

## 第一章

## 藥理學的一般原理



## 重點整理

## 壹、藥理學的定義與範圍

藥理學(pharmacology)研究藥物和生命體（人體、病原體）交互作用的科學，可分為：藥物藥效學(pharmacodynamics)研究藥物對生命體的「藥效及作用機轉」；藥物動力學(pharmacokinetics)研究藥物在人體的「吸收、分佈、代謝、排泄」的一連串過程（圖 1-1）。

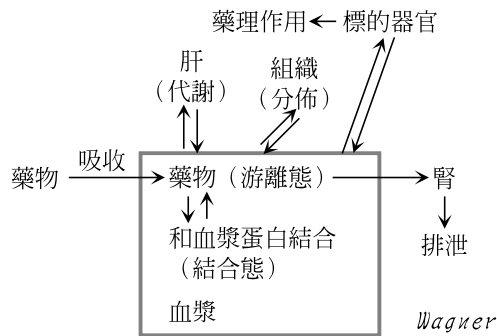


圖 1-1 藥物動力學

## 一、藥物動力學

## 藥物的吸收

**吸收(absorption)**為藥物→全身血流的過程，可受藥物劑型、途徑等因素影響，介紹如下：

(一)藥物投予的途徑與劑型：影響吸收的速率與效率。

1. 經腸道投予的途徑：口服(PO)（錠劑）、舌下含片、直腸投藥（栓劑），藥物在胃腸道的傳送以脂溶性藥物較易吸收。

## 2 護理考試叢書(九)藥理學

2. 非經腸道投予的途徑：靜脈注射(IV)、肌肉注射(IM)、皮下注射(SC) (針劑)、吸入、局部投予(局部塗抹、膏劑)、經皮吸收(貼片)。靜脈注射給藥吸收快但比較危險；油性製劑不宜靜脈注射，因易引起血管阻塞，故多以肌肉注射給油性賦型劑。
3. 藥物投予劑量大小之比較為，PO : SC : IM : IV : 直腸投藥 = 1 : 1/2 : 1/3 : 1/4 : 2。

(二)藥物帶電及不帶電型式於血液中的相對濃度影響：不帶電(非離子型態)的藥物比較容易通透細胞膜，常見通過細胞膜的方法如下：

1. 被動擴散(passive diffusion)：透過細胞膜兩側藥物濃度差異，將藥物由高濃度傳送到低濃度區域的擴散方式；此為最常見之傳送方式。
2. 主動運輸(active transport)：藉由特殊的攜帶蛋白分子並消耗能量(ATP 水解)以運送藥物，此方式違反藥物濃度的梯度原則(將藥物由低濃度往高濃度區域運送)。

(三) pH 值對藥物吸收的影響：依 Henderson-Hasselbalch 平衡方程式：

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{解離}]}{[\text{非解離}]} \quad (\text{在酸性藥物中})$$

1. pH 為吸收部位的酸鹼度，pKa 為藥物的酸鹼度。
  2. 酸性藥物在酸性環境中易吸收；鹼性藥物在鹼性環境中易吸收。
    - (1) 弱酸性藥物(HA)：此類藥物在酸性的環境下較易呈現不帶電的型式；如巴比妥鹽類(barbiturates；安眠藥，過量會致死)，中毒時須鹼化( $\text{NaHCO}_3$ )尿液以解毒。
    - (2) 弱鹼性藥物( $\text{BH}^+$ )：此類藥物在鹼性的環境下較易呈現不帶電的型式；如安非他命(amphetamine，中樞神經興奮劑)，中毒時須酸化(如  $\text{NH}_4\text{Cl}$  或 vitamin C) 尿液以解毒。
- (四)影響藥物吸收的生理因素包括：吸收部位的血流量、可吸收的總表面積、以及在吸收表面停留的時間。

(五)生體可用率(bioavailability ; BA)：藥物經由靜脈注射以外的其他途徑投藥時，相對於靜脈注射時的藥物吸收量，即：

$$\text{生體可用率} = \text{投藥血漿濃度} / \text{靜脈投藥血漿濃度} \times 100\%$$

1. 靜脈注射的投藥，因藥物直接以原型進入血液中，故其生體可用率為 **100%**；其餘給藥方式，因吸收或代謝的影響，可藉由公式算出生體可用率。
2. 生體可用率愈高，表示藥物以原型吸收的比率愈高、藥物吸收愈完全；表示有愈多藥物以原型進入體內產生藥效。
3. 影響生體可用率的因素：
  - (1)肝臟的首渡效應(first-pass hepatic metabolism)：藥物在肝臟中被快速代謝，造成進入全身的藥物濃度大為減少。口服給藥後，藥物經由血循至肝門循環，進入肝臟後易導致首渡代謝效應，故首渡效應大者，不可口服給藥。
  - (2)藥物的溶解度、化學不安定性與配方的特性。
  - (3)生體相等性(bioequivalence ; BE)：相同生體可用率的藥物。
  - (4)療效相等性(therapeutic equivalence)：血漿最大藥物濃度；指二種藥物達最大濃度所需的時間及安全性相當。

#### 藥物的分佈

分佈(distribution)為血液中的藥物經血流分佈至組織間質（細胞外液）或細胞內，下列為影響藥物分佈的因素：

- (一)血流：血流分佈、血流速率。
- (二)微血管的通透性：
  1. 微血管構造對其通透性之影響：一般微血管結構於發炎情形下，通透性會增加；大腦微血管結構又稱**血腦障壁(blood brain barrier ; BBB)**，脂溶性的藥物較易通透。

#### 4 護理考試叢書(九)藥理學

2. 藥物結構對微血管通透性之影響：親水性藥物多經由細胞間隙或接受體進入；疏水性藥物則可經由細胞膜通透。

(三)藥物與蛋白的結合：藥物與白蛋白結合可延長藥物在血管中停留的時間，一般而言，酸性藥物與鹼性白蛋白結合；而鹼性藥物與 $\alpha$ -酸性糖蛋白結合。陰離子藥物（弱酸性藥物）、疏水性藥物與白蛋白的親合力較高，通常分為以下二類：

1. 第一類藥物：結合部位大於藥物的量，藥物結合比率高。
2. 第二類藥物：藥物的量遠大於結合容量，游離藥物多。

結合競爭與藥物取代：服用第一類藥物，因藥物結合比率高所以無法發揮藥理作用，若再服用第二類藥物，會將第一類藥物取代出來，使第一類藥物的藥理作用發揮；當兩類藥物合用易導致藥物的交互作用。

(四)分佈體積：假想的藥物分佈體積，有助於了解藥物在體內的分佈情形。

1. 體內的含水組成：血漿(4%)、細胞外液(20%)、全身水分(60%)。
2. 藥物的分佈體積(apparent volume of distribution； $V_d$ )：可能與分佈體積相似，假設藥物在單一腔室（血漿內）的分佈情形；而實際上藥物的分佈經常是分佈在多個腔室。

(1)注射標準劑量的藥物，假設藥物不被代謝、排泄：

$$\text{藥物血漿濃度} = \text{體內藥物總量} / \text{分佈體積}$$

即

$$C = D / V_d$$

(2)注射標準劑量的藥物，藥物已代謝、排泄：測得藥物血中濃度  $C$ ，經外插法測得藥物初始濃度  $C_0$ ，則：

$$C_0 = \text{總注射藥量} / V_d$$

3. 分佈體積是無法準確描述其大小，只是反應出各腔室體積的比值；若分佈體積很大者表示其半衰期長、作用時間長。
4. 重分佈：藥物吸收後，有些會先分佈至體內的某些組織，然後再慢慢釋出分佈至其他組織，此過程稱為「重分佈」，這種現象較易出現於高脂溶性藥物，藥物釋出後容易積聚於脂肪組織。**barbiturates** 即為此種高脂溶性藥物，故易分佈並儲存於脂肪組織。

### 藥物的代謝

(一)代謝(metabolism)動力學：大部分的藥物符合 Michaelis-Menten 動力學（酵素動力學），其常數為  $K_m$ 。

1. 一級動力反應：藥物濃度遠少於  $K_m$ ，藥物代謝速率與自由態藥物濃度呈正比，單位時間內代謝的藥物百分比是一定的。
2. 零級動力反應：藥物濃度遠大於  $K_m$ ，酵素達到飽合，代謝速率為定值，單位時間內代謝的藥物量是一定的。

(二)肝臟為最主要的代謝器官：因生物轉化主要發生在肝臟內質網系統，所以肝臟可將藥物代謝為極性較高、脂溶性低的型態。

(三)藥物的代謝反應：增加水溶性以利排泄。

1. 第一相反應(phase I)：負責氧化、還原及水解反應，主要由微粒體氧化酵素 **P-450(cytochrome P-450; CYP)** 催化代謝反應。
2. 第二相反應(phase II)：負責結合（接合）(conjugation)代謝。最主要是結合尿苷酸(**glucuronic acid**)成尿苷酸化物。
3. 影響代謝反應、造成藥效改變或藥物毒性：如葡萄柚汁抑制 CYP 活性，使部分藥物蓄積致毒；巴比妥鹽類誘發 CYP，使部分藥物代謝失效。新生兒的結合代謝發育尚未完成，導致新生兒對 **tetracycline** 代謝不良，藥物會蓄積在新生兒體內致毒。

### 藥物的排泄

腎臟為最主要的排泄器官，許多極性較高的藥物或代謝物會經由尿液排除；其他如肺臟可排除吸入性麻醉氣體；脂溶性藥物或 **caffeine** 等

## 6 護理考試叢書(九)藥理學

鹼性物質可能會經由乳汁排除；汗腺、淚腺也可排泄藥物，如 rifampin 的排除。

影響藥物排泄(excretion)的因素介紹如下：

(一)腎臟：

1. 腎臟對於藥物的排除作用：其過程包括腎絲球的過濾作用、近曲小管分泌作用及遠曲小管的再吸收作用。

2. 腎臟排泄的定量：

(1)血漿清除率(clearance；cl；mL/min)：每分鐘清除多少 mL 之血液廢物或藥物， $cl = KVd$ ，即清除率(cl) = 排泄率常數(K) × 分佈體積(Vd)。

(2)抽提率(extraction rate)：藥物進出腎臟後所減少的藥物比例。

(3)排泄速率(mg/min) = 清除率(mL/min) × 血漿藥物濃度(mg/min)。

(4)半衰期( $t_{1/2}$ ) =  $0.693 / \text{排泄率常數}(K)$ 。

(二)身體的總清除率：體內不同代謝途徑或不同排除器官清除率的總和，意即肝臟清除率 + 腎臟清除率 + 肺臟清除率 + 其他器官清除率。

(三)半衰期：

1. 半衰期和清除率成反比：若清除率大，則藥物易排出、半衰期短，

因  $cl = \frac{0.693}{t_{1/2}} Vd$ 。

2. 半衰期和分佈體積成正比：若分佈體積大，則藥物難排出、半衰期長。

3. 造成半衰期延長的原因：半衰期延長，表示藥物留在體內的時間愈長。

(1)腎血流量下降。

(2)腎臟的抽提率降低。

(3)第二種藥物取代第一種藥物，使第一種藥物的分佈體積增加。

(4)肝臟代謝能力的降低。