

关于静脉麻醉药的药代与给药方式



麻醉首次公开演示（1846年10月16日）



静脉麻醉药物和静脉麻醉技术

- 20世纪30年代开始，静脉麻醉药问世，此后麻醉辅助药也应用于临床，静脉麻醉得到发展
 - 静脉麻醉（Intravenous anesthetics）
 - 巴比妥类：硫喷妥钠
 - 非巴比妥类：Propofol, Etomidate, Benzodiazepam等
 - 肌肉松弛药（Muscle relaxants）
 - 麻醉性镇痛药（Opioid）



历史—从静脉麻醉到 TCI

时间	发明项目	发明者
1665	在狗身上作静脉诱导	Christopher Wren (England)
1845	发明中空的针头	Francis Rynd (Ireland)
1855	发明注射器	Alexander Wood (Scotland)
1872	静脉注射水合氯醛	Pierre-Cyprien Oré (France)
1900s	Luer syringe/connector	



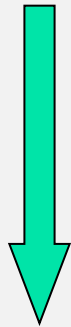
历史—从静脉麻醉到 TCI

- 1930s 静脉穿刺输注
- 1960s 药代动力学模型及静脉麻醉药输注方案
- 1980s 计算机控制静脉输注系统
- 1983 Schuttler & Schwilden首次提到TCI概念
- 1986 丙泊酚上市
- 1990 Kenny & White发展了TCI理论
- 1996 **Diprifusor** 上市, TCI泵上市 (Graseby 3500、Fresenius Master TCI、ALARIS IVAC TIVA TCI)
- 21th 带有TCI功能的静脉麻醉工作站 (Fresenius Base Primea)



TCI发展的基础

- 静脉麻醉药的
 - 药物动力学 (pharmacokinetics)
 - 药效学 (pharmacodynamics)
 - 新的药品 (pharmaceutic)
- 药代动力学和计算机技术的发展和应用
 - 按体重给药
 - 静脉恒速给药
 - 按血药浓度给药—与药效改变同向
 - 按药物作用部位浓度给药—与药效更一致



静脉全麻药给药方法

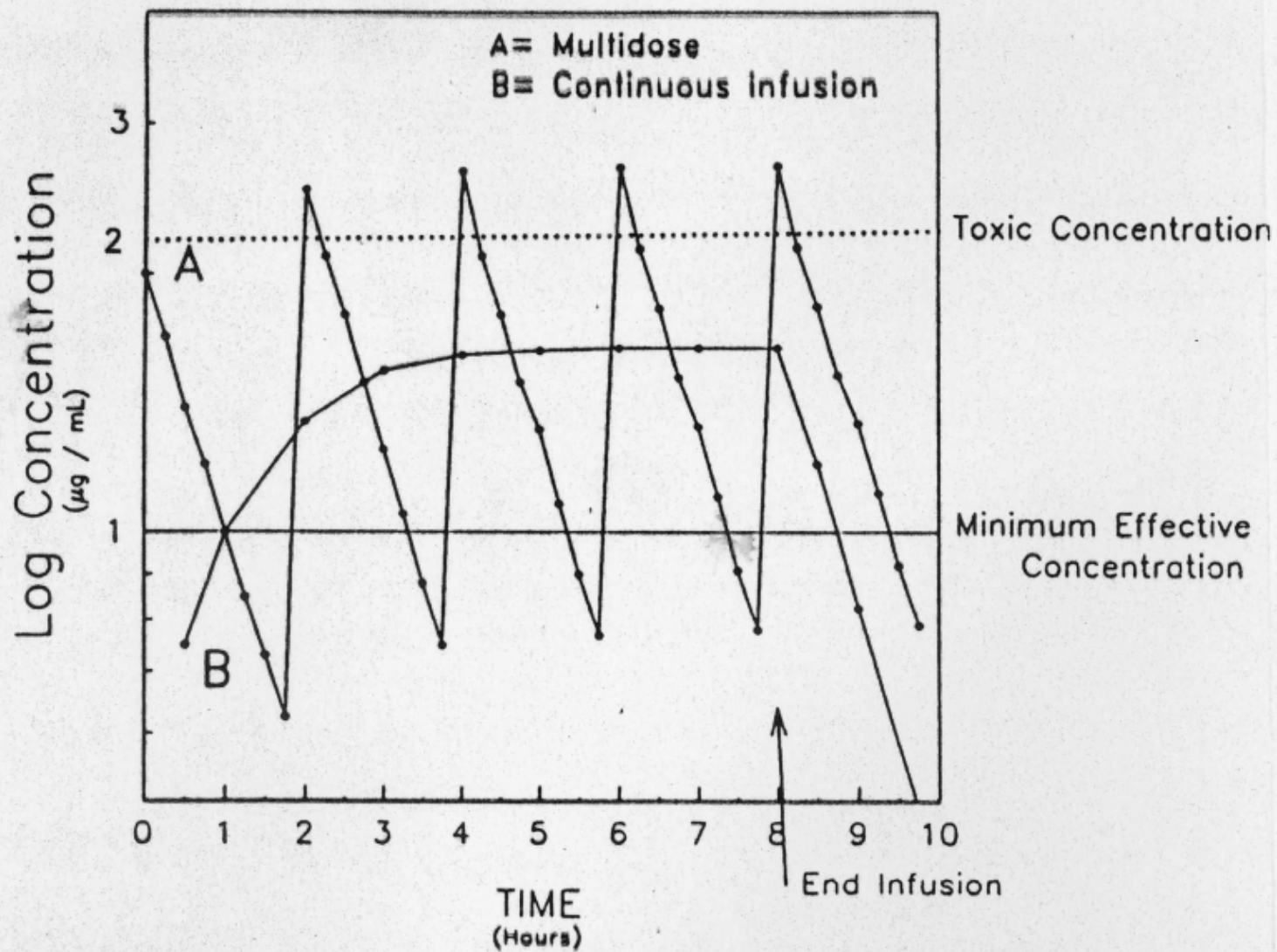
1. 单次静脉注射
2. 重复静脉注射
3. 持续静脉输注
 - 按一定量和速度以微量泵静脉持续输入
 - 目标浓度控制静脉输注（TCI）
 - 快速输入一定量药物，使之迅速“充满”中央室，随后计算药物在房室间的分布、代谢和消除量，并通过与计算机相连的注射泵补充之，以维持需要的血药浓度



单次给药后药物的峰效应分布容积和达峰时间

药物	峰效应分布容积 $V_{\text{peak effect}}$ (L)	达峰效应时间 (min)
丙泊酚	24	2.0
芬太尼	75	3.6
阿芬太尼	5.9	1.4
舒芬太尼	89	5.6
瑞芬太尼	17	1.6





符合持续静脉注射的药物应具备的条件

1. 治疗指数大，治疗窗较宽
2. 在治疗范围内无“饱和效应”，即无“封顶现象”
3. 停药后药物的效应迅速消失

符合以上条件的代表性药物 *Propofol, Remifentanil, Alfentanil* 等

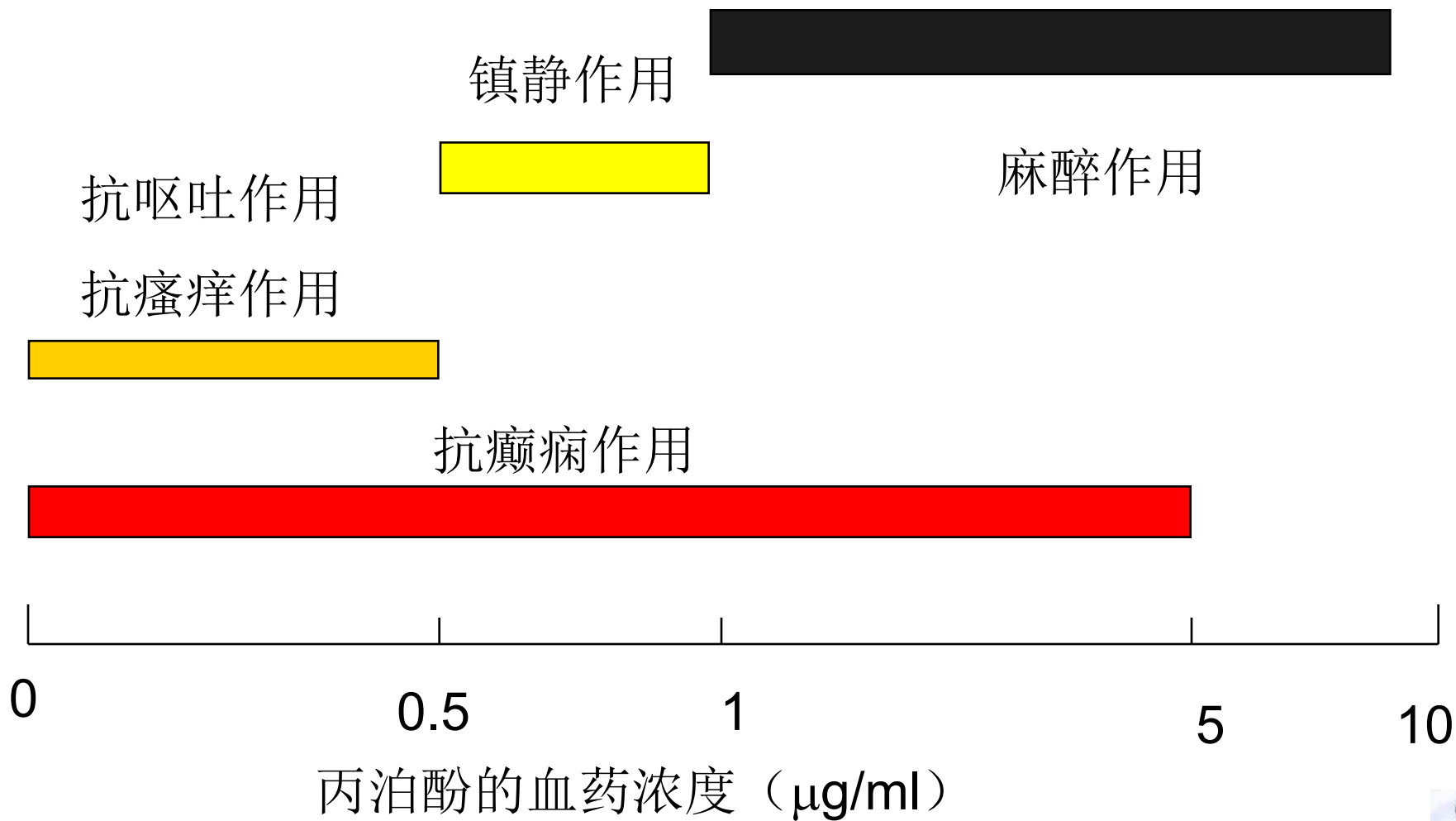


丙泊酚的药理学特征适合持续静脉输注

1. 高脂溶性、高代谢率
2. 起效快
3. 作用时间短暂且可预期
4. 恢复迅速、清醒良好
5. 不良反应少
6. 药物分布符合三室模型



丙泊酚的量效关系示意图



Pharmacokinetics

- 吸收
- 分布
- 消除
- 排除

- 半衰期
- 表观分布容积
- 转运速率
- 血药浓度



静脉麻醉药物在体内的过程

1. 分布（Distribution）

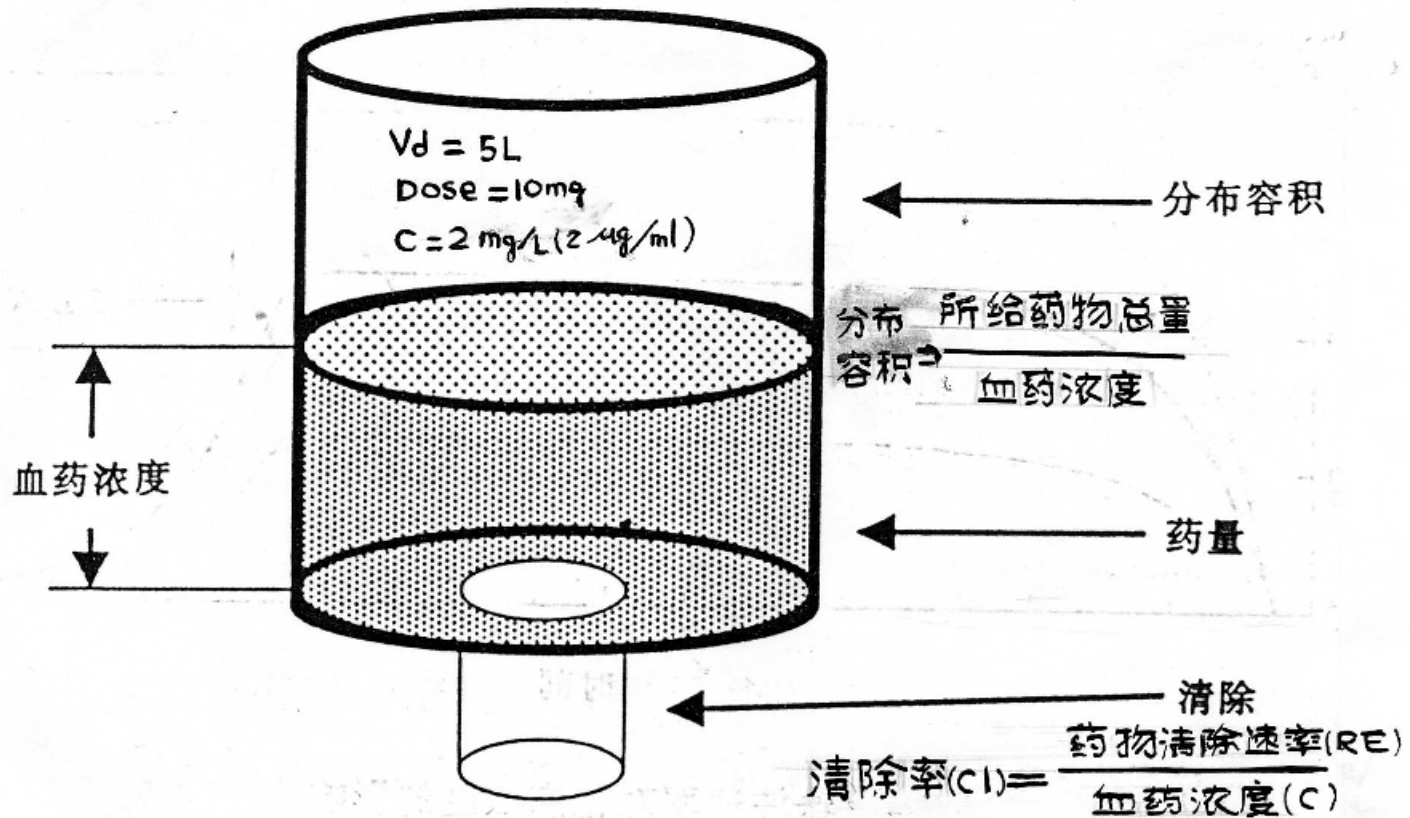
- 药物进入体内后即向全身分布，在血液与各组织器官之间达到动态平衡，可分为一室模型、二室模型和三室模型

2. 消除（Elimination）

- 多数药物由肝脏代谢后其代谢产物经肾脏排出。消除方式有零级动力学和一级动力学两种方式



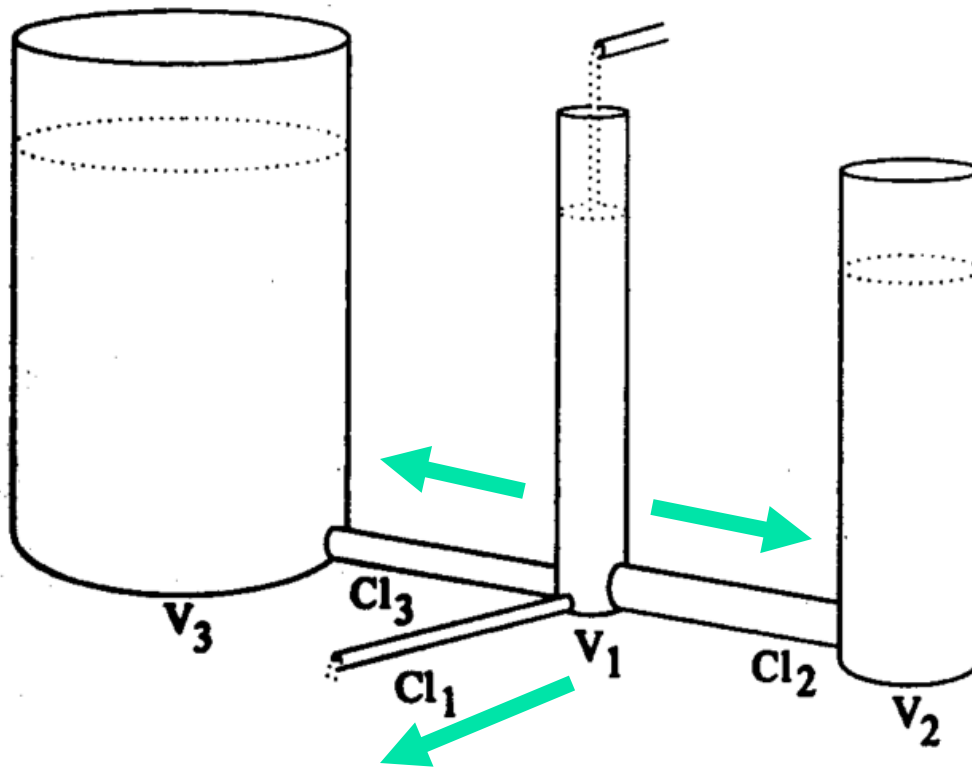
药物在血浆内的分布（水箱模型）



血浆内药物分布的水箱模型



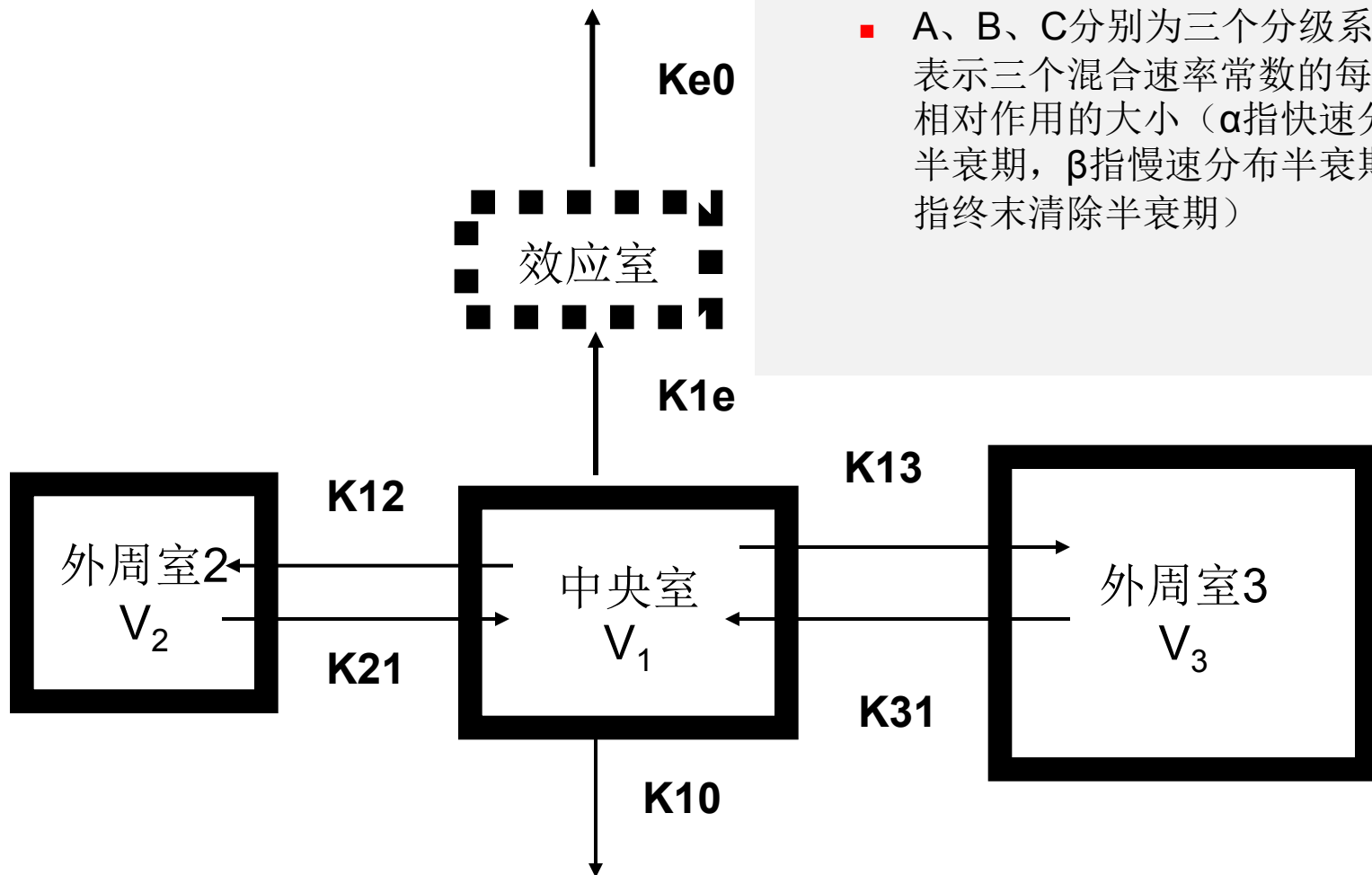
三室模型的水箱模式图



三室模型 (Three-compartment model)

■ $C_p(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Ce^{-\gamma t}$

- A、B、C分别为三个分级系数，表示三个混合速率常数的每一个相对作用的大小（ α 指快速分布半衰期， β 指慢速分布半衰期， γ 指终末清除半衰期）



药物的速率常数和半衰期

- 速率常数（Rate constant）用字母k表示，指单位时间内某房室中药物被清除的百分比
- 半衰期一般指血浆半衰期，即血浆药物浓度降低一半所需要的时间。
- 半衰期为常数，与初始浓度无关
- 半衰期分类
 - 分布半衰期 $t_{1/2\alpha}$
 - 清除半衰期 $t_{1/2\beta}$

$$t_{1/2} = \frac{(\ln 2)}{k} = \frac{0.693}{k}$$



药物消除半衰期

半衰期数量 (%)	药物剩余 (%)	药物排除 (
0	100	0
1	50	50
2	25	75
3	12.5	87.5
4	6.25	93.75
5	3.13	96.87



半衰期的临床意义

- 描述药物的消除。单次给药后经过4 ~ 5个半衰期，血药浓度降低94 ~ 97%
- 持续静脉恒量输注时，血药浓度持续上升。药物进入体内速度与清除速度达到平衡，此时的血药浓度水平为坪值，即稳态血药浓度（ C_{pss} ）。一般持续静脉输注4 ~ 5个半衰期后，血浆药物浓度可达到 C_{pss} 的94 ~ 97%



持续输注瞬时半衰期理论

- 长期以来，人们习惯于以药物清除半衰期 ($t_{1/2\beta}$) 来预测持续输注后的苏醒时间
- 1991年，**Shafer**发现停止持续输注后药物浓度的下降速度与持续输注的时间有关
- 1992年，**Hughes**在前者的基础上提出持续输注瞬时半衰期（**Context - Sensitive Half - Time; CSHT**）的概念



持续输注瞬时半衰期

- 指停止持续输注药物后，中央室药物浓度下降50%所需的时间
- 随药物输注持续时间的延长而增大
- 在多房室模型时能很好地描述停药后机体对药物的处置速度



以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/926031004225010111>