

· 医院药学 ·

临床个体化给药方案计算详析

中国药科大学(南京) 邱怡虹 王广基 屠锡德

对一些强效和毒性大的药物,必须进行个体血药浓度监测,应用药物动力学原理确定个体化给药方案,此即所谓治疗药物监护(Therapeutic Drug Monitoring, TDM)。

本文拟对临床常需进行TDM的三个典型药物:地高辛、茶碱和庆大霉素的个体化给药方案计算实例进行详细剖析,为医务工作者正确掌握并应用该方法提供方便。

一、有关概念

为计算方便起见,本文采用单室模型静脉注射的处理方法进行给药方案的设计。口服给药时,用F(吸收分数)作为有效剂量校正因子。

1. 静脉注射(图1): 负荷剂量 D_L 、初始血药浓度 C_0 及 t_1 时刻的血药浓度 C_1 可按下式计算:

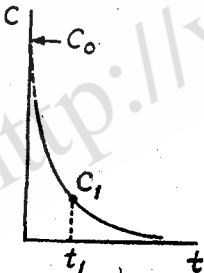


图1 静注后,血药浓度对时间图。

$$D_L = \frac{C_0 \cdot V}{S \cdot F} \quad (1)$$

$$C_0 = \frac{S \cdot F \cdot D_L}{V} \quad (2)$$

$$C_1 = \frac{S \cdot F \cdot D_L}{V} e^{-Kt_1} \quad (3)$$

其中, S是化学有效型的比例; F是吸收分数; K是消除速度常数; V是表观分布容积。

2. 静脉输注(图2): 稳态血药浓度 C_{ss} 及 C_2 可由下式求算:

$$C_{ss} = \frac{S \cdot F \cdot (D/T)}{Cl} \quad (4)$$

$$C_2 = \frac{S \cdot F \cdot (D/T)}{Cl} e^{-Kt_2} \quad (5)$$

其中, D: 输注剂量; T: 输注持续时间; D/T: 输注速度; Cl: 清除率。在 $T = 4 \times t_{1/2}$ 时, 可认为血药浓度已达稳态。

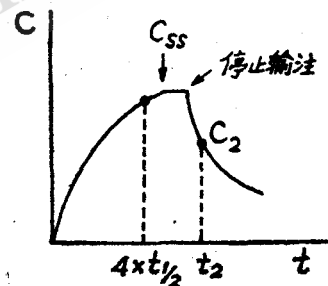


图2 静滴达稳态浓度后, 血药浓度对时间图。

由(4)式可得:

$$D/T = \frac{C_{ss} \cdot Cl}{S \cdot F} \quad (6)$$

可见, C_{ss} 恒定后, 输注速度只取决于Cl。

倘若静脉输注未达到稳态血药浓度即停止给药, 则 C_1 和 C_2 的计算式如下(图3)

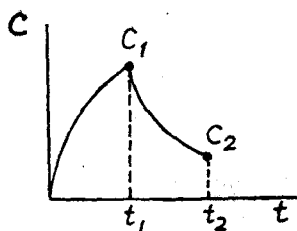


图3 静滴未达稳态浓度的血药浓度对时间图。

$$C_1 = \frac{S \cdot F(D/T)}{Cl} (1 - e^{-Kt_1}) \quad (7)$$

$$C_2 = \frac{S \cdot F(D/T)}{Cl} (1 - e^{-Kt_1}) (e^{-Kt_2}) \quad (8)$$

为了迅速获得稳态血药浓度，在静脉输注的同时可以静注一剂负荷剂量(图4)。则有：

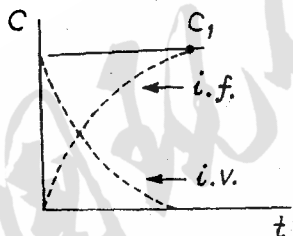


图4 静滴加静注的血药浓度对时间图。

$$C_1 = \frac{S \cdot F \cdot D_L}{V} e^{-Kt_1} + \frac{S \cdot F(D/\tau)}{Cl} (1 - e^{-Kt_1}) \quad (9)$$

3. 多剂量静脉注射(图5)：血药浓度达到稳态后，其最大值 C_{max}^{ss} 、最小值 C_{min}^{ss} 及平均稳态值 $\bar{C}_{ss}$ 的计算公式如下：

$$C_{max}^{ss} = \left(\frac{S \cdot F \cdot D}{V} \right) \left(\frac{1}{1 - e^{-K\tau}} \right) \quad (10)$$

$$C_{min}^{ss} = \left(\frac{S \cdot F \cdot D}{V} e^{-K\tau} \right) \left(\frac{1}{1 - e^{-K\tau}} \right) \quad (11)$$

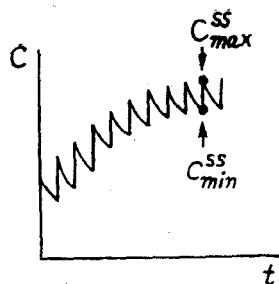


图5 多剂量静注的血药浓度对时间图。

$$\bar{C}_{ss} = \frac{S \cdot F(D/\tau)}{Cl} \quad (12)$$

其中 $\left(\frac{S \cdot F \cdot D}{V} \right)$ 是用该 D 单剂量静注时的最高血药浓度； $\left(\frac{1}{1 - e^{-K\tau}} \right)$ 称为蓄积因子； τ 为给药间隔时间。

对于大多数线性系统而言，清除率为一恒定值 ($Cl = KV$)，不受剂量的影响。因而 $\bar{C}_{ss}$ 与 D 成正比 [见(12)式]。然而对于代谢为饱和过程的药物(如苯妥英)，Cl 取决于血药浓度，亦即 Cl 与剂量大小有关 ($Cl = \frac{V_m}{K_m + C}$ ， K_m 、 V_m 是 Michaelis-Menten 动力学方程的常数)。

$$D/\tau = \frac{\bar{C}_{ss} V_m}{S \cdot F(K_m + \bar{C}_{ss})} \quad (15)$$

由(12)式可得：

$$\bar{C}_{ss} = \frac{S \cdot F(D/\tau)(K_m + \bar{C}_{ss})}{V_m} \quad (16)$$

$$= \frac{K_m \cdot S \cdot F(D/\tau)}{V_m - S \cdot F(D/\tau)} \quad (17)$$

此时， $\bar{C}_{ss}$ 与剂量并不成简单的线性关系，而是随着剂量的增大， $\bar{C}_{ss}$ 以更大的幅度升高。因而，对于非线性系统的药物，临床给药后应密切注意血药浓度的变化。

二、计算实例

(一) 地高辛(Digoxin)

1. 药动学模型及有关参数：

地高辛属双室模型药物, 50 μ g 静注给药后, 测得不同时间中室和外室药物浓度如下:

中室浓度 (μ g/l)	t	外室浓度 (μ g/l)
5.5	35min($1 \times t_{1/2\alpha}$)	0.5
3.25	76min($2 \times t_{1/2\alpha}$)	0.75
2.125	105min($3 \times t_{1/2\alpha}$)	0.87
1.0	3—4h($7 \times t_{1/2\alpha}$)	1.0
分布相完成, 进入 β 相		

由上表可见, 对于作用部位在外室的药物, 根据中室浓度无法判断作用部位的浓度有否达到治疗范围。一般应在 $t = 4 \times t_{1/2\alpha}$ 之后进行测定, 才能作出正确的判断。地高辛的主要药动学参数如下:

(1) $S = 1$; (2) F (片剂) = 0.62;

(3) $V_{ss} = 7.31/\text{kg}$;

(4) $Cl = 57\text{ml}/\text{min} + 1.20Cl_{cr}$ 。

男性:

$$Cl_{cr}(70\text{kg以下}) = \frac{98 - 0.8(\text{年龄} - 20)}{S_{cr}}$$

女性: $Cl_{cr} = Cl_{cr}(\text{男性}) \times 90\%$

其中 Cl_{cr} 为肌酐清除率 (ml/min), S_{cr} 为血清肌酐浓度 ($\text{mg}/100\text{ml}$)。

(5) $t_{1/2\beta} = 2\text{天}$; $t_{1/2\alpha} = 35\text{min}$ 。

2. 治疗浓度范围:

地高辛的血药浓度和临床药效受各种因素的影响, 如肾功能、年龄、电介质平衡, 甲状腺机能, 其它药物、心脏病类型及其严重程度等。满足大部分患者治疗效果的血药浓度范围为 0.8—2.0 ng/ml , 血清浓度超过 2 ng/ml 常出现中毒症状。

3. 计算:

(1) 70 kg 患者, 服用地高辛片剂, 欲获得 1.5 μ g/l 的血药浓度, 问首剂量应为多少?

$$\text{解: } D_L = \frac{Cov}{SF} = \frac{1.5(7.3 \times 70)}{1 \times 0.62}$$

$$= 1236\mu\text{g} = 1.236\text{mg}$$

临床上为安全起见, 可试探性给药, 即

每隔 6 小时给予 D_L 的 1/4, 同时进行监护。

(2) 若该患者是年龄为 50 岁的男性,

$Srcr = 1.0$ 试确定维持剂量。

$$\text{解: } Cl_{cr} = \frac{98 - 0.8(50 - 20)}{1.0}$$

$$= 74(\text{ml}/\text{min})$$

$$Cl = 57 + 1.02 \times 74$$

$$= 132.5(\text{ml}/\text{min})$$

$$\text{则 } D/\tau = \frac{C_{ss} \cdot Cl}{S \cdot F} = \frac{1.5 \times 8}{1 \times 0.62}$$

$$= 19.4(\mu\text{g}/\text{h})$$

即维持剂量为 0.12 $\text{mg}/6\text{h}$ 。

(3) 正常情况下, 以 0.125 mg 的片剂口服给药, 若病人口服有困难, 需改为静注给药, 向静注的剂量等于多少?

$$\begin{aligned} \text{解: } D_{i.v.} &= 0.125 \times S \times F \\ &= 0.125 \times 1 \times 0.62 \\ &= 0.08(\text{mg}/\text{天}) \end{aligned}$$

(二) 茶碱(Theophylline)

1. 药动学模型及有关参数

茶碱为双室模型药物, 但临床上常用单隔室模型近似处理, 其参数如下:

(1) $F = 1$; (2) $V = 0.48\text{l}/\text{kg}$; (3) $Cl^* = 0.04\text{l}/\text{h} \cdot \text{kg}$; (4) $t_{1/2} = 8.3\text{h}$; (5) S (氨茶碱) = 0.8

应注意, Cl 值需根据病人的不同情况乘以如下校正因子。若某患者兼有下述症状, 应连乘相应的校正因子。

(a) 吸烟: 1.6 (b) 心衰: 0.4 (c) 急性肺气肿: 0.5 (d) 肝硬化: 0.5 (e) 肥胖: $1.0 \times \text{IBW}$ (理想体重)

2. 治疗浓度范围:

血浆茶碱的治疗浓度为 5—20 μ g/ml, 超过 20 μ g/ml 时, 出现恶心, 头痛和腹泻, 血浓更高时出现呕吐、胃肠道出血和心律失常等症。一般浓度超过 25 μ g/ml 时, 75% 以上患者主诉有中毒症状。

3. 计算

(1) 体重为80kg的50岁男性患者, 给予氨茶碱后预期达到理想血药浓度 $15\mu\text{g/ml}$, 问 D_L 等于多少?

解: $V = 80 \times 0.48 = 38(\text{L})$

$$D_L = \frac{C_0 \cdot V}{S \cdot F} = \frac{15 \times 38}{0.8 \times 1} = 713(\text{mg})$$

(2) 若该病人属于肥胖型, 其 $IBW = 60\text{kg}$, 问 D_L 为何?

解: 因为 D_L 只取决于 V , 所以 D_L 不变。

(3) 获得有效血药浓度后, 维持剂量应为多少?

$$\begin{aligned} \text{解: } D/\tau &= \frac{\bar{C}_{ss} \cdot Cl}{S \cdot F} = \frac{15 \times 2.4}{0.8 \times 1} \\ &= 45(\text{mg/h}) \end{aligned}$$

其中 $Cl = 0.04 \times 60 = 2.4(\text{l/h})$

临床上维持剂量可按每12小时500mg给药。

(4) 对于吸烟患者, D/τ 等于多少?

解: $Cl = 0.04 \times 60 \times 1.6 = 3.8(\text{l/h})$

$$D/T = \frac{15 \times 3.8}{0.8 \times 1} = 72(\text{mg/h})$$

(三) 庆大霉素(Gentamycin)

1. 药动学模型及有关参数:

庆大霉素属双室模型药物, 其作用部位在中室, 为防止血药浓度骤然发生较大变化, 不宜静注给药。口服给药生物利用度很低, 因此临床上采用静脉滴注缓慢给药。其药动学参数如下:

(1) $V = 0.25 \text{ l/kg}$; (2) $t_{1/2\beta} = 2-5 \text{ h}$;

(3) $Cl = \begin{cases} Cl_{cr} & (\text{正常肾}) \\ 2.5\text{ml/min} = 0.15\text{l/h} & (\text{无尿症}) \end{cases}$

2. 治疗浓度范围:

一般认为治疗浓度是 $4-8\mu\text{g/ml}$, 血浆峰浓度超过 $12-15\mu\text{g/ml}$ 以及谷浓度持续高于 $2\mu\text{g/ml}$ 都与毒性发生率的升高有关。此外, 庆大霉素治疗量产生的血药浓度个体差异大, 血药水平与剂量和给药方案有相关性。为掌握合适的血浆峰浓度和谷浓度, 避免毒副反应, 必须对庆大霉素进行血药浓度

监测。

3. 计算:

(1) 体重为70kg的30岁女性患者, $S_{cr} = 0.8$, 静滴给药 100mg , 在1h内以恒定速度输完, 问 C_{max} 等于多少?

$$\text{解: } Cl = Cl_{cr} = \frac{98 - 0.8(30 - 20)}{0.8} \times 0.9$$

$$= 101.25(\text{ml/min})$$

$$V = 0.25 \times 70 = 17.5(\text{L})$$

$$K = \frac{Cl}{V} = \frac{101.25}{17500}$$

$$= 0.00579(\text{min}^{-1})$$

$$= 0.3474(\text{h}^{-1})$$

$$\text{则 } C_1(\text{即 } C_{max}) = \frac{S \cdot F(D/\tau)}{Cl} (1 - e^{-Kt})$$

$$= \frac{1 \times 1 \times 100(1 - e^{-0.3474 \times 1})}{60 \times 101.25}$$

$$= 0.004831(\text{mg/ml})$$

$$= 4.831(\text{mg/l})$$

(2) 每8小时一次间隔性静滴给药, 问血药浓度达到稳态后, 最大和最小稳态血药浓度各等于多少?

解: C_{max}^{ss} = 单剂量静滴时最高血药浓度 $\times$ 蓄积因数

$$= 4.831 \times \frac{1}{1 - e^{-Kt}}$$

$$= 5.15(\text{mg/l})$$

$$C_{min}^{ss} = C_{min}^{ss} \times e^{-K(t_1 - t_2)}$$

$$= 5.15 \times 0.0879$$

$$= 0.452(\text{mg/l})$$

参 考 文 献

- [1] Notari R. E.: Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics (an Introduction) 3ed, Marcel Dekker Inc., New York and Basel, 1980
- [2] 日本富山药科大学小泉保教授学术报告, 1983年11月
- [3] Weintraub M: Clin Pharmacokinet 2:205

1977

- [4] Perrier D, Mayersohn M, Marcus FI: Clin Pharmacokinet 2:292, 1977
- [5] Jenne JW, Wyze E, Rood FS, Macdonald FM: Clin Pharmacol Ther 13:357, 1972
- [6] Koup JR, Schentag JJ, Vance JW, et al: Am J Hosp Pharm 33:949, 1976
- [7] Tjerstrom O, Banck G, Belfrage S: Acta

Pathol Microbiol Scand (B) 81 241:73, 1973

- [8] Alfthan O, Renkonen OV, Sivonen A: Acta Pathol Microbiol (B) 241:92, 1973
- [9] Ludden TM, Allen JP, Valutsky WA, et al: Clin Pharmacol Ther 21:287, 1977
- [10] Mullen PW: Optimal phenytoin therapy: Clin Pharmacol Ther 23:228, 1978