

## 運動對藥物動力學之影響

何應志／國立體育學院

許美智／國立體育學院教授

### 摘要

藥物動力學為研究藥物進入生物體後產生某些生物效應時，影響作用部位之藥物含量的因素。即研究藥物在體內的吸收( absorption )、分佈( distribution )、代謝( metabolism )及排泄( excretion )之情形。有許多正在接受藥物治療的病人，醫生也建議他們從事適度的運動，然而有一些研究已證實運動會影響許多藥物的藥物動力，如此可能會影響到藥物的治療效果，甚至是治療指數狹小的藥物，而造成毒性及不良的後果。

關鍵詞：藥物力學。

### 壹、前言

當許多研究把焦點放在藥物對運動表現的影響，以及所衍生的運動禁藥問題時，卻很少人注意到運動本身對藥物治療上的影響。不僅是健康的一般人，有許多正在接受藥物治療的病人，醫生也建議他們從事適度的運動，在接受藥物治療的病人其身體活動通常較低，但是如果病人之病情並不會影響

到他們的身體活動時，他們便可能在日常生活中做適度的運動，甚至是激烈的運動，所以有許多服用不同種類藥物的人們也從事著規律的運動。雖然有許多證據顯示運動時許多藥物在生理學上和生化學上的因素會受影響，但目前所知道有關運動對藥物動力學之影響是相當有限的。

### 貳、藥物動力學之簡介

藥物動力學為研究藥物進入生物體後產生某些生物效應時，影響作用部位之藥物含量的因素。即研究藥物在體內的吸收( absorption )、分佈( distribution )、代謝( metabolism )及排泄( excretion )之情形。

#### 一、藥物的吸收：

藥物進入體液的最初過程稱為吸收( absorption )。影響藥物吸收的因素有：投藥途徑、藥物的劑型、溶解度與其他的物性等。

A. 經腸胃道吸收：藥物必須溶於溶液中形成分子態，才易被胃腸吸收。如果不是以溶液態給藥則吸收就比較慢，因為膠囊或

錠劑解離出藥物並溶解在消化液中都需要一般時間。腸胃道壁膜對未解離型、脂溶性藥物通透性較佳，而解離型的藥物則不易通過。藥物在小腸吸收後，在進入全身循環前，先經門靜脈循環，直接運送到肝，肝會代謝掉部分藥物，稱為初次效應 (first pass effect)。

- B. 非經腸胃道吸收：靜脈注射給藥時，藥物很快被吸收，因其吸收快，有些藥物必須緩慢注射，避免對心臟或其他器官造成毒性。用皮下或肌肉注射給藥的吸收速率取決於製劑的溶解度和該注射區的血液流量。懸浮液或膠狀製劑的吸收比水溶液慢。由於肌肉每單位重量中的血流量比皮下脂肪層多很多，所以對藥物的吸收較快。

## 二、藥物的分佈

血液中藥物進入組織的過程，稱為藥物的分佈。藥物進入血液循環後，必須穿過各種障壁，才能到達作用部位。大多數藥物經吸收後，均能均勻分佈於體內各組織，但有一些藥物在血液中及被酶代謝。有些藥物會與血漿蛋白（白蛋白）結合，因而延遲其作用，但藥物與白蛋白的結合是種可逆反應，其與血液中游離的藥物，成一平衡狀態，當游離型藥物在血中有效濃度降低時，被結合的藥物會再釋放出，因而延長藥物作用時間。另外有些藥物在體內的分佈，與其自身的理化性質及體內各種細胞膜特性有關。例

如血腦屏障(blood brain barrier: BBB)界於血液與中樞神經系統的細胞外液之間，其腦微血管外圍有神經膠質細胞包著，這使得許多水溶性物質無法穿透，但脂溶性物質則可。通常分子量較小或脂溶性較高的藥物，較易擴散通過細胞膜透入組織，也較易通過含高量脂質的腦組織。藥效作用後，其消失途徑一般是經由被生體轉化(biotransformation)及排泄(excretion)，但有些脂溶性高的藥物，可由其作用部位重新再分佈至其它的部位或組織。藥物在體內的重分佈(redistribution)可能影響到它在作用部位的效能，這也是藥物在體內除了生物轉化或排泄以外，使其效能消失的另一方式。

## 三、藥物的代謝

藥物經過代謝(metabolism)或生體轉化的結果，是形成更極性的水溶性代謝物，以便被腎臟過濾或分泌出去，且不易被腎小管被動再吸收回去，因而更有利於排泄的進行。代謝作用主要在肝臟內質網系統(endoplasmic reticulum)中進行，此系統含有微粒體酶(microsomal enzyme)，可使許多脂溶性藥物及外來化合物轉變成具水溶性的代謝產物。大部分藥物在肝臟中進行微粒體氧化作用及尿酸酸結合作用。

## 四、藥物的排泄

藥物自然吸收、分佈、經由循環至肝臟及其他代謝器官的生體轉化後，送到排泄器

官，再被排出體外。一般而言，極化的化合物多以原型排出，而非極化或脂溶性高的物質，多在體內先經改變為較極化和脂溶性較低的化合物再排出體外。

大部分的藥物是由腎臟排泄出去，藥物或其代謝物被排泄於尿液中，必須經過腎小球過濾、腎小管分泌、腎小管的再吸收等作用。所以有些藥物自腎小球過濾或由腎小管周圍細胞分泌入腎小管後，可被再吸收進入血液循環中，脂溶性越大的物質越容易被再吸收。解離型的弱酸或弱鹼的再吸收程度則視尿液 pH 值而定。尿液成酸性時，酸性藥物較易被再吸收，反之亦然。

## 參、運動對藥物動力學之影響

### 一、對藥物吸收之影響

口服藥物會受到胃排空速率、小腸吸收等因素之影響，一般預期運動所導致內臟血流量的減少會延緩口服藥物的吸收，但研究發現健康受試者經 4 小時的運動後 sulphamethizole, doxycycline 和 tetracycline 等藥物在體內的吸收速度加快(Ylitalo, et al., 1977)。發現 penicillin 經肌肉注射(intramuscular injection)後，非臥床的病人比臥床的病人有較高、且較快達到血液 penicillin 最大濃度(Schmidt & Roholt, 1966)。Gamble(1975)以 diazepam 進行肌肉注射後也發現經運動的受試者比休息的受試者有較高的最大血中濃度，且較快到達。亦有研究發現腿部的運動會加快經由腿部皮下注射胰島素的吸收速度(

Koivisto & Felig, 1978)。另外在經過 6 小時中度的運動後，methylsalicylate 透過皮膚吸收(percutaneous)的速度幾乎增加一倍(Danon et al., 1986)。

由此可知，運動對藥物吸收的影響跟給藥方式有密切的關係，口服藥物的吸收受較多因素影響，可能隨著藥物本身之特性而加快或減慢。而一般認為運動所導致肌肉注射、皮下注射及經皮膚藥物吸收速度加快的原因，包括皮膚與肌肉血液流速增加、淋巴腺擴大及肌肉收縮所造成的幫浦效應(Bevegard & Shepherd, 1966, 1967; Rowell, 1974; Rasio et al., 1967)。

### 二、對藥物分佈之影響

年輕受試者在打完 4 小時的籃球後的藥物分佈延遲，是造成給藥後血清中 sulphonamide 與 tetracycline 濃度較臥床休息組高的原因(Ylitalo et al., 1977)。但相反的，在室溫或 40°C 下走路或騎腳踏車 3 小時後，pralidoxime 及 p-aminohippurate 兩藥物在體內的分佈體積明顯增加(Schwartz & Sidell, 1973)。

運動時從脂肪組織釋放出游離脂肪酸(free fatty acids; FFAs)，會增加血液中 FFAs 的濃度(Ylitalo & Hinkka, 1985; Marsh et al., 1983)。研究指出 FFAs 會將藥物從原本與體內白蛋白(albumin)的鍵結點取代出來，而影響到使用藥物時的藥物動力學(Spector & Santos, 1973)。但研究卻發現劇烈的長時間運動對於

sulphadimidine 此一容易與白蛋白鍵結的藥物之藥物動力並沒有太顯著的影響(Ylitalo & Hinkka, 1985)。即使在試管實驗中證實 FFAs 會將 valproic acid 從與蛋白質的鍵結點取代出來，但研究發現在經過 45 分鐘的腳踏車運動後，雖然血液內的總 FFAs 量顯著增加，但對 valproic acid 此一藥物的藥物動力並沒有造成任何的影響(Marsh et al., 1983)

身體活動顯著地改變許多組織的血液循環，在活動肌群逐漸增加血流量的同時，未活動部位的血液循環量也相對減少。給藥的型式與運動的狀況的不同，可能會增加或減少藥物從血液中傳送到組織分佈的速度。雖然有研究指出運動中增加的游離脂肪酸會取代藥物與血液蛋白之鍵結，但在臨床實驗上並未發現對藥物分佈有明顯的影響。

### 三、對藥物代謝之影響

一般說來，當藥物本身有較高的肝臟清除速率(flow-limited)、較小的分佈體積、則必然有較短的半衰期，此時運動將會減緩此藥物的清除速率(Rosenbloom & Sutton, 1985)。這是因為運動中肝臟的血流量減少，較少的藥物被送至肝臟代謝(Schwartz et al., 1974; Arends et al., 1986)。Rowell(1974)發現當運動的持續時間增加時，indocyanine green 此一藥物在體內的半衰期也逐漸變長，他也測量出運動中的肝臟血流量只有平常之 60%。由此便可以解釋在經過 45-60 分鐘劇烈的腳踏車運動後，propranolol 與 acebutolol 此兩種高肝臟清除速

率藥物，在血液中濃度上升的原因了(Weber et al., 1987; Kendrick et al., 1987)。反之，低肝臟清除速率(capacity-limited)的藥物如 antipyrine，在經過 3 小時的運動後，清除速率並沒有改變(Schwartz et al., 1974)。

所以運動影響藥物的代謝是隨著藥物本身的代謝特性而不同，運動會減緩高肝臟清除速率(flow-limited)藥物的代謝速率，對於低肝臟清除速率(capacity-limited)的藥物則無影響。

### 四、對藥物排泄之影響

大部分的藥物是由腎臟排泄出去，通常臨床上以肌酸酐(creatinine)來測定腎小球的濾過速率，而以 PAH(para-aminohippurate)來估計腎臟的血流量。腎臟的血流量與尿液的排泄速率會受到運動明顯的抑制，即使是站立姿勢時的腎臟循環速率，也會比臥姿時稍微減小。相較於臥床 4 小時者，健康受試者運動 4 小時後尿液排泄速率下降至原本之 30% - 40%，尿液之 pH 值也下降約 0.5，同時 tetracycline 與 doxycycline 兩藥物的排泄明顯受到抑制(Ylitalo et al., 1977)。然而以健康受試者從事 2 小時一般身體活動，卻發現 digoxin 的腎臟清除速率，比靜止不動者，明顯增加許多，不過同時肌酸酐的清除速率卻沒有改變(Pedersen et al., 1983)。

因此運動對藥物排泄的影響，除了運動所導致的腎臟血流減少及尿液排泄抑制外，應該還受到藥物本身其他藥動性質的影響。另外，運動所造成之尿液 pH 值下降，會促進

酸性藥物在腎小管之再吸收，而減緩藥物之排泄。

## 肆、長期運動訓練對藥物動力學之影響

長期運動訓練可藉由改變肝臟中的酵素量或改變身體組成來影響藥物動力。研究報告顯示，在經過二週的treadmill running (50公尺/分，14%斜面，30分/天)或六週游泳(一小時/天)訓練後，母鼠肝臟中的總P-450酵素有顯著的增加(Frenkl et al., 1980)；但相反地，在經過八週的treadmill running (4天/週，起初速度8公尺/分鐘×30分鐘，末速度20公尺/分鐘×60分鐘)，卻發現公鼠肝臟中的P-450酵素下降了大約30~35%(Day & Weiner, 1991)。須注意的是以上兩實驗訓練持續之時間及性別的不同。在控制良好的動物實驗中，Frenkl等人(1980)發現在經過6週，每日游泳一小時的運動訓練後，母鼠體內antipyrene的清除速率增加，t<sub>1/2</sub>縮短。而Eddington等人(1998)以procainamide投予老鼠，卻發現在經過8週跑步機訓練的老鼠其體內之t<sub>1/2</sub>明顯大於未經運動訓練的老鼠。

在人體實驗中，Boel等人(1984)研究指出經過為期3個月，每日4~8小時，脈搏達到115的運動訓練後，antipyrene與aminopyrene在人體的清除速率分別增加了12%與13%，且此現象在運動訓練結束後6個月依然顯現。另外Panton等人(1995)研究指出在經過16週，每週三次，每次40分鐘，達到最大心

跳率70~85%的腳踏車或登階運動後，propranolol在人體內之藥動參數並沒有改變。

由以上文獻可知，不管在人體或動物實驗中，長期運動訓練對不同藥物之藥動上的改變皆有所差異。

## 伍、結論

運動會改變許多生理上的平衡，包括心血管、肺臟、腎臟、代謝和腸胃功能，進而影響體內藥物的吸收、分佈、代謝和排泄等藥物動力學參數。然而每種藥物有其不同的特性，且藥動參數間也會彼此影響，所以運動對藥物動力學之影響可說相當複雜。

運動會加速肌肉注射、皮下注射、皮膚擦拭等劑型藥物之吸收，可能導致有害的後果，例如，糖尿病患注射胰島素。而一些治療指數較小的藥物如digoxin，在從事一般身體活動與靜臥時的藥動即有相當大之差異，稍一不慎即會造成毒性。運動也會影響許多抗生素藥物的藥動，在使用時應更加注意，使能發揮預期的療效。另外長期規律運動或經高度訓練的運動員，其肝臟酵素量與身體組成的改變所導致的藥動變化，在接受藥物治療時也應加以考慮。所以運動所造成的藥物動力學改變，對藥物治療上的影響是不容忽視的。

## 參考文獻

Arends, B. G., Bohm, R. O. B., van Kemenade, J. E., Rahn, K. H. & van Baak, M. A. (1986).

- Influence of physical exercise on the pharmacokinetics of propranolol. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 31, 375-377.
- Bevegard, B. S. & Shepherd, J. T. (1966). Reactions in man of resistance and capacity vessels in forearm and hand to leg exercise. *Journal of Applied Physiology*, 21, 123-132.
- Bevegard, B. S. & Shepherd, J. T. (1967). Regulation of the circulation during exercise in man. *Physiological Reviews*, 47, 178-243.
- Boel J., Anderson L.B., Rasmussen B., Hansen S.H. & Dossing M. (1984). Hepatic drug metabolism and physical fitness. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 36, 121-126.
- Danon, A., Ben-Shimon, S. & Ben-Zvi, Z. (1986). Effect of exercise and heat exposure on percutaneous absorption of methyl salicylate. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 31, 49-52.
- Day, W.W. & Weiner, M. (1991). Inhibition of hepatic drug metabolism and carbon tetrachloride toxicity in Fisher-344 rats by exercise. *Biochemical Pharmacology*, 42, 181-184.
- Eddington, N.D., Adekoya, F. & Kharidia J. (1998). The influence of moderate and chronic exercise training on the pharmacokinetics of procainamide and N-acetylprocainamide. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 19, 291-296.
- Frenkl, R., Gyore, A., Meszaros, J. & Szeberenyi, Sz. (1980). The effect of muscular exercise on the microsomal enzyme system of the rat liver. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 44, 135-140.
- Gamble, J. A. S. (1975). Some factors influencing the absorption of diazepam. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 68, 772.
- Kendrick, Z. V., Cristal, N. & Lowenthal, D. T. (1987). Cardiovascular drugs and exercise interactions. *Cardiology Clinics*, 5, 227-244.
- Koivisto, V. A. & Felig, P. (1978). Effects of leg exercise on insulin absorption in diabetic patients. *The New England Journal of Medicine*, 298, 79-83.
- Marsh, T. D., Garnett, W. R., Poynor, W. J. & Pellock, J. M. (1983). Effects of exercise on valproic acid pharmacokinetics. *Clinical Pharmacology*, 2, 62-64.
- Panton, L. B., Guillen, G. J., Williams, L., Graves, J.E., Vivas, C., Cediell, M., Pollock, M. L., Garzarella, L., Krumerman, J. & Derendorf, H. (1995). The lack of effect of aerobic exercise training on propranolol pharmacokinetics in young and elderly adults. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 35(9), 885-894.
- Pedersen, K. E., Madsen, J., Kjaer, K., Klitgaard, N. A. & Hvidt, S. (1983). Effects of physical activity and immobilization on plasma digoxin concentration and renal digoxin clearance. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 34, 303-308.
- Rasio, E. A., Hampers, C. L., Soeldner, J. S. &

- Cahill, G. F., Jr. (1967). Diffusion of glucose, insulin, and Evans blue protein into thoracic duct lymph of man. *The Journal of Clinical Investigation*, 46, 903-910.
- Rosenbloom, D. & Sutton, J. R. (1985). Drugs and exercise. *The Medical Clinics of North America*, 69, 177-187.
- Rowell, L. B. (1974). Human cardiovascular adjustments to exercise and thermal stress. *Physiological Reviews*, 54, 75-195.
- Schmidt, H. & Roholt, K. (1966). Penicillin serum concentrations in relation to exercise. *Acta Pathologica et Microbiologica et Immunologica Scandinavica*, 68, 396-400.
- Schwartz, R. D. & Sidell, F. R. (1973). Effect of heat and exercise on the elimination of pralidoxime in man. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 14, 83-89.
- Schwartz, R. D., Sidell, F. R. & Cucinell, S. A. (1974). Effect of physical stress on the disposition of drugs eliminated by the liver in man. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 188, 1-7.
- Spector, A. A. & Santos, E. C. (1973). Influence of free fatty acid concentration on drug binding to plasma albumin. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 226, 247-258.
- Ylitalo, P., Hinkka, H. & Neuvonen P. J. (1977). Effect of exercise on the serum level and urinary excretion on tetracycline, doxycycline and sulphamethizole. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 12, 367-373.
- Ylitalo, P. & Hinkka, H. (1985). Effect of exercise on plasma levels and urinary excretion of sulphadimidine and procainamide. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology*, 23, 548-553.
- Weber, S., de Lauture, D., Rey, E., Darragon, T., Severins, J. P., Ditisheim, A., Olive, G. & Degeorges, M. (1987). The effect of moderate sustained exercise on the pharmacokinetics of nitroglycerine. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 23, 103-105.