

为什么要测定药物浓度？

LB Sheiner (美国, 加利福尼亚大学医学系实验医学及临床药理学教研室)

药物应用的概念模式

一种实用的药物应用概念模式表明, 在选定一种药物后原则上其药理作用可能对某一病人有益, 它的效力只有当给药途径、剂量和给药时间都选择适当时才能达到最大。所有这些特点称为“给药方案”。给药方案将确定最终疗效, 因为药物的剂量(通过任何途径)将产生其组织浓度, 包括药物要起作用的组织。药物在作用部位可能与受体相互作用最终引起药理作用, 然后影响那些可增加或拮抗药物作用的正常或疾病改变的生理过程, 最后产生纯临床效果。这些效果对病人产生某些效益(疗效)或危害(毒性)。在这种模式下, 粗略地讲, 剂量越大, 血药浓度越高, 因此, 组织和作用部位的浓度越高, 受体被占领就越多, 药物作用也越强。由于药物的作用强度直接与效力和毒性有关, 那末, 给药方案就直接与病人疗效相关。不过, 药物在产生这种作用时是通过已提及的这种多阶段“联串”系统。在这个系统中的任何阶段产生差异和不稳定性的任何因素都可增加全系统的差异和不稳定。因此, 我们对某一特定的给药方案在特定病人身上的作用也许不能肯定, 因为, (a) 我们不能预期血浓度(药物可能未完全吸收或者消除过快或过慢); (b) 我们不能预期组织浓度(血液提供给作用部位可能改变); (c) 我们不能预期受体的占领程度(受体对药物的亲和力可能异常); (d) 我们不能预期受体占领的某一特定程度的药理作用(未知因素可能改变偶联量的性质); (e) 我们不能预期最终的临床效果(疾病导致正常生理反应差异程度的改变可能存在)。

治疗监护的药物浓度

接受下述模式就可证明凡能减少全系统互不相关的差异性和不稳定性的任何因素, 也必然会减少整个系统的不稳定性。特别是了解血药浓度就能减少给药方案与临床效力关系中第一步的稳定。这

第一步是指包含药物吸收、分布和消除的量和时间问题的药代动力学。因为了解病人的药物浓度能减少药代动力学的不稳定性, 全系统的不稳定即能减少; 并且由于这种不稳定能使治疗方案的确立复杂化, 而了解药物浓度则有助于治疗方案的决定。初步方案确定后先理出一些细节然后对特殊问题进行调整, 这就是药物浓度用作治疗监护的基本原理。不过, 仍要讨论的是量效关系中的不稳定在什么样情况下实际干扰给方案的确定。并且在这种情况下, 确对我们有用的药物浓度测定能够澄清它们。

(一) 判断毒性和效力

如果毒性对病人可能有害, 了解一个治疗药物是否可产生毒性无疑是重要的。为了解决这个问题, 就应该尝试去测定药物浓度。假定某些临床症状提示药物中毒, 但没有证明, 如果是在与毒性有关的通常范围内, 肯定为中毒是有理由的。另一方面, 如果药物浓度在通常与毒性无关的范围内, 则排除中毒, 并认为药物可以继续安全使用似乎是合理的。虽然, 发现“中毒”或“非中毒”的药物浓度确实可以影响断定或排除药物中毒的倾向, 但很少做到。事实上, 量效关系中, 浓度和作用的固有差异性, 意味着药物浓度的“毒性”和“治疗”范围必定部分重叠。因此, 药物浓度几乎决不可能或是有毒或是无毒的“特殊病症的诊断者”。所以必须把药物浓度看作如同其它任何实验室试验、病史项目或体征一样, 它可增加明智的临床医生合理判断的依据, 但不能代替这种判断。

另一方面试图用药物浓度来确定一个药是否为最佳疗效, 基于上述理由, 一个药物当其浓度低时, 不能断定它无效, 而当其浓度高时, 同样不能断定它有毒性。而且药物浓度相当低时, 无效的机率确实较大, 但其它很多因素正象它们影响毒性一样影响效力。所以, 如果病人的临床状况良好, 单纯由于药物浓度低而提高剂量, 是没有什么意义的。某些单纯用于危险事件的预防药是例外。

(二) 靶浓度策略的基本原理

由上述讨论可知,为确定药物的效力和毒性,如果有容易观察的临床目标可利用,药物浓度通常无多大用处。但若无临床目标利用怎么办?这种情况常常比我们想到的要多。当我们用抗凝剂治疗肺栓塞时,相关的治疗目标是不再出现另外的血栓,而相关的中毒症状是异常出血。第一种情况没有严重后果,可供观察,第二种情况太危险而不能允许发生。因此,我们必须用一种中间目标凝血酶原时间来代替,并试图控制它。这样做是合理的,因为凝血酶原时间既与效力又与毒性相关,尽管它不完善。与真正的临床目标相比,其优点是容易观察,它是连续的而不是有或无,并且这种观察几乎对病人没有危险。在高血压治疗中,治疗目标是防止中风、肾衰、失明、心衰和其它疾病危害。大多数抗高血压药的一种共同中毒症状是由晕厥等为标志的血压过低等。因而中毒症状可直接观察到,而治疗目标仍没有显著的变化,因而对治疗效果并不提供任何反馈。所以,对于高血压象对肺栓塞那样,我们选择一个中间目标血压并控制它。这样做也是合理的,因为血压与真正的目标相关,尽管它也是不完善的。假如我们可以这样使用某些实验室试验(凝血酶原时间)或体征(血压),为什么不使用药物浓度呢?按照上述概念模式,药物浓度应该与临床作用相关,并且在许多例子中,经验证据说明是这样。象凝血酶原时间一样,药物浓度相对地容易测定,并提供持续的、分等级的中间目标。当用作中间目标时,药物浓度可以预期用来增加效益和降低危害的机率。这种前瞻性应用完全不同于上面所讨论的用药物浓度作诊断的回顾性应用。如符合某些标准时,这种前瞻性应用是合理的,而回顾性应用常常不是这样。

考虑合理应用药物浓度作为中间治疗目标的标准,必须同时掌握下述各点:

1、靶作用的策略是不可能的,靶作用策略在许多情况下是困难的或不可能的:(a)当达真正治疗目标的时间大大长于完成治疗调整所需时间时(如高血压);(b)当缺乏疗效而与毒性混淆时,正象一种新的心律不齐出现在抗心律失常的治疗期间那样;(c)当真正的目标不能充分定量或精细分等级而剂量调整又是必要时;(d)当真正指标的测定是困难的、危险的或是代价过高时。

2、另外的中间目标(如凝血酶原时间)无法

确定。

3、药物的治疗指数小,而且可能出现的毒性肯定有某些严重后果。为了把剂量保持在效力和危险毒性间狭窄范围内,重要的是需要很好控制剂量和有一个分级的目标。相反,对于治疗指数大的药物(如青霉素用来治疗无过敏性的链球菌感染的咽炎患者),通常只给予比最小效应病例稍多的药物,而不需仔细监护效力或毒性。

4、药物浓度在多数时间必须直接与药物作用相关。然而,药物浓度和作用之间的关系不需要十分完善,正象在血压和中风之间的不完善关系一样。可是有些关系是如此不完善,以致无用。浓度和作用之间存在这样关系的一个例子,是那种“打了就跑”(hit and run)的药物,如一些抗癌药浓度能不可逆地改变细胞功能,可能与此类药作用相关的药物仅仅是峰值浓度,其它时间的药物浓度是不相关的。如果细胞恢复时间慢,这些药物可能有蓄积作用,此时药物的作用将取决于所有先前的峰值的浓度,而不仅是当前的峰浓度。这些复杂情况,通常妨碍了药物浓度的预期性应用。因此,只有浓度经证明与当前作用有关而与过去作用相对无关的药物,其血浓度作为一种中间目标才是有用的。而且,此类药物的这种关系持续于治疗期间的大多数时间,以致测定前一个剂量浓度的精确时间并不是决定性的。

5、个体间的差异而不是个体内的差异,必定是大部分药代动力学不稳定性的原因。

6、医生必须懂得如何适当地使用药物浓度来调整给药方案,同时,实验室必须向他及时提供精确而专特的测定。

以上标准是十分严格的,只有少数药物能满足,如许多抗生素、抗癫痫发作药、强心甙、抗心律失常药、茶硷和某些精神活性药、抗炎药和抗癌药。然而这些少数药物又是相当重要的,因为在医院遇到的大部分与剂量相关的药物不良反应是由它们引起的。但是,应该强调的是,靶浓度策略只适用于极少的药物,如果把这种策略不适当地用于不符上述标准的药物,药物浓度不是无用就是危险的。

(三) 药代动力学差异性的来源

如前所述,药代动力学是表明总量效关系一部分的名称,它描述给药方案和药物浓度之间的关系。药效学则描述药物浓度和作用间的关系。药效

学的广泛个体间差异前已评论。由这种差异性引起的困难问题，并未因了解药物浓度而减少。在药代动力学方面，也存在广泛的个体间差异。如果同时存在着个体内的药代动力学差异，药物浓度对此是有帮助的；就是说在一个病人体内日常的差异比病人间的差异要小得多。因此人们有理由希望从测定他的药物浓度来得到个体的动力学，并且能够以此来调整给药方案。这是因为人们可以合理地预测在此个体内以后的药物浓度，将和以前的浓度一样，与剂量有相同的比例。

吸收的份数、清除率和分布容积的差异都对药代动力学的个体差异产生影响。吸收份数虽然受到片剂制造不同的影响，但大多数这种差异能通过可靠制备方法而消除。不易消除的差异来自病人；某些个体与其他人的胃肠功能不同，如胃酸缺乏。象青霉素可被胃酸失活的药物，在这种病人体内会完好地进入肠内，而其它病人就不能。

清除率在不同个体之间有显著差异。遗传对药物代谢能力有影响，如在异菸肼快和慢乙酰化者中那样。一种药也可以诱导另一种药的代谢，苯巴比妥就是一例，它可以诱导许多药物的代谢。清除药物的器官有病，如肝硬化或肾衰，则能引起对各种药物清除能力的较大改变。病人体重不同，消除能力也随之产生相应的差异。

最后，分布容积也是病人体重的一种函数。它随着药物与血浆蛋白的结合程度而变化，并且也被某些病理状态如尿毒症所影响。

然而上面提到的对药代动力学影响的大多数因素，虽然它们在病人体内可能改变，但通常能预期是相对恒定或改变缓慢；肝病或肾衰常进展较慢，其它药是连续使用较长时间；慢性病状如胃酸缺乏是稳定的，遗传学因素从不会改变。所以标准5常能满足，药物浓度在治疗监护中证明是有用的。

（四）药物浓度的应用和滥用

现在专门充分讨论第6点标准，即有关怎样使用药物浓度的知识。在讨论某些易犯的错误前，简单说明怎样使用药物浓度是有帮助的。选择最初剂量后，给药时间要足够长，以便药物浓度能上升到它的稳态值。通常在病人体内至少需要4~5个药物半衰期。虽然可以在达到稳态前更早地取样测定药物浓度，并且某些情况下确实需要这样做，但要阐明这些“早期”药物浓度是困难的。

如在稳态时取样测定药物浓度，用这种浓度来

调整今后的给药方案是简单的。新的给药速率在大多数情况下是容易选择的，只要它与原给药速率的比率同药物靶浓度与测定的药物浓度的比率相同。给药速率可以这样调整：改变药量使其靶浓度对测定浓度的比率成正比，或者以与这个比率成反比的方式调整剂量间隔。前一种调整方法几乎总是满意的。这种成比例的调整是一种按照病人个体中吸收和清除的特殊性进行调整的逻辑方法。这种应用药物浓度调整方案所需时间从不少于约2个药物半衰期。

现在可以提出按这种方法使用药物浓度时易犯的一些错误。应该强调一点，当药物浓度导致我们误解时，很可能是我们对怎样使用药物浓度缺乏足够的知识，而不是它的使用存在任何不合理的内在因素。

在药物浓度使用中，最主要和最明显的易犯错误是由于药物测定或者解释它们的资料不准确有关。典型的药物治疗血浆浓度，通常低于10mg/L而且常常低于100 μ g/L。这样低的浓度几乎任何药物都是难以测定的。因此，实验设备差，缺少精细的质量控制条件或者极少进行药物浓度检测，则不可能很好完成这项工作。显然，我们也可以进行粗略而不精确的测定，但如果在此基础上进行剂量调整，就可能导致极大危害。

即使药物测定是精确的，为了解其意义，必须知道以往给药方案。如果以往给药史不正确，必然导致一个错误的理解，药物浓度也将是不正确的。

除了测定和给药史外，必须注意与最后一个前剂量相关的浓度取样时间。给药后很快取样，药物浓度必然高于在两个剂量中间的或恰在剂量前的药物浓度，这不仅是因为药物在剂量间隔内被消除，而且因为药物常被迅速吸收，达到高的血浓度，然后从血液较慢慢地扩散(分布)而进入组织。在分布完成前所获取的药物浓度是难以说明问题的，而且通常不能用于评价病人对药物的吸收和消除的程度。这是从药物浓度中获取的最紧要资料，如果知道这一点，我们就能预测以后所选用的不同给药方案所产生的药物浓度，因而可以合理地选用有可能产生靶浓度的方案。给药后过早取样的药物浓度对方案调整几乎无用，如果把它们当作象较晚取样的浓度那样来使用，将导致错误。因而，测定浓度的确切时间虽然不是紧要的，但是它不应该在给药后过早地测定。

某些药物所显示的药代动力学的特征，不全是解释药物浓度中混乱来源的普遍原因。如一些药物广泛与血清蛋白通常是白蛋白结合。而药物浓度测定总是测定血液或血浆中总的药量，而不是游离药量。然而通常游离的药物能自由地扩散到作用部位，以致血液或血浆中游离药物浓度与作用相关。而且通常只有游离药物自由扩散到它的消除部位（通常在肝或肾），因此药物消除速率与游离的药物浓度而不是总的药物浓度成正比。在某些代谢状态或当白蛋白浓度低时，某些药物的结合程度可能降低。如这种情况发生，并且剂量继续不变，则这些药物的消除将加快，直到游离浓度下降到以前的值。最后结果是此游离药物浓度将与正常结合时的浓度一样，但总浓度较低。因为游离药物浓度与通常情况一样，所以药物作用也一样。这种药物的一个例子是苯妥因。它的结合率通常约为90%，但在尿毒症患者中，下降到80%或更少。如果医生要测定在标准剂量下尿毒症病人体内苯妥因的血浆浓度，发现浓度是通常“治疗”值（10—20mg/L）的1/3~1/2，并且单纯为此原因就增加苯妥因的剂量，病人就可能引起中毒。显然，原来的剂量是治疗下剂量，但是药物浓度可能已较好地达到治疗的游离浓度。

为了正确运用药物浓度的测定，以上并不是了解药代动力学复杂性的唯一例子。一些药物表现为非线性的动力学，意味着药物浓度的变化不是与相应的剂量变化成比例。如果使用前述成比例的方法调整此类药物，可能得到灾难性后果。何况此类药物达到稳态非常缓慢，以致使人可能误信为浓度不再升高，但事实上它还在升高，当警惕性降低时，在以后的数周中即可达到毒性浓度。

某些药物浓度分析法能同时测定失活的代谢物和活性的母体药物，而有些方法不能测定活性的代谢物。这两种情况模糊了浓度与作用之间的关系。

（五）药物浓度用于治疗监护的经验效果

有关苯妥因和其它一些药物的验证是有用的，但最好的研究例子是地高辛。初期研究指出，用通用的给药方法其毒性发生率接近20%。当部分靶浓度方法被使用时（初剂量尽可能按预期的个体间药代动力学来进行补偿调整，如在肾病时可减少剂量），毒性降低了一半，约为12%。当使用完全靶浓度策略时，即初剂量按照预期个体药代动力学特点调整，随后进行药物浓度的测定（并假定用来保证达到靶浓度），毒性再降低一半约到6%。这些药物作用的经验效果证实其它资料所指出的：如果测定药物浓度而且进行相应的给药方案调整，靶浓度就能合理地、准确地达到。因此，理论和实际结合支持在适当的情况下，用药物浓度值作为治疗靶。当有更灵敏、更精确的药物测定法应用时，当治疗指数较小的药物被用来治疗严重的疑难病症如癌症时，可以预期得到更大的应用，面对这样的情况，我们现正取得这鼓舞人心的进展。

（参考文献11篇，略）

[Kabra et al: Liquid chromatography in clinical Analysis 《临床分析的液相色谱法》，p97~109, The Humana press Inc (英文) 1981]

金翠英节译 李万玄校 张紫洞审

三种氨基甙类抗生素（紫苏霉素、乙基紫苏霉素、双去氧卡那霉素）简评

一、这三种使用较少的药物性质的略述
紫苏霉素是一种由小单孢菌 *Micromonospora inyoensis* 产生的天然氨基甙抗生素，而双去氧卡那霉素和乙基紫苏霉素都是半合成氨基甙类抗生素。双去氧卡那霉素是3', 4'-二去氧卡那霉素 B；乙基紫苏霉素是1-N-乙基紫苏霉素。这两种药物由

于结构的改变，使得它们能够耐受一些使母体化合物失去活性的细菌酶。

二、它们的主要活性是对抗革兰氏阴性菌

三种药物全都显示有广谱的杀菌活性，对革兰氏阴性菌（包括大肠杆菌、肠杆菌、肺炎杆菌、变形杆菌及绿脓杆菌）有效，也