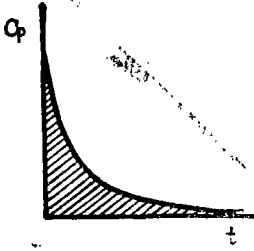


图 10

当快速静脉给药时,清除率可从以下式中求出:

$$Cl_p = \frac{\text{给药剂量}}{AUC}$$

同理,血液清除率可由血液药物浓度数据来计算,或通过弄清该药物在测定浓度范围内的血浆与红细胞之间的分配比例,从血浆数据中求算出来。

不论给药途径如何,清除率、给药剂量和AUC之间的关系是一定的、除血管内给药外,用于计算的给药剂量等于实际吸收的药量。

由于清除率与所用药物动力学模型无关,故这种关系式是非常有用的。在讨论一房室以上的模型之后,就可更加理解药物动力学模型的理论。

曲线下面积 (AUC)

药物在某一器官或组织产生药理作用是和不同的吸收部位有关的,药物必须经血液循环而运至该处,因此很明显,组织出现作用的强弱和维持时间的长短,在多数情况下是血液或血浆中药物浓度和维持时间的函数。

静脉给药的典型药时曲线见图11。

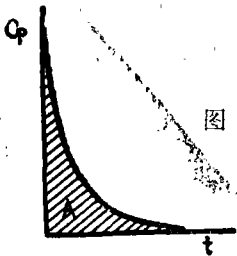


图 11

我们可以预见产生生物效应的强度和持续时间与曲线下面积 (AUC) 即图11的阴影部分的面积有密切的关系。同样,AUC与药物的清除率也紧密相关。所以这一面积的测定对估算药物生物利用度是一个很有用的

指数,也是估算药物清除率的一种方法。

尽管曲线下面积与给药剂量的关系是肯定的,但重要的是要理解,曲线下面积不是剂量的直接度量。现在考虑一下图12的两种面积。

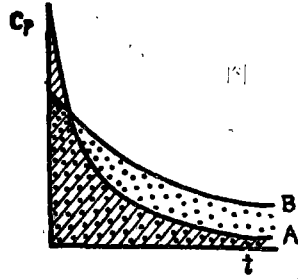


图 12

药物A与药物B的分布容积相等。静脉注射给药时A药的给药剂量大于B药,故A药有较高的初始浓度。但由于A药的清除比B药更快,故最终的曲线下面积(斜线所示的面积)实际上比B药曲线下面积(以点表示的面积)为小。在这种情况下,尽管B药的给药剂量少,但由于在体内维持时间较长(清除率较小),所以实际上B药的效果可能更好。后面还将讨论AUC与生物效应之间的关系。

曲线下面积 (AUC) 一在生物利用度测定中的应用

单位:当 Cl_p 为 $ml \cdot min^{-1}$, 给药剂量为 mg , 则AUC的单位为 $min \times mg \cdot ml^{-1}$ 。

血管外给药的药时曲线下面积,可用来测量吸收的药量是很有用的,特别是该药物也能静脉给药。

$$\text{即 清除速率} = Cl_p \times C_p$$

$$\begin{aligned} \text{清除药量} &= Cl_p \int_0^{\infty} C_p dt \\ &= Cl_p \times AUC_{0-\infty} \end{aligned}$$

清除量 = 吸收量

$$\therefore Cl_p \cdot AUC = F \times \text{给药剂量}$$

F为血管外给药时实际吸收剂量的分数。

由于静脉给药时 $F = 1$ ，则：

$$F = \frac{\text{AUC(血管外给药)} \times \text{给药剂量(静脉给药)}}{\text{AUC(静脉给药)} \times \text{给药剂量(血管外给药)}}$$

若血管外和静脉两种途径的给药剂量相等，则：

$$F = \frac{\text{AUC(血管外给药)}}{\text{AUC(静脉给药)}}$$

因此，F值是反映药物经血管外给药时，药物剂量被利用程度的测量。

我们还可以修改前面给出的方程，以使用于血管外给药，清除率改写如下：

$$Cl_F = F \frac{\text{给药剂量}}{\text{AUC}_{0-\infty}}$$

抽取作用

除局部给药外，药物必须经血液运输至一器官，因此，药物转运至器官的最大速率可由血流速度测定。当某一器官从血液中摄取一定量的药物，那么就可以说是发生了抽取。这就导致随血液流入与流出器官的药物浓度产生差别。于是称之为药物肝脏或肾脏的抽取作用。

药物只由血液流经器官而被消除的部分，可以用流入与流出器官的血药浓度之比来表示。这个比值通常称为抽取比(E)。由于肝脏常是药物消除的主要器官，所以临床常用的许多药物的肝脏抽取比率业已测定出来。

当器官的抽取比接近于1，那么器官清除率就取决于血流量。如果抽取比很低，则药物的器官清除率就与血流量无关。这一点在临床上具有不容忽视的重要意义。

抽取作用

已经应用清除率的概念说明药物从血液中的消除，这个概念同样也能应用于器官。器官(如肝脏)的清除率公式是：

$$Cl_{\text{器官}} = V_D \times K_{\text{器官}}$$

首过效应

肝脏抽取比大的药物，具有显著的首过效应。这表明在药物进入体循环以前，所吸收的药物的大部分已被消除。例如，由胃肠

道吸收的药物的相当大的一部分，先被肝脏代谢而从未到达机体的其它部位。

首过效应是有重要意义的，由于用这一理论能解释：不论吸收的特点如何，为什么有些药物在全身给药时，这些药物经门静脉，通过肝脏时由于首过作用被消除。而全身给药时，只有心脏输出直接通过肝脏的那一部分药物才可被消除。首过效应不只限于肝脏；胃肠道本身或吸入给药的肺部均可能是首过效应的作用部位。

首过效应

如果已经知道肝脏对某药物的清除率(Cl_H)及肝血流量(Q_B)，就可以预测药物经肝脏的首过代谢作用。知道了这些数值，则可求出抽取比：

$$\text{抽取比}(E) = \frac{Cl_H}{Q_B}$$

抽取比(E)或抽取作用是在单纯经器官转运时，药物从血液中消除的分数。因此到达体循环的口服药物的分数(F_0)为：

$$F_0 = 1 - E$$

显然抽取比大的药物其首过效应必定显著。如果已经知道肝脏清除率占血液或血浆清除率的实际分数，或已知所有消除过程的清除率(如肾清除率， Cl_R)之和，则肝脏的清除率(Cl_H)就能很容易地根据血液或血浆等的清除率(Cl_B 、 Cl_P 等)计算出来。

在已知血浆清除率的情况下，还需知道药物在红细胞与血浆间的分配。

$$\text{故 } Cl_B = Cl_H^1 + Cl_R \dots$$

若抽取比(E)值很大(即接近1时)，

$$\text{则 } Q_B \cdot E = Cl_H$$

$$\text{可变为 } Q_B = Cl_H$$

即经肝脏清除的药物，其清除率取决于肝脏的血流量(参考文献3、4)。

房室的概念

房室的概念常常比较难以掌握。实际上，机体是由很多的房室构成的。从某种意义上来说，每一个细胞或细胞的某一部分都是一个小房室。然而在药物动力学中，房室是指药

药物的吸收速率和随后的清除率相同的那些器官和组织。

本文至此我们只讨论了一房室模型。但只用一房室模型来解释药物动力学是远远不够的。现在讨论图13的例子，该图表示一次快速静脉注射给药后所测定的血药浓度。注意此图是半对数图。实线部分表示实测的血药浓度。

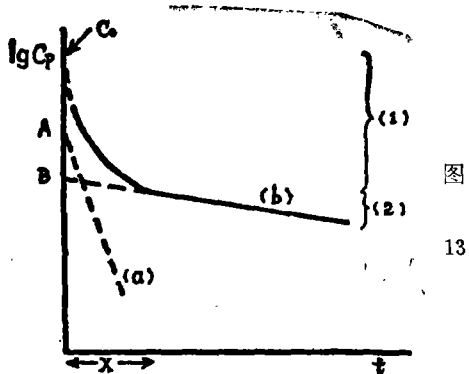


图 13

在图13中，血药浓度的减少过程可被分为(1)和(2)两相。

开始相(1)表示药物从中央室(即血浆与快分布的组织)分布到第二室。再经过一定时间后，如图表示的x时间，血药浓度在两房室间将达到平衡，此时这两个房室的基本行为可看作是一样的。因此图形变为对数/线性相(2)(图13中线段b)。这条对数/线性相表示药物从中央室消除，此时中央室已与第二室达平衡状态。线段b的斜率用来确定速率常数(β)。此值可用类似于一房室模型中计算 K_{e1} 值的方法求出。

由于β值与几个不同常数有关的复合值，故速率常数β通常称为混杂速率常数。在这里β是控制药物总消除率的速率常数。由速率常数β值求出的半衰期，常称为生物半衰期。

零时截距B(图13)表示药物瞬时分布在中央室和周边室的表观浓度。所以截距B可用于计算表观分布容积(V_D)。此值也可用其它的方法来计算。容积这一术语对二房

室模型不像一房室模型那样有用。将实测值减去线段b的外推值 C_p ，用其差值对时间t作图则得到线段(a)。故线段(a)表示的是上述差值。线段(a)的斜率用于计算另一个速率常数(α)。计算方法如前。此速率常数α也是一个混杂参数。它是个影响药物分布到周边室的常数。

另一零时截距A(图13)也可测得。截距A和B之和等于 C_0 ，它是时间为零时的理论血药浓度值。利用此值可计算开始进入体内的药物分布容积(即中央室的分布容积 V_c)。

混杂速率常数β与消除速率常数 K_{e1} 关系紧密，在多数情况下，消除作用仅在中央室进行。所以在达到平衡状态时，消除速率受中央室中药量的影响。而不受体内总药量的控制(正象一房室模型那样)。

房室的概念

下列图解表示一房室模型和二房室模型静脉给药的情况：

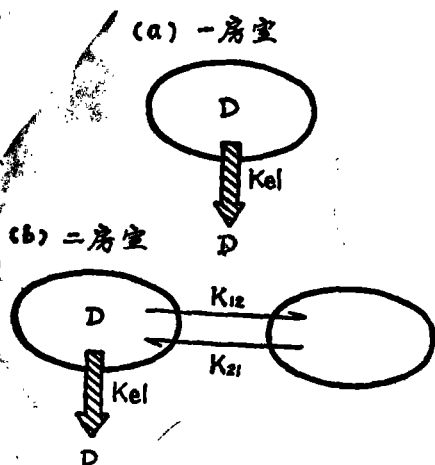


图 14

K_{12} 和 K_{21} 是药物从房室1进入房室2及从房室2回到房室1特定运转的速率常数。

当存在一个达平衡很缓慢的第二房室时，考虑及此，需用二房室模型的概念。以 $\log_{10} C_p$ 对t作图所得到的曲线形状，可以证明这种情况的存在(图15(b))。记住一房室模型的药时曲线呈半对数线性曲线(图15(a))。

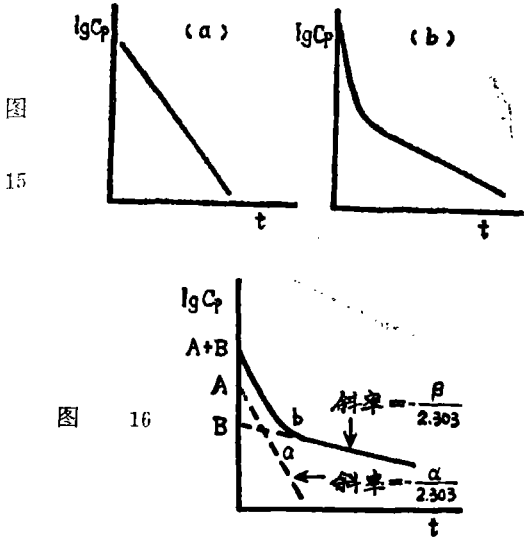


图 16

16图(c)以 $\log_{10} C_p$ 对 t 作图所得的曲线可用残数法解析处理,

利用测定的血药浓度,可求出若干有用的参数。由16图曲线末端(线段(b))线性部分的斜率,可求出混杂速率常数 β 。 β 是速率常数,根据 β 值可以算出药物的生物半衰期。

$$\text{生物半衰期} = \frac{0.693}{\beta}$$

将线段b外推至零时,可求出截距B值。故表观分布容积可按下式计算:

$$V_D = \frac{\text{给药剂量}}{B}$$

$$\text{或更常用 } V_D = \frac{Cl_p}{\beta}$$

用残数法或指数剥脱法可求出混杂参数 α ,该

线段的截距为A。已知A、B值,可求出中央室分布容积(V_c)。

$$V_c = \frac{\text{给药剂量}}{A + B}$$

由于周边室中的药物浓度一般不知道,所以对于二房室模型来说,分布容积的概念有点模糊不清。但一般情况下人们感兴趣的是周边室中药物的含量。周边室的药物含量不用分布容积值也能求出。

α 和 β 是曲线的混杂参数:

$$C_p = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$$

其它关系式: $\alpha + \beta = K_{12} + K_{21} + K_{e1}$

$$\alpha\beta = K_{21} \cdot K_{e1}$$

如果需要,还可分别计算出 K_{12} 、 K_{21} 和 K_{e1} 值,

$$K_{e1} = \frac{\alpha\beta}{K_{21}} \quad \text{或} \quad \frac{A + B}{A\alpha + B\beta}$$

$$K_{21} = \frac{A\beta + B\alpha}{A + B}$$

$$K_{12} = \alpha + \beta - K_{21} - K_{e1}$$

血浆清除率仍可由下式求得

$$Cl_p = \frac{\text{给药剂量}}{AUC_{0-\infty}}$$

快速静脉给药时,以 \log_{10} 血浆浓度对时间作图,由下式可求出AUC:

$$AUC = \frac{A}{\alpha} + \frac{B}{\beta}$$

(待续)

张沂译 魏树礼校 张紫洞审

· 文摘 ·

三硝酸甘油和异山梨醇二硝酸酯皮肤给药的效果

最近皮肤用硝酸盐制剂已引用于治疗心绞痛。据说经皮给药可达到缓释,长效和直接吸收进入血循环。而硝酸酯口服给药时需经肝脏的首过代谢,以致进入体循环的摄入量减少。

三硝酸甘油皮肤给药抗心绞痛作用时间长达3~8小时,异山梨醇二硝酸酯霜剂的抗心绞痛作用时间长达7小时。

三硝酸甘油和异山梨醇二硝酸酯皮肤给药已用双盲对照实验研究进行评价和比较。

十名心绞痛患者接受试验。患者于皮肤应用三硝酸甘油(16.64mg)或异山梨醇二硝酸酯(100mg)后接受踏旋器运动实验。

结果发现应用两种制剂后,患者的运动持续时间分别增加1和3小时。皮肤给药6小时后其持续效果不受影响。两种制剂给药1~3小时后计算其

工作量明显增加。用药6小时后仅发现异山梨醇二硝酸酯对工作量有效果。头痛是三硝酸甘油常见的副作用。

作者指出,这些皮肤给药制剂的作用持续时间并非比口服硝酸盐类延长,而且同样可出现头痛。

该研究结论说:“当患者不能经口服给药或吸收缓慢时,如不稳定型心绞痛、急性心肌梗塞和严重心衰患者在手术或心导管插入前、中或后,皮肤应用硝酸酯制剂的疗效是肯定的。除上述情况外,已表明心绞痛患者皮肤给药的疗效并不优于口服硝酸酯制剂”。

[AJP《澳大利亚药学杂志》,66(789):953,1985(英文)]

李保国译 苏开仲校