

# I期临床试验

- 目的：研究人对新药的耐受程度，了解新药在人体内的药代动力学过程，为II期临床提供安全有效的给药方案。在健康志愿者身上试验。
- 1. 人体耐受性试验
- 2. 药代动力学试验 在健康志愿者进行药动学参数和生物利用度测定。

# II期临床试验

- 目的：确定药物疗效适应症和副作用，
- 对该药安全有效性作出初步评价。

## 1. II期临床试验应符合‘四性’原则：

- **代表性** 试验抽样应符合总体规律。
- **重复性** 研究结果经得起重复检查。
- **随机性** 分组应符合随机分配原则。
- **合理性** 试验设计要合理。

## 2. 药效评定标准

- 一般采用四级标准：
- 痊愈、
- 显效、
- 好转。
- 无效。
- 以痊愈+显效+好转，合计计算有效率。

## 3. 不良反应评价

**A型：** 由药效引起，或与其它药物相互作用引起得。

**B型：** 特异性反应。

# *III期临床试验*

- II期的延续，扩大的临床试验，完成300病例临床试验。
- **目的：**在较大范围内评价新药的有效性和安全性。

# IV期临床试验

- 即上市后临床试验，又称上市后监测。
- **目的：**进一步考察新药的安全有效性。
- 包括一下内容：
  - 1. 扩大临床试验
  - 2. 特殊对象临床试验
  - 3. 补充临床试验

# 对新药认识的阶段性

- 一般经过4个阶段：怀疑—推崇—低谷—合理应用。

# 第2章 血浆药物浓度及监测的 临床意义

- 血浆药物浓度与药效

# 一、血药浓度与药效相关性

- 药物剂量与药效之间的关系在个体之间差别较大。一些因素影响血药浓度和药效：
- 剂量-----血药浓度-----药效
- 个体差异                               个体内差异
- 剂型及给药途径                       疾病状况
- 疾病情况                               药物相互作用
- 药物相互作用

## 1 地高辛 血药浓度与药效、中毒及心室率

- 地高辛中毒和治疗作用与血药浓度相关。
- 地高辛血药浓度与充血性心力衰竭地疗效相关性较差；而与控制心房颤动地相关性较好。
- 地高辛血药浓度与病人的心室率之间成明显地依从性。

## 2 异烟肼 血药浓度与药效、外周神经病变

- 异烟肼治疗结核时，血药浓度与疗效之间成相关性。
- 外周神经病变的发生率不取决于剂量，而依赖于体内血药浓度的持续时间。

因此，慢乙酰化者发病率高。

- 异烟肼肝炎在快乙酰化者发病率较高。乙酰化状态与有效血药浓度持续时间，与肝毒性有相关性。

## 3 苯妥英 有效血浓度与癫痫发作

## 4 氯霉素 血药浓度与毒性

## 二、血药浓度与药效的无相关性

- 击中就发动药物
- 有些药物的药效一旦产生后，药效的持续与受体周围的药物浓度无关。甚至血浆和组织中药物早已消除，而药效仍持续一段时间。
- 如：单胺氧化酶抑制剂；
- 利血平；
- 抗肿瘤药 等

# 血药浓度监测

# 一、靶效应、靶浓度

- **靶效应——临床药物治疗的终点**
- 药物作用与靶器官后产生的效应。此效应可为治疗的目的或终点，也可以是一个代用的或中间的治疗指标。
- **靶浓度——药物治疗的中间性终点**
- **靶浓度：**与用药目的（治疗终点）有规律性及半定量关系的血药浓度，在无合适治疗终点或靶效应时可作为药效指标。

## 二、靶浓度的测定

- 适用于下列情况：
  1. 找不到一个靶效应作为治疗指标；
  2. 个体之间药动学变异大，而个体内变异小；
  3. 药物的治疗指数很小；
  4. 新药的临床试验

### 三、血药浓度监测的局限性

- 1. 血药浓度监测局限性的原因：
  - (1) 血药浓度监测的是原形物，未包括活性代谢产物；
  - (2) 血液中药物的数量的变化，与受体—药物复合物的数量变化及药物在受体附近和组织中浓度不一致；
  - (3) 所测血浆药物是总浓度，而发挥药效的是游离药物；
  - (4) 受体的密度，其周围的 pH 值及电解质浓度，可明显影响药效；
  - (5) 同一剂量服用后，药效却不同。

- 1. 游离血药浓度的测定
- 测定血浆游离药物，可用下列方法：
- 平衡渗透法
- 超离心法
- 超滤法
- 凝胶滤过法

- 药物与蛋白结合取决于：
  - (1) 药物与蛋白质的亲和力
  - (2) 药物浓度
  - (3) 蛋白质浓度
  - (4) 结合部位上是否有其它物质存在。

- 1. 唾液中药物浓度的测定

- 与血浆血药浓度监测相比，其特点：
  - (1) 取样方便
  - (2) 血浆药物浓度为总浓度，而唾液浓度为游离药物浓度
  - (3) 血浆蛋白结合高的药物，唾液浓度较低。

## 四、血药浓度测定的适应范围

- 1. 为新药建立合理的治疗方案
- 2. 预防性治疗药物的血药浓度监测
- 3. 治疗指数小的药物的血药浓度监测
- 4. 治疗药物的中毒症状与疾病本身所引起  
• 的症状极易混淆
- 5. 药物口服吸收不规则
- 6. 疑有耐药性发生

# 治疗药物监测（TDM）

- 一、TDM的目的和意义
- 给药方案个体化
- 二、在什么情况下，那些药物需要TDM
- 1. 写血药浓度与药效或毒性反应关系密切的药物
- 2. 药物代谢的个体差异大，或程非线性清除的药物
- 3. 在某些病理状态下
- 4. 合并用药时，药物之间的相互作用
- 5. 需要长期服用的药物
- 6. 中毒症状与疾病本身症状不易区分的药物

- 三、**TDM**的方法
- HPLC
- 荧光法
- 放射免疫法
- 荧光偏振免疫法

- **四、TDM的注意事项**

- 1. 测试技术和方法必须具有高灵敏性
- 2. 血药浓度测定，必须正确认识其临床意义和价值
- 3. 必须掌握好采药时间
- 4. 目前测定的多是药物总浓度，测定游离药物浓度意义更大
- 5. 有些药物的代谢产物具有活性
- 6. 药物的旋光性
- 7. 样本必须及时测定。

# 第3章 临床药物动力学基础

- **药物动力学**（又称药物代谢动力学，pharmacokinetics, PK）是应用动力学的原理研究药物及其代谢产物的体内过程，即机体对药物的吸收、分布、代谢和排泄的过程与时间之间的关系。
- **临床药物动力学**（clinical pharmacokinetics,）将药物代谢动力学基本原理和方法应用于人体对药物的吸收和处置的动力学过程。

# 一、药物的体内过程

## 1. 药物的吸收

(absorption of drug)

- 药物吸收方式：
  - 简单被动扩散
  - 易化扩散
  - 主动转运
  - 胞饮 等
- 影响药物吸收的因素：
  - 药物的转运方式
  - 药物的理化性质
  - 给药途径
  - 剂型
  - 吸收部位的血流状况
  - 药物浓度

# 1.1 消化道吸收

## (gastrointestinal absorption)

- 口腔吸收
- 胃肠道吸收
  - 从胃吸收
  - 从小肠吸收
  - 从直肠吸收
- 影响消化道吸收的主要因素：
  - 药物的理化性质
  - 剂型
  - 食物
  - 胃肠道的功能状态
  - 首过效应
  - 药物的相互作用

- 1.2 非消化道吸收 (Non-GI absorption)
- 静脉给药
- 肌肉注射
- 皮下给药
- 肺吸入
- 皮肤给药

## 2. 药物的分布 (distribution)

- a 组织血流量
- b 蛋白结合率:
- c 体内特殊屏障:
  - 血脑屏障
  - 胎盘屏障

### 3. 药物的生物转化 (biotransformation)

- 主要在肝脏，药物通过生物转化可产生一下结果：  
转化成无活性代谢物
- 无活性药物转变为有活性的代谢物
- 将活性药物转化为其它活性物
- 产生有毒物质

### 4. 药物的排泄 (excretion)

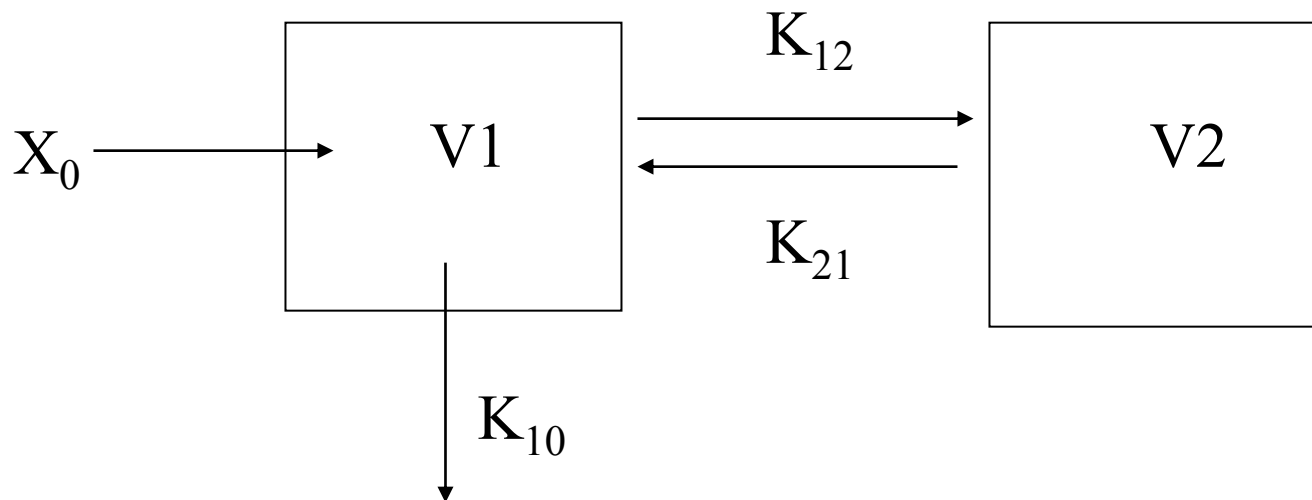
- 肾排泄：药物的肾排泄率 = 滤过率 + 分泌率 - 重吸收率
- 胆汁排泄

## 二、药物动力学基本概念

### 1. 房室模型 (compartment model)

#### 1.1 一室模型 (one-compartment model)

## 1. 2 二室模型 (two-compartment model)



### 2. 动力学过程 (速率过程, rate process)

#### 2.1 一级速率 (first-order rate)

药物在单位时间内以恒定的百分率转运或转化。

$$dc/dt = -Kc$$

积分后得:  $c = c_0 e^{-Kt}$

$c_0$  为初始血浆药物浓度,  $K$  为一级消除速率常数

- 2.2 零级速率 (zero-order rate)
- 药物得消除速率在任何时间都是恒定的，二与体内药物浓度无关。
- 公式：  $dc/dt = -K_0$
- 积分后得：  $c = c_0 - K_0 t$
- $K_0$ 为零级消除速率常数
- 2.3 饱和动力学过程 ( Michaelis-Menten kinetics :
- $$dc/dt = -V_m c / (K_m + c)$$
- $K_m$ 为米氏常数，  $V_m$ 为最大速率
- 当  $K_m \gg c$  时，即在低浓度时，M-M式可简化为：
- $$dc/dt = -V_m c / K_m$$
- 这时的药物浓度下降速率与药物浓度呈正比，相近于一级动力学。
- 当  $c \gg K_m$  时，即在高浓度时，M-M式可简化为：
- $$dc/dt = -V_m$$
- 表示药物浓度下降速率已处于最大速率，为零级过程。 )

# 一房室模型

- 1. 单次静脉注射
- $c=c_0e^{-kt}$
- $\lg c = \lg c_0 -$
- $t_{1/2} = 0.693/k$
- $V = X_0/C_0$
- $CL = KV$

# 二房室模型

- 单次静脉给药
- $c = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$
- $\lg c = \lg B - \beta t / 2.303$
- $L \lg c_r = \lg A - \alpha t / 2.303$
- $t_{1/2\alpha} = 0.693/\alpha$
- $t_{1/2\beta} = 0.693/\beta$

### 三、药物动力学的基本参数及意义

#### 1. 表观分布容积 (Apparent volume of distribution, $V_d$ )

- $V_d = X/C_0$
- $V_d$ 的计算:  $V_d = X_0/c_0$  (V外推)
- $V_\beta = FX_0/\beta \cdot AUC$  (V面积)
- $V_{ss} = V_1 + V_2 + \dots$  (V稳态)
- 在一室模型中,  $V_{\text{外推}} = V_{\text{面积}} = V_{\text{稳态}}$
- 在二室模型中,  $V_{\text{外推}} > V_{\text{面积}} > V_{\text{稳态}}$
- 意义:
  - 在于利用 $V_d$ 可对药物在体内的分布情况作出推断, 反映药物分布的广泛程度或药物与组织成分的结合程度。

- 体重70kg的人，血浆容积约3L，细胞间液约9L，细胞内液约28L，血液以外的水分达37L。
- $V_d$  分布情况
- 3~5L 药物主要分布在循环系统中
- 肝素 0.06 (0.05–0.07L/kg)  
10~20L 分布在细胞外
- 卡那霉素 0.2 (0.14–0.3L/kg)  
~40L 分布细胞外液
- 异烟肼 0.6 (0.4–0.7L/kg)  
100~200L 分布‘深部’组织
- 氯丙嗪 20 (2–20L/kg)
- 2. 清除率 (Clearance, CL)
- 指单位时间内有多少体液或血浆中地药物被完全清除。
- 表达式:  $CL = (dx/dt) / c = KX / c = KV$
- 总清除率  $CL_s = CL_r + CL_h + CL_{other}$
- $CL_r$  肾清除率;  $CL_h$  肝清除率。

- 3. 消除速率常数 (K) 半衰期 ( $t_{1/2}$ )
- K表示单位时间内体内药物消除的速率。
- K值具有可加性。
- $$K_S = K_r + K_h + K_{\text{other}}$$
- $t_{1/2}$ 表示体内血药浓度下降一半所需的时间。
- 二室模型中,  $t_{1/2}$ 分为分布相 $t_{1/2}$  ( $t_{1/2\alpha}$ ) 和消除相 $t_{1/2}$  ( $t_{1/2\beta}$ )
- 一级消除:  $t_{1/2} = 0.693/K$
- 零级消除:  $t_{1/2} = c_0/2K_0$
- K, V和CL的关系:  $CL = KV$ , 将K换成 $t_{1/2}$ , 则:  $t_{1/2} = 0.693V/CL$ .
- 4. 吸收速率常数 ( $K_a$ ) 和吸收分数 (F)
- $K_a$  是反映药物吸收快慢地一个指标。
- F反应药物吸收的程度, 即吸收入体 药物占所给药物的百分比。

## 四、生物利用度与生物等效性 (Bioavailability and bioequivalence)

- 1. 生物利用度：指药物被机体吸收的程度和速度。
  - 绝对生物利用度          以iv给药作对照
  - 相对生物利用度          以标准制剂作对照
- 2. 生物等效性
  - 评价不同厂家，或同一厂家的不同批次的同一药品能否产生相同的生物效应的指标。
  - 可通过生物利用来评价生物等效性。
  -

# 其它药代动力学参数计算

## 一房室模型

### 1. iv 持续给药

$$c = \frac{K_0}{KV} (1 - e^{-kt})$$

$$c_{ss} = \frac{K_0}{KV}$$

$$K_0 = c_{ss} KV = c_{ss} CL$$

负荷剂量:

$$L = c_{ss} V = \frac{K_0}{K}$$

## 2.口服给药

$$C = \frac{FX_0K_a}{V(K_a - K)}(e^{-Kt} - e^{-K_at})$$

$$t_{\max} = \frac{2.303}{K_a - K} \lg \frac{K_a}{K}$$

$$C_{\max} = \frac{FK_0}{V} e^{-Kt_{\max}}$$

# 多剂量给药

## 1. iv多剂量给药

$$c_n = \frac{X_0}{V} e^{-K\tau} \left( \frac{1 - e^{-nK\tau}}{1 - e^{-K\tau}} \right) \quad 0 \leq t \leq \tau$$

达稳态时

$$c_{ss} = \frac{X_0 e^{-Kt}}{V(1 - e^{-K\tau})}$$

$$c_{ss(\max)} = \frac{X_0}{V(1 - e^{-K\tau})}$$

$$c_{ss(\min)} = \frac{X_0 e^{-K\tau}}{V(1 - e^{-K\tau})}$$

平均稳态血药浓度

$$\bar{c}_{ss} = \frac{X_0}{VK\tau}$$

负荷剂量

$$L = \frac{X_0}{1 - e^{-K\tau}}$$

累积因子

$$R = \frac{c_{ss}}{c_1} = \frac{1}{1 - e^{-K\tau}}$$

## 2. 口服多次给药

$$c_n = \frac{FKaX_0}{V(Ka-K)} \left[ \left( \frac{1-e^{nK\tau}}{1-e^{-K\tau}} \right) e^{-Kt} - \left( \frac{1-e^{nK\alpha\tau}}{1-e^{-K\alpha\tau}} \right) e^{-K\alpha t} \right]$$

稳态时

$$c_{ss} = \frac{FKaX_0}{V(Ka-K)} \left( \frac{e^{-Kt}}{1-e^{-K\tau}} - \frac{e^{-K\alpha t}}{1-e^{-K\alpha\tau}} \right)$$

平均稳态血药浓度

$$c_{ss} = \frac{FX_0}{VK\tau}$$

## 第4章 药物处置及转化 (Disposition and biotransformation of drugs )

- 一、体内药物二相代谢 (two phases metabolism )
- 药物的生物转化分两个时期：
 

|       |         |
|-------|---------|
| 第一相   | 第二相     |
| 药物    | 结合的代谢产物 |
| 酶     | 酶       |
| (脂溶性) | (水溶性)   |
- 一般情况下生物转化使药物降低生物活性
- 有些生物转化的产物仍具有活性，或增加：如
 

|       |        |
|-------|--------|
| 去氧苯比妥 | 苯巴比妥   |
| 可待因   | 吗啡     |
| 心得安   | 4-羟心得安 |
- 无活性药物，生物转化后，生成有活性的产物
 

|     |      |
|-----|------|
| CTX | 醛磷酰胺 |
|-----|------|

- 一般情况下生物转化使药物降低生物活性
- 有些生物转化的产物仍具有活性，或增加：如
- 去氧苯比妥 ———— 苯巴比妥
- 可待因 ———— 吗啡
- 心得安 ———— 4-羟心得安
- 无活性药物，生物转化后，生成有活性的产物
- CTX ———— 醛磷酰胺

# 1. 药物代谢第一相（氧化反应） phase I metabolism

- 1.1 微粒体中的药物代谢 (CYP mediated biotransformation )
- **氧化反应：**细胞色素p-450的氧化作用。在肝细胞中的内质网上，是一组混合功能氧化酶。包括p-448

- 芳香族的羟化通过形成1—2环氧化合物的中间体，它与组织蛋白形成共价键化合物，此共价键化合物具有下列作用：
  - (1) 起到抗原作用，使机体产生对抗药物的抗体，这使得机体对药物产生高度敏感反应。
  - (2) 与肝细胞的组分相结合，导致干细胞损害，甚至死亡。
  - (3) 与核酸发生反应，改变DNA的核苷酸，形成之突变性。
- 还原反应： 氯霉素在肝内由硝基还原酶还原。
- 水解反应： 哌替啶被酯酶所酯解。
- 1.2 非微粒体药物代谢 (Non- CYP biotransformation )
  - 在胞浆或线粒体中
    - 氧化反应： 乙醇脱氢酶
    - 单胺氧化酶
    - 还原反应和酯解作用

## 2. 药物代谢第二相（结合反应）(Phase II metabolism: conjugation)

- 2.1 葡萄糖醛酸化反应
- 2.2 甘氨酸、谷氨酸与药物结合反应
  - 甘氨酸与烟酸、水杨酸、苯甲酸
  - 谷氨酸与对氨基水杨酸
- 2.3 乙酰化反应
- 2.4 甲基化反应
  - 去甲肾上腺素在儿茶酚胺甲基转移酶作用下，甲基化为甲肾上腺素。
- 2.5 硫酸盐形成反应
  - 双氢雌酮、雌酮

## 二、肝脏对药物的清除 (drug clearance from the liver )

- 肝脏对药物的萃取率 (E) :

- 

- $$E = \frac{C_a - C_v}{C_a}$$

流入肝脏的血液中的药物浓度 (门脉,  $C_a$ ) ;流出的药物浓度 (肝静脉,  $C_v$ )

- $$CL_H = Q_L \cdot E$$

- $$CL_H = Q_L \cdot \left( \frac{F_u \cdot CL_{int}}{Q + F_u \cdot CL_{int}} \right) \quad CL_{int} : \text{肝内在清除率};$$

- $F_u$  是血中游离药物的百分比。

# 1. 高萃取率的药物（肝血流量限制性的药物）

(a high-extraction-ratio drug)

- 这类药物的萃取率 $E > 0.7$ 。

- $CL_{int} \gg Q_L$

- 上面公式可简化为：

- $CL_H = Q_L$

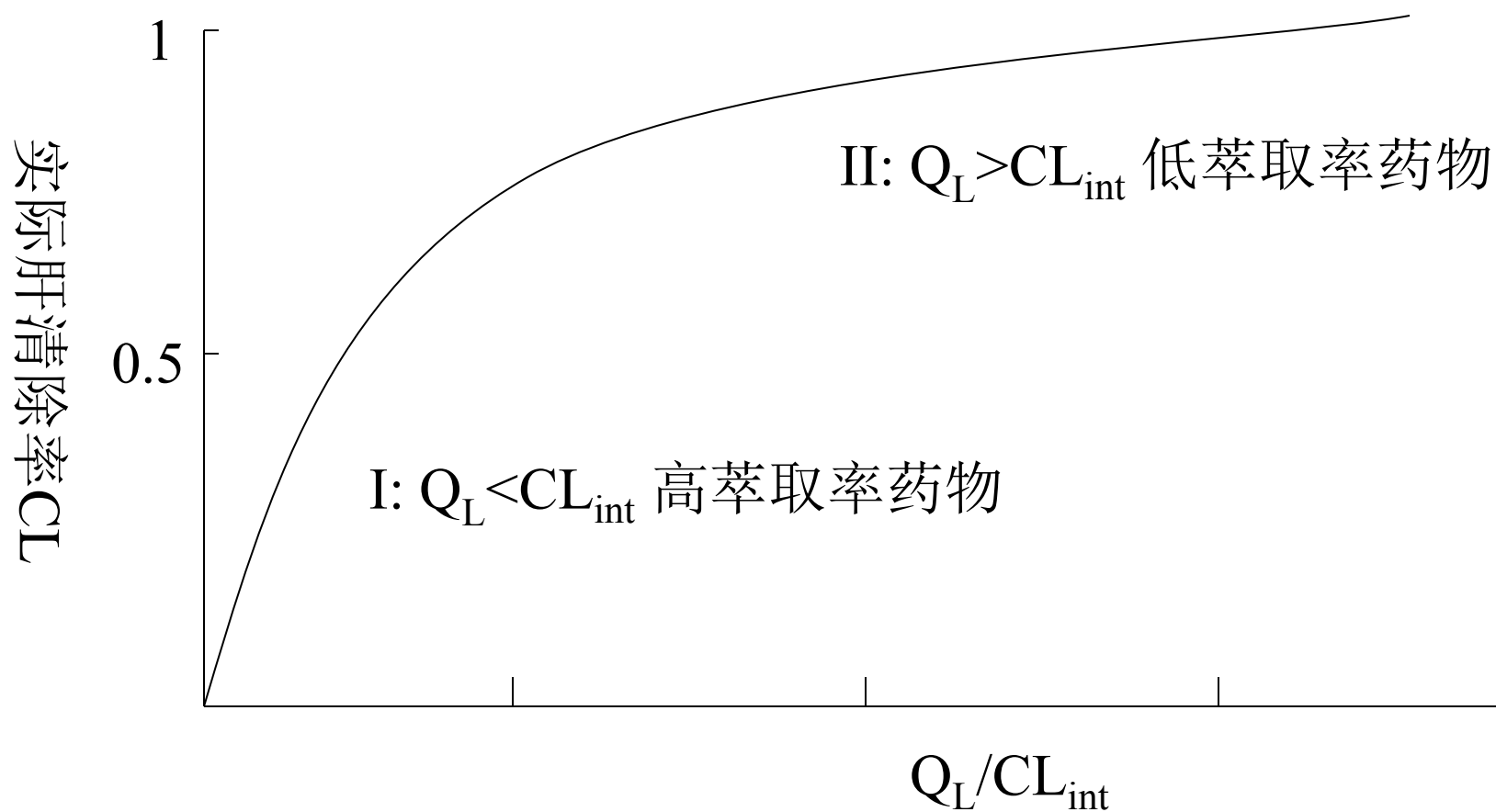
- 萃取的药物主要是：
- 非结合型
- 红细胞中的药物
- 结合型的药物
- 此类药物，肝清除药物的能力取决于经如肝脏的药物总量。
- 药物：心得安、利多卡因、丙米秦、阿司匹林等

- 对高萃取率药物的影响：
- 血浆蛋白结合率增加， $t_{1/2}$ 缩短；
- 血浆蛋白结合率减少， $t_{1/2}$ 延长。
- 当血浆蛋白结合率↓ 非结合型药物↑  $\longrightarrow$   $V_d$ ↑
- 由于  $t_{1/2} = 0.7V_d/CL$
- $V_d$  上升使 $t_{1/2}$ 延长。

## 2. 低萃取率的药物（肝酶限制性药物） (a poor-extraction-ratio drug)

- 肝脏对药物萃取率相当低， $E \ll 0.3$
- $Q_L \gg CL_{int}$
- 上面公式简化为：
- $CL_H = f_u \cdot CL_{int}$
- 血浆中被萃取的药物仅限于非结合型。华法林、保泰松、苯妥英等
- 药物的代谢取决于肝酶附近的药物浓度，即游离药物的浓度。
- 根据血浆蛋白结合率对药物的影响，低萃取率药物可分为两类：
- 1. 肝酶限制性，血浆蛋白结合敏感的药物
  - 此类药物血浆蛋白结合率高，改变血浆蛋白结合率后，可明显影响药物的消除。  
 $CL_H = f_u \cdot CL_{int}$  适合此类药物。苯妥英、甲磺丁尿
- 2. 肝酶限制性，血浆蛋白结合不敏感的药物
  - 药物与血浆蛋白结合率低，血浆蛋白结合率的改变，并不明显影响药物的消除。茶碱、氯霉素

# 肝血流量与药物实际清除率之间的理论关系



# 三、首过效应

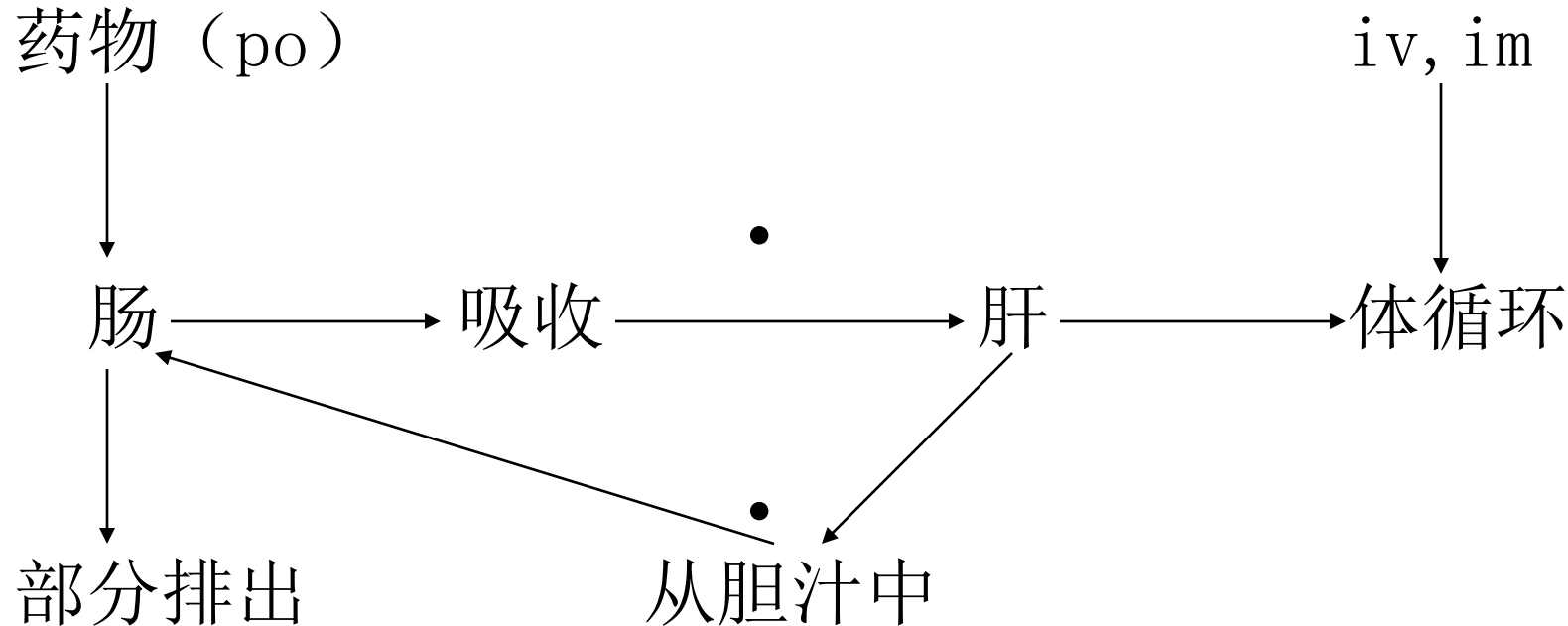
## (First-pass metabolism)

- 1. 肝首过效应
- 药物—肠道吸收—肝门静脉—肝血窦—肝静脉—体循环
- 首过效应取决于肝对药物的清除率。
- 取决于 $Q_L/CL_{int}$ 的比值。
- 当 $Q_L > CL_{int}$ ，在曲线II部分的末端，肝实际清除率
- $CL_H = CL_{int}$
- 当 $Q_L < CL_{int}$ ，在曲线I部分，肝血流量明显改变实际清除率。
- 2. 肠粘膜首过效应
- 药物吸收在进入门脉之前，已被部分消除。异丙肾上腺素、多巴胺、氯丙嗪
- 3. 肺首过效应
- 支气管粘膜内有高浓度的儿茶酚胺—O-甲基转移酶，吸入异丙肾上腺素时，药物在进入肺之前，被甲基化。

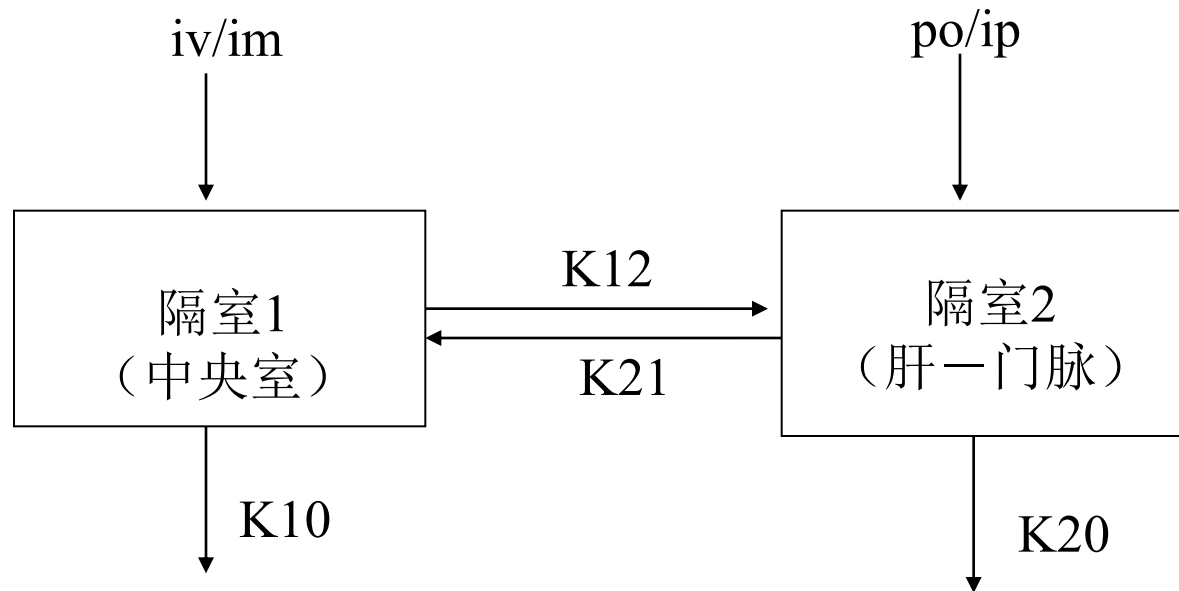
## 四、环形过程 (cycle process)

- 1. 唾液分泌药物
- 2. 胃液分泌
- 3. 肠循环环

- 药物 (po)



# 首过效应的药动学模型



$K_{21} \gg K_{20}$ , 药物几乎全部进入血循环, 无首过效应;

$K_{20} \gg K_{21}$ , 药物几乎全部由肝内萃取而消除, 生物利用度为0;

$K_{21} \approx K_{20}$ , 药物生物利用度在100%与0之间。

## 五、药酶诱导 (Enzyme induction)

- 药酶诱导剂类      诱导      p-450细胞色素酶系
- 巴比妥类  p-450b (p450IIA)
- 多环类  p-448 (p450I)
- 甾体类  p-450p

# 药酶诱导效应的意义：

- 1. 加速药物代谢，降低药效
- 巴比妥类 苯巴比妥、华发令、双香豆素等
- 2. 使某些药物转化为毒性产物
- a: 芳香羟化酶的诱导（AHH）
- 一些物质在AHH作用下，转为具有致癌性。
- b: 形成不稳定的环氧化物，增加毒性
- 苯巴比妥——增强氟烷、扑热息痛的肝毒性
- 3. 疾病治疗
- 黄胆病人
- 新生儿高胆红素血症
- 氯霉素引起的灰婴综合症

## 六、药酶抑制 (Enzyme inhibition )

- 对酶的抑制可分为：
  1. 竞争性抑制：如 双香豆素与苯妥英，可竞争，使血药浓度升高。
  2. 非竞争抑制：如 氯霉素对微粒体酶非竞争抑制，
    - 它抑制苯妥英、甲磺丁尿、氯磺丙脲等。
    - 不提高本身的药物浓度。
    -