

止痛药的药动学及其生物体液的检测方法 (上)

P. MISKOLCZI等 (匈牙利Gedcon Richter 公司化工) 药物动力学及药物代谢部)

侯晓清 郭登祥 李吉 廖鸿烈译 张紫洞审

通常认为止痛药的血浆浓度最能反映其作用,即具有止痛作用所需的最低有效血浓度。临床治疗目的是维持具有尽可能最小波动的浓度。按照这种设想,最易止痛的方法应该是恒速静脉输液给药。实际这只有在医生监护下在剧烈疼痛时才能进行。间隔给药存在着如下几个问题:1.口服应用止痛药易受“首过效应”代谢的影响,致使生物利用度产生差异。2.病人对疼痛感觉存在着差异,有效血浓度是不同的。3.药物与血浆蛋白和组织蛋白的结合情况由于病理状态和其它药物的相互作用而不同。4.肝和肾功能状态亦值得考虑。

药代动力学参数的知识有助于医生调整每个病人的适当剂量范围。

类似吗啡的麻醉药物

吗啡

吗啡广泛用于解除各种疼痛,它的使用已有一百多年的历史,而且至今仍被作为麻醉性止痛药的对照药物。

动力学:注射和口服给药吸收迅速,约30分钟血浆浓度达高峰。吗啡的血浆半衰期经测定为1.9~3.1小时。静脉给药后表观分布容积为 3.20 ± 0.3 L/kg,血浆清除率为 14.7 ± 0.9 ml/min/kg。肌注吗啡和静脉给药类似,机体利用是完全的。但口服给药由于“首过效应”,吸收不完全,因此口服给药后的血浆浓度为注射给药的 $1/3 \sim 1/5$ 。吗啡的分布由于麻醉和大手术变动很大。手术后给药分布容积和半衰期分别降至 3.7 ± 1.4 L/kg和 2.2 ± 1.1 小时。血浆清

除率术前和术后均是恒定的,分别为 20 ± 7.0 ml/分/kg和 21 ± 6.0 ml/分/kg。观察结果表明,年龄对吗啡的止痛作用和动力学是一个影响因素。血浆清除率和表观分布容积老年人较青年人小,而且老年人在给药1.5小时后,经计算末梢隔室中的吗啡浓度较青年人为高,相反,不同年龄的儿童对吗啡的敏感程度没有什么差异。

吗啡主要通过代谢被灭活,主要代谢物是吗啡-葡萄糖醛酸结合物。注射给药后大约剂量的10%以原形排出,口服给药约3%以原形排出,大约35%的吗啡与蛋白质结合,主要是与白蛋白结合。

给药途径和剂量:皮下给药10mg/70kg是最适宜的吗啡首次剂量,其后的剂量可高可低,随吗啡的止痛反应和产生的副作用而定。吗啡的平均口服剂量通常定为8~20mg,不过检测研究表明:口服给药的效用仅为注射给药的 $1/6 \sim 1/15$ (由被测得的血药峰值浓度和总浓度决定)。静脉输注吗啡可作为术前疗法,用于未指明全身麻醉的各种小手术、严重的心绞痛、肺水肿和严重的胆、肾绞痛。静脉给药剂量通常为2.5~15mg。当通过程控药物注射器控制病人的给药量使术后疼痛减轻后,经计算机计算得到的平均最低有效浓度为 16 ± 9 ng/ml。在平均血浆浓度达 21 ± 12 ng/ml之后吗啡的平均消耗量为 2.6 ± 1.2 ug/小时。

入血浆中吗啡的测定技术有RIA法和使用电子捕获检测器的气液层析法,这些方法的检测限量约为1 ug/ml。

可待因

可待因化学类似吗啡，它使用广泛，通常与其它止痛药合并使用以减轻中等程度的疼痛。

动力学：肌注65mg的可待因，在0.25~1小时内血浆浓度达到高峰（194~340ng/ml）。口服可待因65mg，同时给予阿司匹林、非那西汀和咖啡因混合止痛药，在0.75~1小时内可待因血药浓度呈现最高值（102~140ng/ml）。口服可待因的生物利用度为42~71%（平均53%）。肌注给药平均半衰期和平均分布容积分别为3.32小时和5.1L/kg，平均血浆清除率为 0.73 ± 0.05 L/kg·小时。可待因通过部分生物转化作用生成吗啡而发挥其中等程度止痛作用的假说，过去由于缺乏一种足够灵敏和专一的分析技术而不能得到证实。口服可待因后，现在用RIA法能分别测定可待因和吗啡的血药浓度。口服磷酸可待因60mg、阿司匹林650mg或扑热息痛600mg后，两组的血浆平均峰浓度和消除半衰期分别为159ng/ml和2.9小时，138ng/ml和24小时。经过代谢作用产生吗啡的平均最大浓度为6.8ng/ml和7.4ng/ml。上述结果证实关于代谢产生吗啡可能影响可待因的效用或者对可待因的效用起作用的假说。一旦吸收后，可待因经肝脏代谢，然后主要随尿排出。据报道缩合作用是可待因代谢过程的主要途径。

给药途径和剂量：可待因和吗啡相比大不相同，它的口服效果是注射给药的2/3，既可作为止痛药，又可作为呼吸抑制剂。可待因口服效果较好的原因是由于减少在肝脏的“首过效应”代谢作用，可能与吗啡代谢的主要部位—第3位存在甲氧基有关。通常口服剂量为每4~6小时60mg。

血浆中可待因的测定方法有气—质联用法、薄层扫描和放射免疫法，使用放射免疫法可检测血浆中不到1.5ng/ml的可待因。

苯基哌啶类止痛药

哌替啶

哌替啶是一种强麻醉药，广泛用作止痛和麻醉前给药。

动力学：哌替啶无论通过那种途径给药都能吸收，不过口服给药由于其“首过效应”代谢作用，生物利用度大约仅有50%（47~73%），因此注射给药最常用。肌注给予健壮病人25mg本品，药物的吸收既迅速又完全。清除半衰期为4.8~9.4小时，血浆清除率为472~686ml/分。哌替啶的口服生物利用度为48~56%，在末梢的半衰期为 4.1 ± 1.6 小时，清除率为 370 ± 400 ml/分钟。

哌替啶的消除主要在肝脏进行，主要的代谢物为去甲哌替啶、哌替啶酸和去甲哌替啶酸及其结合物。去甲哌替啶止痛作用约为哌替啶的一半，而引起中枢兴奋的副作用较哌替啶高两倍，其它的代谢途径为灭活。哌替啶和去甲哌替啶由肾脏排出的量取决于pH，大约剂量的5~30%以哌替啶和去甲哌替啶的形式排出体外。

哌替啶可用于任何要求使用鸦片类止痛药的场合。不过有许多临床情况，由于哌替啶减轻痉挛作用和口服效果较好的原因，使得哌替啶优于吗啡。使用哌替啶引起不良反应的总发生率，除了成瘾性和尿滞留较少见外，类似于同等剂量的吗啡。

治疗血药浓度和剂量：给10个病人连续前注哌替啶（ 24 mg h^{-1} ）后，完全没有疼痛时的平均血药浓度为 590 ng ml^{-1} 。在另外的研究中得到了同样的结果，在该研究中允许外科病人，在手术后自行由静脉给予小剂量哌替啶来止痛，注射液通过程控药物注射器来给药。哌替啶的消耗量为 26 mg h^{-1} ，测得的平均血浓度为 $551 \pm 182 \text{ ng ml}^{-1}$ ，由计算机计算得到最小有效血浓度平均为 $455 \pm 174 \text{ ng ml}^{-1}$ 。哌替啶的止痛血药浓度妇女

大约为 $200 \sim 400 \text{ ng ml}^{-1}$ 。一般说来, 使用传统的间隔肌注给药所产生的止痛效果是不一致的, 这是由于疼痛感觉没有消失和完全消失之间的浓度范围较窄所致。连续静脉输注哌替啶 (25 mg h^{-1}) 的给药方法, 对疼痛的治疗可以认为是有效和合理的。

哌替啶的血药浓度可由 GLC 法测定。给后第 5 个小时的检出量为 5 ng ml^{-1} 。

芬太尼

芬太尼是一种作用很强的短效麻醉性止痛药, 然而已有报道在人当中可发生持续性、多发性的呼吸抑制。

药理学: 芬太尼的普遍使用主要是由于作用迅速和持续时间短以及它的效力约比吗啡强 150 倍的原因。静脉给予 $6.4 \mu\text{g kg}^{-1}$ 的剂量后, 芬太尼的清除半衰期为 219 ± 10 分钟。表观分布容积为 $3.99 \pm 0.21 \text{ kg}^{-1}$, 血浆清除率为 $956 \pm 65 \text{ ml 分钟}$ 。芬太尼的清除主要通过生物转化进行, 未转化排入尿中的低于所给剂量的 8%。芬太尼的药代动力学参数在另外的研究中通过 RIA 的方法已测得。静注高剂量的芬太尼 (0.5 或 1 mg^{-2}) 后, 半衰期为 346.5 分钟。静注 0.1 mgm^{-2} , 半衰期为 86.6 分钟。不论给予任何剂量的芬太尼, 其血药浓度在第一个 5 分钟内迅速降至约为峰值的 20%, 2 小时后血药浓度稳定在低的范围 ($1.5 \sim 8.0 \text{ ng ml}^{-1}$)。随尿排出的芬太尼量经计算为给药量的 15~20%。

临床应用: 芬太尼通常仅与静脉麻醉药一起用作静脉麻醉。

分析方法: 由放射免疫法能测定人血浆中的芬太尼, 该方法至少能监测给药后 6 小时内的血药浓度。方法的灵敏度约为 1.2 ng ml^{-1} 。使用 H^3 标记的芬太尼可测定 0.3 ng/m 血浆中的本药。

酚哌丙酮:

酚哌丙酮是一种类似哌替啶的麻醉性止痛药。

药理学: 尽管酚哌丙酮广泛用于止痛已

有 30 多年的历史, 但关于它的药代动力学研究不多。酚哌丙酮的清除半衰期为 2.25 ± 0.35 小时, 其血浆清除率在 $0.25 \sim 0.88 \text{ Lh}^{-1} \text{ kg}^{-1}$, 平均为 $0.55 \pm 0.2 \text{ Lh}^{-1} \text{ kg}^{-1}$, 表观分布容积为 $1.80 \pm 0.74 \text{ Lkg}^{-1}$ 。口服给药的生物利用度显著地在 17~62% 范围变动, 平均生物利用度为 $34 \pm 16\%$ 。大的外科手术影响酚哌丙酮的药代动力学过程。手术前给药末梢的半衰期为 3.9 ± 1.7 小时, 表观分布容积为 $5.9 \pm 2.6 \text{ Lkg}^{-1}$ 。手术后给药其表观分布容积降至 $3.7 \pm 0.4 \text{ Lkg}^{-1}$, 半衰期降至 2.1 ± 0.4 小时, 血浆清除率没有大的变化, 术前给药为 $18 \pm 4.3 \text{ mlmin}^{-1} \text{ kg}$, 术后给药为 $22 \pm 7.5 \text{ mlmin}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ 。酚哌丙酮经直肠给药的生物利用度经测定约为 44%, 直肠给药的清除半衰期增至 3.27 小时, 这说明了由于延迟吸收的影响。

在用程控药物注射器控制病人的静脉给药的方法来试验酚哌丙酮对手术后疼痛时, 测得酚哌丙酮的平均消耗量为 $2.3 \pm 0.8 \text{ mgh}^{-1}$, 该量产生了 $28 \pm 11 \text{ ng ml}^{-1}$ 的血浆浓度。经计算机计算得到的平均最低有效浓度为 $25 \pm 11 \text{ ngml}^{-1}$ 。酚哌丙酮的止痛效力认为与吗啡相同。

人血浆中的酚哌丙酮可由 GC—MS 方法测定。

苯基庚烷衍生物

美沙酮

美沙酮主要用于止痛、鸦片类镇痛药成瘾综合症的戒断治疗和海洛因服用者的治疗。

药理学: 美沙酮的主要药代动力学参数在依赖鸦片的受治者中有些差异, 排出半衰期为 8.5—47 小时 (平均标准差 28.1 ± 10.9)。表观分布容积在 2.1 至 5.6 Lkg^{-1} 范围内变动 (平均标准差 3.92 ± 1.09)。机体清除率波动在 0.96 至 $6.1 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ 。平均为 $2.08 \pm 1.71 \text{ ml min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ 。在某试

验中有5个病人的生物利用度超过90%，有3个病人的生物利用度较低，在41~76%之间。美沙酮支持疗法的半衰期为 52 ± 20 小时，血浆清除率为 $183.7 \pm 23.52 \text{ ml min}^{-1}$ 。美沙酮在药代动力学方面的显著个体差异，要求的适宜剂量范围应因人而异。美沙酮的蛋白结合率很高约90%， α_1 -酸性糖蛋白是血浆中游离部份的主要成份。癌症病人由于血浆中 α_1 -酸性糖蛋白升高，对照组血浆游离的美沙酮浓度较低。美沙酮的代谢主要在肝脏进行。尿液的pH低时肾清除率明显地增加。尿液的pH是影响未转化美沙酮肾排出的主要因素，美沙酮常以维持疗法用于治疗依赖鸦片的患者，长期应用能产生耐药性。美沙酮代谢的自身诱导效应能导致排泄加快和维持低的持续血药浓度。

治疗用途和剂量：美沙酮单次给药的药理作用强度与吗啡相同。美沙酮具有以下几个显著特点：口服给药具有强的止痛作用，作用时间持久以及重复用药具有不变的效力。成人用于止痛的口服剂量为5~15mg，随疼痛的程度和病人的感觉而定。注射给药的首次剂量通常为5~10mg。美沙酮的血药浓度可以通过GC-MS或GLC方法测定。使用一种改进的GL-MS法，可以测定血浆浓度为 $0.05 \mu\text{mol L}^{-1}$ 的美沙酮。

丙氧酚和去甲丙氧酚

丙氧酚是一种有效的口服止痛药，结构类似美沙酮，具有四种异构体，其中仅 α -外消旋体如丙氧酚已知具有止痛作用。

药理学：口服一次给药130mg，丙氧酚半衰期为3.3小时，血浆清除率为 994 ml min^{-1} ，表观分布容积为178L。在同样的研究中去甲丙氧酚的半衰期为6.1小时，血浆清除率为 454 ml min^{-1} ，表观分布容积为319L。口服给药65、130、190mg和快速静脉输药65mg，药理学参数分别为口服血浆清除率为1300—3600 ml min^{-1} ，机体清除率为600—1200 ml min^{-1} ，表观分布容

积为700~1800L；丙氧酚的半衰期为8~24小时，去甲丙氧酚的半衰期在18~29小时内变动。据报道这类药物具有首过效应，机体的生物利用度降低。丙氧酚和去甲丙氧酚在重复给予丙氧酚时（连续给药13—130mg），它们的药理学产生几个变化，丙氧酚的血浆清除率降至 508 ml min^{-1} ，半衰期增至11.8小时，表观分布容积增至235L；去甲丙氧酚的药理学变化，同样可以测得。丙氧酚和去甲丙氧酚在反复用药期间，产生蓄积。当比较8小时后第一个剂量和第二个剂量（130mg的丙氧酚）的作用时，丙氧酚的血浆浓度约增至500%，去甲丙氧酚约升高达700%。研究表明，丙氧酚主要通过肝脏代谢清除。主要代谢途径是去甲基化，生成去甲丙氧酚，去甲丙氧酚绝大部分通过肾分泌而排出体外，环羟基化和葡萄糖醛酸结合不是主要的。去甲丙氧酚是一种具有弱鸦片活性和潜在毒性的物质。丙氧酚在肝脏受显著的“首过效应”代谢的影响。疾病可使“首过效应”清除产生差异；重复给药或同时给予其他药物，可导致大量的丙氧酚和去甲丙氧酚的蓄积。某些病人由于蓄积作用将引起严重的毒性反应。因此肝肾功能不全的病人，给予丙氧酚应注意适当减少给药量。

治疗用途：丙氧酚唯一的用途是治疗阿司匹林不足以止痛的轻到中等程度的疼痛。当阿司匹林和丙氧酚合并用药剂量适当时，如同可待因和阿司匹林合并用药一样有效。

人血浆的丙氧酚和去甲丙氧酚可由GLC或GC-MS方法测定。使用改进后的GLC法可控制血浆中8ng/ml的丙氧酚。GL-MS方法的灵敏度为8—10 nmol ml^{-1} 、血浆浓度在70小时后才降低。

[J. of Pharmaceutical and Biomedical Analysis《药学和生物医学分析杂志》3(3), 209~226, 1985(英文)]