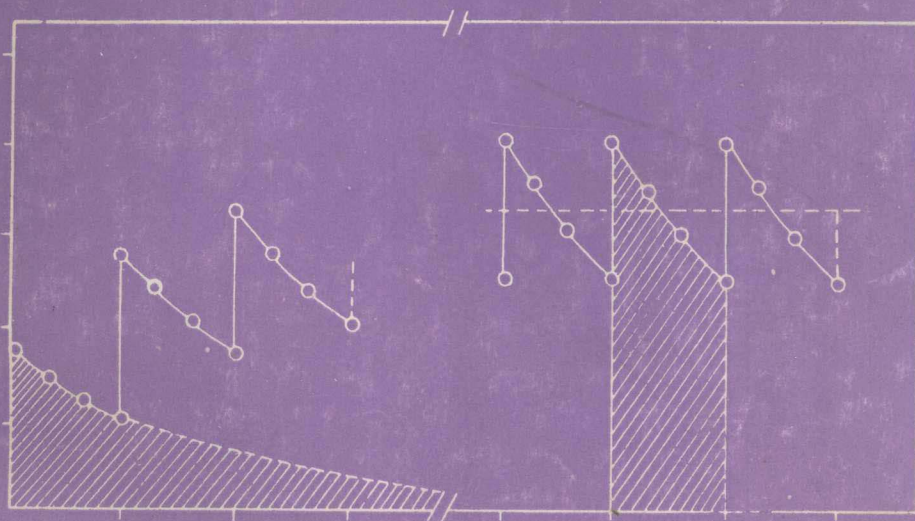


TDM 的理论与实践

DELILUNYUSHI JIAN



南京军区总医院药理科

TDM 的理论 与实践

DELILUN YU SHI JIAN



南京军区总医院医药科

TDM 的理论与实践

DELILUNYUSHI JIAN

主 编：陈 刚

编 者：陈 刚

卓海通

杨巷菁

凌树森

谈恒山

李启宁

袁倚盛

田兆云

南京军区总医院药理科

一九八五年五月

前 言

治疗药物监测(简称TDM)是临床医学中发展最快领域之一,从国外十多年的实践经验与取得的效果,已引起了更多人的注目,国内也有不少单位正在开展与探索这项工作,这对提高临床合理用药将起到很大的促进作用。

自1978年以来,我院开始了TDM的工作,几年来也取得了一些成绩。最近,接中央卫生部与总后勤部卫生部的指示,委托我院办学习班,以推广TDM工作,因此,促使我们总结数年的工作,这就是我们编写本书的动机。

本书共分五个部分:第一部分的基础知识,包括药动学的原理,不作公式推导,只作原理简单叙述及公式的解释;第二部分给药方案的设计,包括药动学模型的拟合,参数的求算及给药方案的设计,还介绍了计算器及微型计算机等计算工具在临床药动学中的应用;第三部分测定方法的介绍,包括各种测定方法的原理及实例介绍;第四部分是常用各种(类)监测药物的介绍,包括药动学性质、参数、测定方法及给药方案的设计等;第五部分实验,内容都是经过精选,代表各种类型的实验。总之,本书尽量做到理论与实践相结合,通俗易懂,可供实际工作者及临床药动学研究者的参考。

由于编写时间仓促,我们的水平又有限,错误之处实属难免,请读者批评指正。

——编者——

1985年5月

目 录

第一篇 基础知识.....	1
第一章 开展治疗药物监测的必要性.....	1
一、血药浓度与药理效应.....	1
二、决定血药浓度的药动学参数.....	3
三、影响血药浓度的因素.....	5
四、给药方案的个体化.....	8
五、治疗药物监测与合理用药.....	9
第二章 实验室的建立.....	17
一、实验室的建立是客观的需要.....	17
(一)现代医学离不开实验室.....	17
(二)治疗用药中存在着较多的问题.....	17
(三)国内外有了先例.....	17
(四)已经具备了条件.....	18
二、建立一个什么样的实验室.....	18
(一)工作关系.....	18
(二)实验室的工作内容与范围.....	18
(三)常规工作与研究工作相结合.....	19
三、如何建立一个实验室.....	19
四、可能遇到的几个问题.....	20
(一)方法学的解决.....	20
(二)外部质控的必要.....	20
(三)提高医疗质量.....	20
(四)TDM的局限性.....	21
第三章 治疗药物监测的程序.....	22
一、申请.....	22
二、取样.....	22
三、测定.....	22
四、数据处理.....	22
(一)应该重视.....	22
(二)内容与方法.....	23
五、结果的解释.....	25
(一)这是TDM的关键.....	25
(二)具体步骤.....	25

(三)有效血药浓度范围的确定·····	28
(四)与临床密切合作·····	29
第四章 药物代谢动力学·····	31
一、概述·····	31
二、基本概念·····	32
三、单室模型·····	34
四、二室模型·····	38
五、房室模型图·····	40
六、多剂量给药·····	41
七、非线性药代动力学·····	43
八、统计矩理论·····	45
九、药动学和药效学的关系·····	47
第五章 药物与血浆蛋白的结合·····	52
一、药物与血浆蛋白的结合·····	52
二、药物与血浆蛋白的结合是一个动态过程·····	53
三、百分结合率对血浆中药物量的影响·····	54
四、结合常数对药物分布性质的影响·····	56
五、白蛋白对蛋白结合的影响·····	58
六、药物与血浆蛋白结合的结果·····	59
七、蛋白结合的竞争性结合·····	59
八、疾病状态时,药物的蛋白结合率·····	60
九、药物的蛋白结合率在TDM中的意义·····	61
第六章 表观分布容积·····	62
一、什么是表观分布容积·····	62
二、药物的分布与分布容积·····	63
(一)药物在体内的转运与分布·····	63
(二)药物向组织移位·····	64
(三)表观分布容积与药物的结合率·····	66
三、表观分布容积的估算·····	67
(一) $V_{外推}$ 的估算·····	67
(二) $V_{面积}$ 或 V_{β} 的估算·····	67
(三) $V_{输注}$ 的估算·····	67
(四)多房室时, V_c 的估算·····	68
(五) V_{ss} 的估算·····	68
(六)各种方法估算的分布容积的意义和关系·····	69
第二篇 方法学·····	71
第七章 血药浓度测定方法的选择·····	71
一、哪些药物在什么情况下需要监测? ·····	71
二、测定什么? ·····	72

三、测定方法的选择与建立	73
(一)可能选择的方法	73
(二)方法选择的依据	77
(三)方法选择的标准	77
(四)方法建立过程的注意点	78
第八章 血药浓度测定的质量控制	81
一、常用术语	81
二、质控方法	82
(一) $\bar{X} - R$ 管理图数据表的制备	82
(二)管理线的计算	83
(三)管理图的制备	83
(四)管理图的用法	84
第九章 唾液中药浓度的测定	85
一、唾液的性质	85
二、药物转运的方式	86
三、唾液取样的方式	87
(一)自然取样法	87
(二)物理刺激法	87
(三)化学刺激法	87
(四)引流法	88
四、唾液取样的注意点	88
五、唾液样品的处理	89
附:一些药物在唾液(S)及血浆(P)中浓度比值表	89
附:血浆中游离药物浓度测定法	90
第十章 吸光光度法在血药浓度测定中的应用	92
原理	92
测定方法的建立	93
应用及实例	95
一些专门技术的应用	99
一、示差分光光度法	99
二、双波长测定法	99
三、导数光谱法	100
五、仪器的校正	101
第十一章 色谱法	102
一、概述	102
二、GLC的固定相和HPLC的柱填料	102
三、检测器	104
四、色谱定量	105
五、流动相	105

六、样品的预处理	106
(一)去蛋白	106
(二)样品中被测组分的提取	108
(三)衍生物化	108
第十二章 微生物法	111
一、测定原理	111
二、标准溶液的配制	111
三、试验菌株的选择	112
四、菌液的制备	112
五、琼脂平板的制作	112
六、样品的测定	112
(一)样品收集	112
(二)样品测定	112
(三)影响精度的因素	112
第十三章 放射免疫分析法	114
一、测定原理	114
二、测定条件和方法	116
(一)基本条件	116
1.抗原 2.标记抗原 3.抗体 4.抗原—抗体分离技术 5.标准曲线	
和样品的测定 6.测定仪器、设备和技术	
(二)操作方法	119
三、方法的灵敏度与特异性	119
四、在血药浓度监测中的应用与注意事项	119
第十四章 酶免疫分析法在临床药学中的应用	122
一、前言	122
二、原理	122
(一)均相酶免疫分析法	122
(二)非均相酶免疫分析法	123
三、实验条件	124
(一)抗原	124
(二)抗体	125
(三)酶标记物	125
(四)酶和底物	125
(五)固相载体	127
四、检测应用	127
(一)实验条件的选择	127
(二)实验操作	128
(三)影响酶免疫分析法的因素	130
第三篇 给药方案	134

第十五章 给药方案的制订	134
一、列线图法	134
二、参数法	135
三、血药浓度测定法	137
(一)比例法	137
(二)一点法预测维持剂量	138
(三)重复一点法	138
(四)血清肌酐法	140
(五)拟合模型求算参数法	141
四、图解法	142
五、迭加法在给药方案设计中的应用	142
六、1%水平线的应用	144
第十六章 肌酐清除率的计算	145
第十七章 生物半衰期与给药方案	149
一、什么是生物的半衰期	149
二、 $t_{1/2}$ 在用药中的意义	149
三、 $t_{1/2}$ 在制订给药方案中的应用	152
四、由 $t_{1/2}$ 确定给药间隔的简易方法	154
五、制定给药方案时的注意点	155
第十八章 药物清除率与给药方案	156
一、什么是清除率?	156
二、由Cl _s 确定给药剂量 D	156
三、由稳态时C _{av} 来确定血药浓度的波动范围	157
四、吸收给药时, t_{pk} 及C _{max} 的估算	157
第十九章 一点法与重复一点法的原理与应用	168
一、一点法	162
二、重复一点法	163
三、重复一点法公式在静脉滴注中的应用	164
第二十章 一点法预测维持剂量	166
一、数学原理	166
二、 e^{kt_1}/kt_1 值的估算	167
三、 e^{kt_1}/kt_1 值的选用与误差	168
四、表20-2的使用方法	168
五、应用实例	169
六、小结	170
第二十一章 图解法求算药动学参数及给药方案	171

一、主图	171
(一)原理	171
(二)设计	171
(三)用法	172
(四)读取结果的改进	173
二、肾衰算图	174
三、积累因子算图	175
四、举例	177
第二十二章 微机在临床药动学中的应用	188
药理学模型的拟合	188
一、步骤	188
二、方法	188
(一). 剩余法 (二). 剩余法的改进	188
(三). 非线性最小二乘法	191
(四). 阻尼非线性最小二乘法	193
(五). 单纯形法	193
三、几个注意的问题	195
(一). 权重选取 (二). 滞后时间	195
(三). 初值的选取	195
(四). 测定结果的准确性, 这是拟合模型的基础	195
制定给药方案	196
(一)数据库的建立	196
(二)不等间隔、不等剂量时, 计算血药浓度	196
(三)快慢滴注时, 血药浓度的计算	197
其他	199
第二十三章 微型计算机及其在药理学中的应用	200
一、概述	200
二、计算机系统的组成	202
(一)微处理机	203
(二)存贮器	203
(三)输出设备	204
(四)软件	204
三、利用计算机解决实际问题的过程	206
四、在药理学中的应用	207
(一)数据处理	207
(二)模拟预报	207
(三)情报检索	208
(四)在数学上	208
(五)实时控制	208

微机的选购.....	208
第二十四章 计算器fx—3600p 在临床药动学中的应用.....	210
一、利用LR功能, 根据剩余法原理, 计算药动学参数.....	210
(一)线性回归公式.....	210
(二)几个专用键介绍.....	210
(三)实例.....	211
二、程序化算法在临床药动学中的应用.....	214
(一)简介.....	214
(二)程序步的计算.....	214
(三)几个专用键.....	215
(四)程序的编制.....	216
(五)药动学中几个常用程序.....	217
(六)实例.....	218
三、积分运算在计算 AUC 中的应用.....	224
(一)符号介绍.....	224
(二)寄存器内容.....	225
(三)操作分二步.....	225
(四)注意点.....	225
(五)实例.....	225
第四篇 各论.....	227
第二十五章 庆大霉素.....	227
一、概述.....	227
(一)理化性质.....	227
(二)生物活性和抗菌作用.....	227
(三)药理学和毒理学性质.....	227
二、体内过程.....	229
(一)吸收.....	229
(二)分布.....	229
(三)代谢.....	230
(四)排泄和消除.....	230
三、药物动力学性质.....	232
四、有效血药浓度范围.....	234
五、测定方法.....	234
六、合并用药.....	235
七、给药方案的设计.....	236
第二十六章 氨茶碱.....	244
一、药理作用.....	244
二、体内过程.....	244
三、药动学.....	244

四、药物相互作用	245
五、有效血药浓度范围	245
六、测定方法	245
七、求算药动学参数与给药方案	247
第二十七章 地高辛	250
一、药理作用及应用	250
二、不良反应及其防治	250
三、体内过程	251
(一)吸收 (二)分布 (三)代谢 (四)排泄	251
四、药物动力学	252
五、药物相互作用	252
六、治疗浓度范围	252
七、测定方法	253
八、给药方案	256
(一)地高辛预报值在监测中的应用	256
(二)肾功能损害病人的给药方案	257
1. 给药方案的调整	257
2. 体表面积计算法	258
3. 肌酐清除率图解法	259
第二十八章 乙胺碘呋酮	261
一、概述	261
二、药理作用	261
三、体内过程	261
四、药代动力学	262
五、有效血药浓度范围	269
六、HPLC法测定方法	266
七、给药方案	268
第二十九章 利多卡因	266
一、概述	269
二、药理作用与用途	269
三、体内过程	269
四、药物动力学性质	270
五、有效血药浓度范围	272
六、血药浓度测定方法	272
七、给药方案	273
(一)静脉给药	274
(二)气管内给药	275
(三)充血性心衰病人的给药方案	276
第三十章 锂盐	278

一、概况	273
(一)锂的理化性质	278
(二)药理作用	278
(三)毒付反应	278
二、体内过程	279
三、药物动力学性质	280
四、有效血药浓度	282
五、测定方法	282
六、给药方案的设计	283
七、临床用药研究实例	284
第三十一章 苯妥英钠	287
一、药理作用和应用	287
二、付反应	287
三、体内过程	287
四、药物动力学	288
五、有效血浓度	289
六、药物相互作用	290
七、测定方法	290
(一)放射免疫法	(二)紫外分光光度法
(三)高压液相法	(四)气相色谱法
	(五)其他
八、给药方案	294
(一)图解法	(二)联立方程法
(三)直线图法	(四)列线图法
(五)双倒数图解法	
九、临床监测中注意事项	298
附：游离浓度测定——唾液中苯妥英浓度的测定	299
第三十二章 青霉素类	302
一、概述	302
二、测定青霉素血药浓度的意义	302
三、药理作用	303
四、体内过程	303
五、药代动力学	304
六、药物的相互作用	305
七、有效血药浓度范围	305
八、HPLC 测定方法	306
九、给药方案	310
第三十三章 速尿	314
一、概述	314
二、药理作用	314

三、体内过程	314
四、动力学模型	315
五、药物的相互作用	315
六、有效浓度范围	316
七、HPLC 测定方法	316
八、给药方案	317
第五篇 实验部分	318
第三十四章 测定方法生物药剂学与药动力学实验	318
一、方法学实验	318
实验一、阿斯匹林血药浓度测定	318
实验二、硫酸镁血药浓度测定	319
实验三、氨茶硷血药浓度测定	320
实验四、青霉素血药浓度测定	321
实验五、苯妥因钠血药浓度测定	322
实验六、庆大霉素血药浓度测定	323
二、生物药剂学实验	324
实验七、阿斯匹林溶出速率测定	324
实验八、阿斯匹林绝对生物利用度研究	328
三、药代动力学实验	329
实验九、肌注青霉素G 钾动力学研究	329
实验十、静注氨茶硷动力学研究	330
实验十一、硫酸镁动力学研究	331
实验十二、静滴庆大霉素动力学研究	332
四、后附	335
附录A 药动力学参数	333
附录B 指数函数表与 $(\frac{1}{x})^n$ 函数表	350
附录C 剩余法	355
附录D 面积的估算	363
附录E 利用迭加原理对多次给药后的血药浓度的预测	366

第一篇 基础知识

第一章 开展治疗药物监测的必要性

最近二十年来,在药学领域中,发展了两门与临床实践直接有关的学科,这就是临床药理学与生物药剂学,这二门学科的基础理论都是与药物动力学紧密地联系在一起的。

临床药理学(Clinical Pharmacology)的概念在三十年代就已提出,到五十年代开始认识到它对医学的重要性,真正得到发展是从六十年代初开始的。其所以发展迅速主要由于三方面的原因:新药数量激增,需要加强评价与管理;发生了一些药物治疗的毒副反应,如六十年代初期,欧洲发生了反应停(Thalidomide)的致畸作用,引起了各方面的震惊;在长期医学实践中认识到要做到安全有效地使用药物,就必须加强药物在人体内作用规律的认识。临床药理学的主要内容:研究新药疗效与毒性的评价;药物动力学与生物利用度的研究;药物临床试用的研究;药物相互作用和作用原理的研究。

生物药剂学(Biopharmaceutics; Biopharmacy)也是六十年代迅速发展起来的药剂学新分支。五十年代初,人们认为药剂学纯粹是一门药品加工工艺学,仅仅是使药物具有美观的外形,或者掩盖不良嗅味等,而药剂的疗效与副作用纯曾是由药物的化学结构所决定。但到了六十年代,由于药学基础理论的发展与医疗事故的教训,迫使人们认识到剂型因素、生物因素对药效的影响,有时甚至是起着非常重要的影响。生物药剂学研究的主要内容:药物及其剂型在体内的吸收、分布、代谢与排泄过程,阐明药物的剂型因素、生物因素与药效之间的关系,为正确评价药剂质量、合理制药与临床用药提供依据。

当临床药理学和生物药剂学与日常医疗实践相结合时,一个很重要的作用就是提高临床用药的有效性、与安全性。国外很多国家的医院或医学中心成立临床药理研究机构、药物动力学研究室或治疗药物监测(TDM, Therapeutic Drug Monitoring)室来承担此任务。其重要的手段就是测定血液或其他体液中药物浓度,在药物动力学基础理论的指导下,应用电子计算机拟合各种数学模型,求出各种参数,制订合理的给药方案,达到最佳的治疗效果。本书着重介绍这方面的情况。

一、血药浓度与药理效应

当药物经各种途径进入体内后,血液则成为药物体内转运枢纽,绝大多数药物借助血液到达作用部位或受体部位。药物集结至一定浓度后,才能产生应有的药理效应。

药物在体内的分布是不均匀的,这种分布关系和药物作用之间未必都存在着直接关系,分布多的组织,不一定是表现药理作用的器官。不过应该指出,药物在组织中的分布,或在作用部位与受体的结合,是一种可逆性的生理生化过程,而且这种过程服从于质量作用定律,

并处于动态平衡之中。

药物治疗作用的强弱与维持时间的长短，在理论上取决于在受体部位保持有活性型药物的足够浓度，由于药物可以从细胞外液进入组织与受体作用，对大部分药物而言，药物作用的强弱与细胞外液中的药物浓度成正比，而组织中细胞外液药物浓度又与血浆中药物浓度相平衡，所以血浆中药物浓度可以间接地作为受体反应部位药物浓度的指标。血液中药物的—部分与血浆蛋白结合，另一部分处于游离状态，只有后者才能通过膜进入细胞外液并集中于组织的受体上，但由于测定方便，人们常以血浆中的总浓度作为观察的指标。

四十年代后期，Brodie等发现药物的药理作用与血药浓度密切相关。相同的血药浓度在不同种属的动物，可以得到极为相似的药理反应，例如保泰松在兔与人的抗炎作用有效剂量各为300mg/kg及5~10mg/kg，相差达几十倍，但有效的血药浓度都在100~150μg/ml附近。更有意义的是，苯妥英钠在大部分患者抗惊厥和抗心律失常的有效血药浓度在10—20μg/ml之间。随着血药浓度增高，毒性反应也加重。在血药浓度达20~30μg/ml时，可出现眼球震颤；30—40μg/ml时出现运动失调；超过40μg/ml可出现精神异常。同样，水杨酸血药浓度与疗效和毒性的关系也很密切。详见表1-1

表1-1 水杨酸血药浓度与疗效和毒性的关系

血药浓度(μg/ml)	50~100	>250	350~400	550~850	800~1100	1250~1400	1600~1800
疗效或中毒症状	镇痛	抗风湿	抗炎	轻度中毒	中度中毒	重度中毒	致死

过去曾错误地认为所有药物都是服药剂量愈大则血浆中药物浓度按比例升高，因此当临床观察未出现预期疗效时，医生常常加大服药量，由于从给药到产生药效，是一个非常复杂的过程(见图1-1)。多数情况下，不能单依据剂量来预测机体的反应。随意加大剂量，会出现意想不到的后果，如苯妥英钠的血浆浓度与剂量之间，只在一定范围内呈线性关系，超过此剂量后，口服剂量稍有增加，即可导致血浆药物浓度显著增高，此现象称为饱和动力学(saturation kinetics)，这是由于某些药物代谢酶

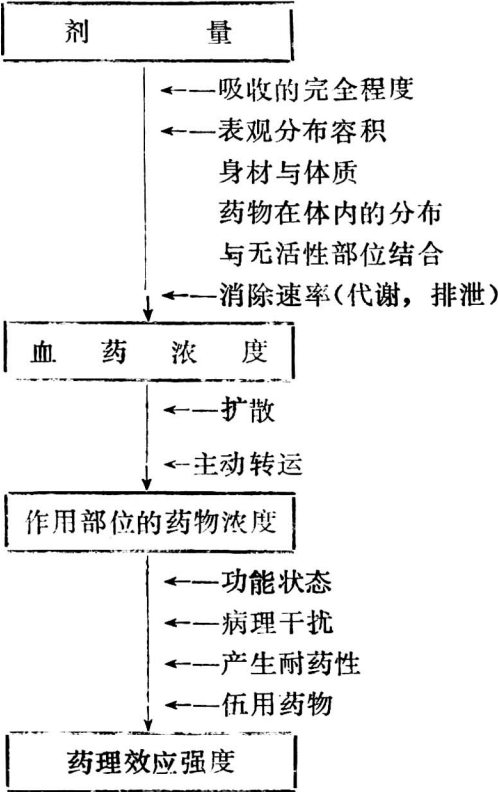


图1-1 药物在人体的剂量-效应关系及其影响因素

能力有限所致。此时病人很容易出现药物中毒反应。所以监测血药浓度就能使药物浓度控制在最适治疗范围内。

二、决定血药浓度的药动学参数

药物代谢动力学 (Pharmacokinetics) 是定量地研究药物在体内的过程。药物进入机体后, 各部位的药物浓度, 随时间而不断运动变化。这些变化虽然很复杂, 但变化历程还是服从一定的规律。药物代谢动力学是应用数学模型来描述这些过程, 根据给药途径、剂量和时间等的函数关系, 可以预测体内不同部位的药物浓度。

常用的药动学参数有: 吸收速率常数(k_a), 表示药物在使用部位吸收入体循环的速度; 吸收分数(F), 表示药物进入体循环的量与所用剂量的比值, 静脉注射时, F 为 1, 口服或肌肉注射时, $F \leq 1$; 表观分布容积 (V), 表示药物在体内分布广窄的程度, 静脉注射时, 由剂量被除于血药浓度得出; 消除速率常数(K), 表示药物在体内代谢、排泄的速度; 生物半衰期($t_{0.5}$), 是药物在体内消除一半所需要的时间。

(一) k_a 的改变, 可以引起血药浓度的改变。药物服用后, 血药浓度随着不断吸收而升高, 药物的消失也随着血药浓度的升高而增加, 当吸收的速度与消除的速度相等时, 血药浓度达到了峰值, 达到峰值的时间为峰时。 k_a 增大, 血药浓度的峰值也增大, 而峰时却缩短。相反, k_a 缩小, 可使血药浓度下降, 甚至降到最小有效浓度以下(见图1-2)。

(二) F 的改变, 也影响血药浓度。血药浓度会随着 F 的增加而升高, 药物的 F 值与药剂剂型及其质量有关。口服时, F 值与饮食、服药时间都有关。

(三) K 的改变, 血药浓度将随着 K 的增大而下降, K 的减小而升高。在多剂量服药时, K 的改变, 也会改变稳态浓度的范围, K 值越小, 范围就越窄。

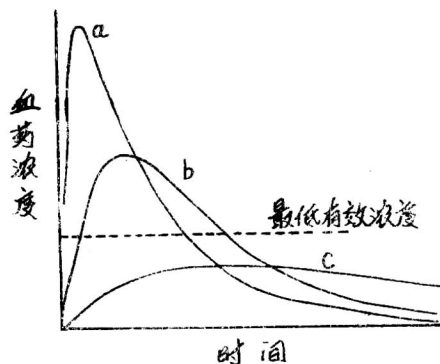


图1-2 吸收速率 k_a 对血药浓度的影响

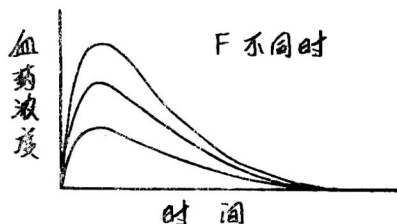


图1-3 F 不同时, 血药浓度的变化

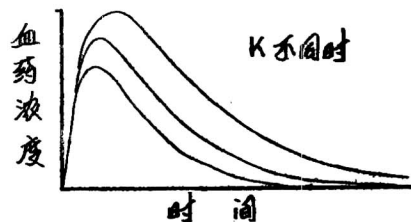


图1-4 K 值不同时, 血药浓度的变化