

# 藥物在體內的 PK 攻防

■ 周辰熹、鄭靜玲

人體對外來的藥物有一套處置方式——藉由各種障蔽阻擋其入境（吸收），再利用血液循環分散藥物到各組織加以拘留（分布），進而改造、殲滅（代謝）或遣送（排泄）出境。

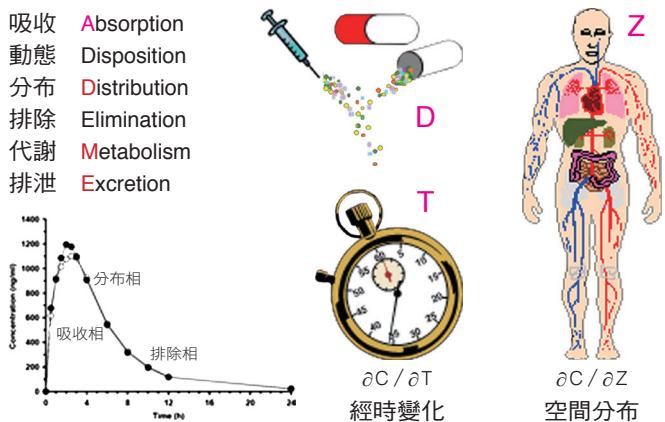
## 藥物動力學

當我們生病就醫，經醫師了解病況並診斷後，通常需要進一步以藥物治療，俗稱對症下藥。也就是選用適合的藥物以及最理想的給藥方式，包括給藥途徑、劑量、給藥頻次、藥物使用期間等。

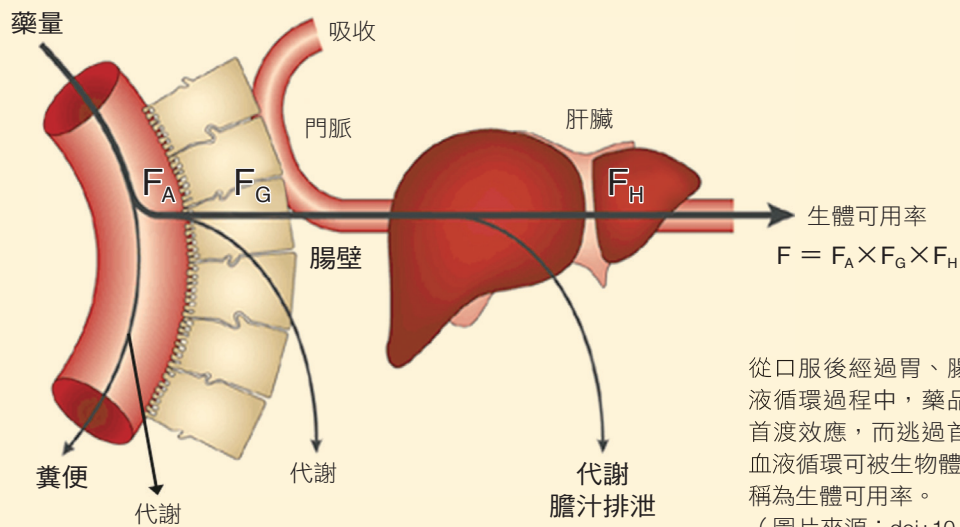
藥品要產生作用，首先須從給藥部位進到血液中，也就是所謂的吸收過程。接著由血液循環運送分布全身，再進到人體細胞、細菌或病毒的特定作用部位產生療效。使用藥物治療時，常需要維持一定的血中藥物濃度，以便在作用部位有足夠的藥量持續療效。但是對人體而言，藥物是外來的異物，因此身體有一套因應機制來處理入侵的藥物，這套機制簡單地說就是藥物動力學或藥動學（pharmacokinetics，簡稱 PK）。

藥動學研究是藥物研發過程中很重要的一環，可分為非臨床（體外及動物）與臨床（人體）藥動學試驗。藥動學主要是了解藥品在生物體內的吸收（absorption）、分布（distribution）、代謝（metabolism）與排泄（excretion）各個過程（合稱 ADME）的表現與特性。

### 藥物動力學（Pharmacokinetics）：ADME



藥物動力學探討藥品在生物體內的吸收與動態的經時變化，動態包含分布與排除，而排除又分為代謝與排泄。



若就整體來看，則是觀察藥物在體內不同部位（空間）隨著時間變化的情形，因此在藥動學研究中常會看到在血液或組織中的藥品濃度的經時關係圖。口服給藥後，初期隨著藥品吸收進入體內，血中藥品濃度逐漸增加（吸收相），藥品也不斷地分布到組織中使血中濃度下降（分布相），並由代謝與排泄方式排除體外，使血中濃度持續下降而終至回歸到零（排除相）。

研發初期先使用體外製備或實驗動物（嚙齒類、兔、犬、貓、猿猴等）來探索藥動學性質，並確認藥品初步的療效與安全後，再進入臨床藥動學試驗。藉由觀察藥品在健康受試者與病人體內的動態變化，以及與其他併用藥物的交互作用，以利臨床療效與安全性的評估。因此在藥品查驗登記時，都必須檢附相關藥動學資料支持藥品的療效與安全性以備核准。本文會以藥物進入人體內到排出體外的時空旅程，來介紹藥物在人體內的 PK 攻防。

## PK 攻防首部曲

常見的給藥途徑有經消化道、注射、局部給藥等方式，其中除了把藥品以侵入性方式注射或輸注進入血液中（血管內給藥）之外，其他方式都需要從給藥部位經吸收步驟使藥品進到血液來產生全身性作用。

血管內給藥的優點是直接將藥品送入血液，可以快速且完全（百分之百）吸收並產生療效，不會因為吸收過程太慢或吸收的藥量太少而造成療效不佳，因此在緊急狀況時常會以血管內給藥來治療。相對而言，除了因注射所帶來的疼痛外，其最大缺點是若不慎給藥劑量過高，「覆水難收」，後果會較嚴重。由於風險較高加上需要熟練的操作技巧，因此得由專業的醫護人員來給藥，使用較不方便。

非血管內給藥中最常見也最方便的，是以口服方式把藥品配水吞服進入胃腸道再吸收。藥品製劑先經過崩散成較小顆粒後，其

**在藥品查驗登記時，必須檢附相關藥動學資料支持藥品的療效與安全性以備核准。**



非血管內給藥中最常見也最方便的，是以口服方式把藥品配水吞服進入胃腸道再吸收。（圖片來源：種子發）

分子再溶離到胃腸液中，利用濃度梯度差異而吸收進入胃腸壁細胞。但胃腸道對身體而言就像是一道萬里長城，利用層層關卡來抵擋外族入侵。

例如胃腸道腔內的 pH 值從酸性 pH 1.5 ~ 3.5 的胃到十二指腸約 pH 6，再逐漸增加到迴腸末端約 pH 7.5，進入盲腸 pH 急遽下降至 pH 6.4，又逐漸升高到降結腸約為 pH 7。由於藥品結構大多具有酸或鹼性官能基，在酸性環境中，鹼性藥品容易接受氫離子而帶正電荷，而在鹼性環境中，酸性藥品容易釋放氫離子而帶負電荷。通常帶電荷較不帶電荷的藥品分子具有較佳的水溶性，但較不易進入胃腸壁細胞。

胃腸道藉由 pH 值的變化影響藥品的溶解度與細胞穿透性外，對其安定性也有影響。例如腸溶錠（膠囊）就是讓對酸不安定的藥品避開胃酸的破壞，而在腸道才會釋出藥品。胃排空與腸道蠕動的快慢則會

影響藥品吸收的速率與程度，特別是低溶解度與低細胞穿透性的藥品。

此外，布滿在「胃」里「腸」城內外特定區域的各種分解蛋白質與代謝藥物的酵素會破壞藥品，而位在細胞膜上的藥物運輸子（transporter）像旋轉門一樣可把藥品單向或雙向地輸入或輸出細胞。當藥品被胃腸壁細胞吸收後，就經由肝門脈攻進天下第一關—肝臟。

以處理外來的藥物而言，肝臟是非常有效率的殺戮戰場。肝臟具高血流量灌注，藉由不斷分枝的血管把大量的藥品分子分散到肝竇中，再經擴散或藥物運輸子進入肝細胞，而細胞內的蛋白質與脂肪則加以拘留。未被拘留的藥品分子則在肝竇的巷戰中從門脈端到靜脈端被藥品代謝酵素一路追殺，不是被改造接上親水性官能基，就是被殲滅大卸八塊成不同的代謝物。

幸運逃過一劫的藥品分子，有些會經由膽汁被遣送出境又回到腸道，可再一次被吸收（腸肝循環），或由糞便排出體外結束旅程。剩下的藥品分子經由肝靜脈進入心臟體循環，才是可用於治療的。

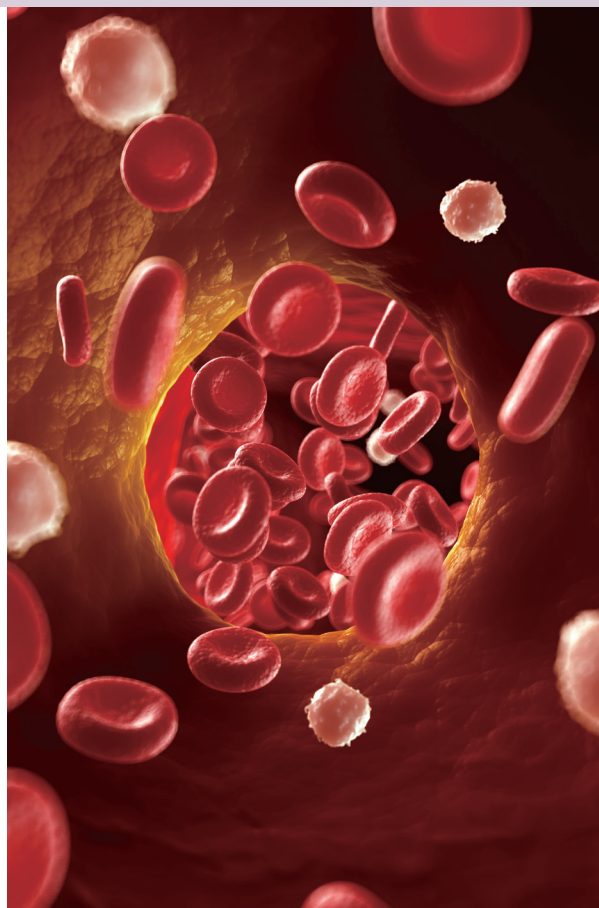
從口服後經過胃、腸、肝臟到全身血液循環的過程中，藥品的損耗情形稱為首渡效應（first-pass effect），而逃過首渡效應進到全身血液循環可被生物體利用的藥量分率，稱為生體可用率（bioavailability, F）。舉例來說，若口服藥品只有 50% 被胃腸吸收，吸收到胃腸的有 40% 沒被破壞而進入肝臟，最後通過肝臟進到全身血液循環的有 30%，那麼這個藥品的口服生體可用率是 6%（ $50\% \times 40\% \times 30\%$ ）。

由於首渡效應對某些藥品的殺傷力很強，必須另闢管道以便達陣。例如用於心絞痛的硝化甘油以舌下給藥後，由舌下血管吸收直接進入體循環，避開胃腸道的漫長旅程與首渡效應，可以快速並有效率地發揮療效。而由消化道末端的肛門給藥，因其靜脈血流有三分之二直接進入體循環，可大幅降低首渡效應。

## PK 攻防二部曲

當藥品分子被吸收後，接著經由血液運輸到特定組織的作用部位以產生藥效。面對藥品分子大舉入侵，身體採用「招降」、「分化」、「空間換取時間」等手段個個擊破。

首先是利用血液中的蛋白質與血球（特別是白蛋白與紅血球）對藥品的親合力，來招降藥品形成結合型藥品，而未被結合的稱為游離型藥品。由於結合後藥品帶著龐大的蛋白質或血球等家累，不易或無法通過微血管壁進到組織作用部位，因此結合型藥品並不具藥效，只有游離型藥品才能自由穿透活



口服藥需經過體內的層層關卡，才能進入血液循環以產生藥效。（圖片來源：種子發）

動於血液與組織中產生療效。雖然被分化成游離型與結合型，但兩者常會維持一定的比例，其中游離的百分比稱為未結合分率。當血中游離型藥品濃度降低時，結合型藥品就會拋棄血中蛋白變回游離型。

由於結合型藥品不易進入組織，也不會被肝臟或腎臟等器官排除，因此有較長的時間滯留在體內。招降分化後再運用廣泛的血液循環把藥品分子徹底分散，誘其深入各個器官後利用豐富的組織蛋白與脂質再一次招降藥品分子加以分布滯留。對身體而言，分布的目的在利用空間牽制藥品，降低它在血中濃度並爭取時間，讓排除器官有效地清除藥品。

藥物在體內 PK 攻防的特性，在藥物研發過程中可以讓研發人員就藥化合成或藥劑配方上加以改良出更適合的藥品製劑。

描述藥品在血液與組織間移行的一個重要的藥動參數是分布體積，它可用來關聯體內藥量與血中濃度，分布體積與血中濃度相乘可得到這時體內的藥量。分布體積愈大表示藥品與組織的親和力愈大，而體內的藥量主要是分布在組織中。反之分布體積小表示藥品與血中蛋白的親和力愈大，而藥量主要局限在血管裡。

分布體積大小除了與血中及組織蛋白的親和力有關外，也會受藥品細胞穿透性以及輸入或輸出的藥物運輸子所影響。臨床上為了讓藥品較快到達療效血中濃度，會先給予速效劑量，速效劑量可由分布體積與療效血中濃度相乘而得。

### PK 攻防三部曲

經過分化招降後，藥品分子暫時分布潛伏在體內，但仍可由滯留處自由可逆地移行到血液再到作用（療效或副作用）部位。對身體而言威脅並未解除，因此在以空間爭取到時間後就積極展開絕地大反攻，針對殘留的分子進行不可逆的清除。

體內清除藥品的主戰場在肝臟與腎臟，排除藥品的方式有代謝及排泄兩種，代謝輕則就像是改造—在藥品分子上接一些親水性官能基（第二相代謝，**phase II metabolism**），重則把分子「斷開魂結、斷開鎖鏈、斷開一切的牽連」，分成不同結構的代謝物（第一相代謝，**phase I metabolism**）後再排出體外。至於排泄，則是把藥品分子原封不動地送走，主要可經由膽汁排到腸道，或由腸壁細胞的藥物運輸子輸出至

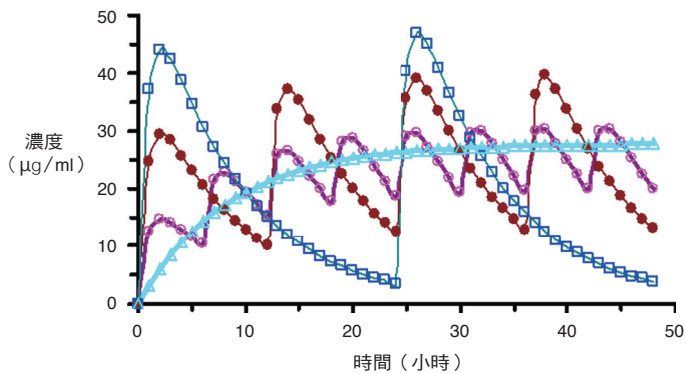
腸腔再由糞便排出，也可經由腎臟的尿液排出體外。

肝臟清除藥物的手法在前面已有敘述，至於腎臟排泄藥物的方法，主要是腎絲球過濾、腎小管分泌與再吸收。腎絲球過濾血液以初步形成尿液的能力，稱為腎絲球過濾率。在正常腎功能情況下，血液中的蛋白質並不會被過濾，結合型藥品也不會，游離型藥品分子則會跟著被過濾進到腎小管。在近端腎小管藥品可以藉由藥物運輸子分泌到尿液或再吸收回血液，而在遠端腎小管因為尿液濃縮，藥品可因濃度梯度而被動再吸收回血液。

除了排泄藥品外，腎臟和肝臟一樣含有代謝藥物的酵素，可以清除藥品。在人體內的藥物代謝酵素最主要是細胞色素 P450（**Cytochrome P450, CYP**），CYP 家族「族繁不及備載」，其中 CYP 3A 亞族更是戰功彪炳，目前臨床使用的藥品有大半以上會被它代謝。

在藥動學參數中，「清除率」用來表示人體把藥品排除的能力，清除率高表示藥物容易排出。清除率的單位是體積除以時間，例如 10 公升 / 分鐘，表示每分鐘內可以把 10 公升血液內的藥品排除掉。清除率的高低與器官血流量、藥品未和蛋白結合的分率、細胞穿透性及代謝酵素的活性有關。

臨床上為了讓藥品維持在穩定的療效血中濃度，需要持續給予維持劑量，維持劑量就像維安部隊，要補充多少兵力就看每天藥品分子被消耗排除多少。把清除率與療效血中濃度相乘可得到藥品排除速率，其單位是藥量 / 時間，由此可以得知每一天（時間）需要補進多少維持劑量。



同樣的藥量以每天給一次 (□)、分成兩次 (每 12 小時) (●)、或四次 (每 6 小時) (○)、給予，或是以血管內持續輸注時 (△)，藥品血中濃度波動的情形大不相同，給藥頻次愈多的血中濃度相對愈平穩。

身體藉由分布與排除逐漸使藥品血中濃度 (藥量) 降低，使藥品血中濃度或藥量下降至原先的一半所需要的時間，稱為排除半衰期或簡稱為半衰期。半衰期愈長的藥品在體內停留的時間愈長，半衰期的長短是由清除率與分布體積兩者決定，清除率愈大 (打掃教室的同學越多) 或分布體積愈小 (教室空間越小)，則半衰期愈短 (打掃時間越短)。

臨床上在決定給藥間隔或頻次時需考量半衰期，給藥間隔比半衰期長很多則血中濃度高低起伏大，過高有時會產生嚴重副作用，過低則可能失去療效。

藥物在體內 PK 攻防的特性，在藥物研發過程中可以讓研發人員就藥化合成或藥劑配方上加以改良出更適合的藥品製劑。而在臨床上，藥動學參數與資訊可以幫助我們選用最合適的給藥途徑、速效與維持劑量、給藥頻次等達到最佳治療效果。

---

周辰熹

成功大學臨床藥學與藥物科技研究所

鄭靜玲

嘉南藥理大學藥學系

---