

临床治疗药物 监测的方法和应用

李金恒 主 编

 人民卫生出版社

临床治疗药物监测的 方法和应用

主 编 李金恒

编 者 (以姓氏笔画为序)

陈小铭 陈 冰 李金恒 芮建中
郭联庆 倪 立 谈恒山 袁倚盛
曹晓梅 储小曼 蔡明虹

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目 (CIP) 数据

临床治疗药物监测的方法和应用/李金恒主编.

—北京:人民卫生出版社,2003.6

ISBN 7-117-05574-X

I. 临… II. 李… III. 药物-监测 IV. R969

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 053675 号

临床治疗药物监测的方法和应用

主 编: 李 金 恒

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: [http://www. pmph. com](http://www.pmph.com)

E - mail: [pmph @ pmph. com](mailto:pmph@pmph.com)

印 刷: 北京人卫印刷厂(尚艺)

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 39

字 数: 866 千字

版 次: 2003 年 9 月第 1 版 2003 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-05574-X/R·5575

定 价: 56.00 元

著作权所有,请勿擅自用本书制作各类出版物,违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

市 委 办 公 室 秘 书 长 王 建 华 接 见 了 来 宾 。

本书可供医药单位从事治疗药物监测的临床医师、药师和技术人员阅读参考，可作为医药院校临床药学和临床药理学本科生、研究生的辅助读物，对从事新药制剂的药物动力学和生物利用度研究的专业工作者也有一定的参考价值。

前 言

药物治疗学正经历着由公式化向个体化治疗方向的转变。传统的用药是参照推荐的平均剂量给药，而实际上不同患者对药物剂量的需求是不同的。造成药物作用的上述差异源于多种因素，如患者的年龄、性别、体重及其他遗传因素的个体差异；药物的剂型、给药途径、生物利用度和药物动力学过程的差异；患者自身疾病状况的差别；合并用药引起的药物相互作用等。因此，只有针对每个病人的具体情况制定出个体给药方案，才能使药物的治疗真正实现安全有效。

治疗药物监测和药物动力学及生物利用度研究的根本目的是促进临床安全有效地用药。对那些安全范围窄、个体差异大或需要长期使用的药物，通过开展治疗药物监测，将有助于优化临床治疗药物的选择和个体给药方案的设计。而研究药物制剂的药物动力学特征及被人体吸收利用的程度，将进一步为新药制剂的合理应用提供坚实的科学基础。

治疗药物监测的重要性已为临床实践所证实，国家卫生部在医院分级管理中明确要求三级医院应开展血药浓度监测工作。我院[陈刚]教授等于 20 世纪 80 年代初在国内较早开展治疗药物监测和药动学工作，曾经受国家卫生部和总后卫生部的委托，举办过多期学习班。为了进一步促进治疗药物监测等工作的普及和深入，我们编写了本书。对于国内外最经常性监测血药浓度的数种药物，详细介绍了临床实践中可用的血药浓度测定方法；同时也介绍了临床药动学领域的新知识和新进展，以及新药制剂人体药物动力学和生物利用度研究的技术方法。针对国内的现状，还着重阐述了色谱技术的原理和 HPLC 实用技术在治疗药物监测中的应用等。

本书有较强的实用性，许多内容是编写人员自身工作实际的点滴经验和体会。期望本书的出版对从事临床治疗药物监测以及药物动力学研究的专业工作者有所帮助。

由于水平有限，难免有错误和不妥之处，尚请同道和读者不吝指正。

编 者

2003 年 3 月

目 录

上篇 临床治疗药物监测篇

第一章 治疗药物监测与临床合理用药	1
第一节 概述	1
第二节 血药浓度与药理效应	1
第三节 影响血药浓度的因素	2
一、药剂因素	2
二、生理因素	3
三、病理因素	3
四、遗传因素	3
五、环境因素	4
六、时间因素	4
第四节 治疗药物监测的临床意义	4
一、提高制剂的质量	4
二、实施个体化给药	5
三、确定给药间隔	6
四、选择实用的给药方案	7
五、应用非线性动力学特征的药物	7
六、避免不合理用药	8
七、治疗药物监测的局限性	8
第二章 治疗药物监测与给药方案设计	10
第一节 概述	10
第二节 有效血药浓度范围	11
第三节 实施治疗药物监测的指征和原则	13
一、治疗药物监测的临床指征	13
二、决定是否进行治疗药物监测的原则	14
第四节 治疗药物监测的实施方法	15
一、方法步骤	16
二、采样的时间及注意	16
三、血药浓度测定方法	17
第五节 血药浓度测定结果的解释	19

2/目录

一、掌握必要的资料	19
二、结果解释的程序	21
第六节 给药方案设计	22
一、稳态一点法	23
二、重复一点法	23
三、肾衰时的参数校正	24
第七节 治疗药物监测实验室的建立	24
一、硬件建设	25
二、人才培养	25
 第三章 卡马西平血药浓度监测	28
第一节 概述	28
第二节 基本作用与应用	28
一、药理作用	28
二、临床应用	28
三、药物动力学	29
四、不良反应	29
五、药物相互作用	30
六、应用注意	30
第三节 血药浓度测定	32
一、RP-HPLC 法测定微量血浆中卡马西平浓度	32
二、RP-HPLC 法测定卡马西平血药浓度	33
三、HPLC 法监测血清中卡马西平血药浓度	34
四、RP-HPLC 法测定血清中游离卡马西平、总卡马西平和主要代谢产物	34
五、RP-HPLC 法测定血清中卡马西平等三种抗癫痫药物	35
六、荧光偏振免疫分析法	37
 第四章 丙戊酸血药浓度监测	40
第一节 概述	40
第二节 基本作用与应用	40
一、药理作用	40
二、药物动力学	41
三、有效浓度	42
四、不良反应	43
五、药物相互作用	43
第三节 血药浓度测定	44
一、免疫法	44
二、气相色谱法	45

三、高效液相色谱法	47
四、游离浓度的测定	49
第五章 苯妥英血药浓度监测	51
第一节 概述	51
第二节 基本作用与应用	51
一、药理作用	51
二、药物动力学	52
三、有效血药浓度	54
四、药物相互作用	54
五、不良反应与注意事项	54
六、治疗药物监测的应用	55
第三节 血药浓度测定	58
一、荧光偏振免疫分析法	58
二、高效液相色谱法	62
三、放射免疫测定法	66
四、紫外分光光度法	67
五、气相色谱法	68
第六章 丙米嗪血药浓度监测	72
第一节 概述	72
第二节 基本作用与应用	72
一、药理作用及应用	72
二、药物动力学	72
三、影响药物处置的因素	73
四、有效浓度和潜在中毒浓度	73
五、不良反应和禁忌证	74
六、药物相互作用	74
第三节 血药浓度测定	75
一、萃取、浓集后 HPLC 法测定	75
二、固相萃取、GC/NPD 毛细管色谱法	75
三、反相 HPLC 法	75
四、HPLC 电化学检测测定法	76
五、HPLC 紫外法测定丙米嗪及其代谢物	77
六、薄层色谱法测定丙米嗪及其代谢物	77
第七章 地高辛血药浓度监测	79
第一节 概述	79

第二节 基本作用与应用	79
一、药理作用及临床应用	79
二、药物动力学	80
三、影响药物处置的因素	81
四、有效浓度和潜在中毒浓度	81
五、不良反应	81
六、药物相互作用	82
七、地高辛应用注意	83
第三节 血药浓度测定	83
一、放射免疫法	83
二、固相双抗体沉淀放免法	84
三、复合酶免疫法	86
四、时间分辨荧光免疫分析法	87
五、生物素-链霉亲和素免疫法	88
六、克隆酶免疫法	89
七、化学发光酶免疫法	89
八、荧光偏振免疫分析法	90
九、柱前衍生化 HPLC 测定法	91
第八章 茶碱血药浓度监测	92
第一节 概述	92
第二节 基本作用与应用	92
一、药理作用	92
二、药物动力学及影响因素	92
三、有效浓度和潜在中毒浓度	93
四、不良反应	94
五、药物相互作用	94
第三节 血药浓度测定	96
一、紫外分光光度法	96
二、高效液相色谱法	97
三、荧光分光光度法	98
四、均相酶免疫分析法	99
五、荧光偏振免疫分析法	99
六、克隆化酶供体免疫分析法	99
七、薄层扫描内标法	99
八、高效毛细管电泳法	100
第九章 环孢素血药浓度监测	102

第一节 概述	102
第二节 基本作用与应用	102
一、药理作用	102
二、药物动力学	103
三、有效浓度	106
四、潜在中毒浓度	107
五、不良反应	108
六、药物相互作用	109
第三节 血药浓度测定	111
一、高效液相色谱法	111
二、荧光偏振免疫分析法	113
三、放射免疫法	114
四、特异性亲环素 A 结合法	114
第十章 甲氨蝶呤血药浓度监测	117
第一节 概述	117
第二节 基本作用与应用	117
一、药理作用	117
二、药物动力学	118
三、有效血药浓度	119
四、药物相互作用	120
五、不良反应与注意事项	121
六、治疗药物监测的应用	121
第三节 血药浓度测定	123
一、高效液相色谱法	123
二、紫外分光光度法	128
三、荧光偏振免疫分析法	129
四、放射免疫法	132
五、微生物法	135
六、荧光分光光度法	137
第十一章 治疗药物监测的质量控制	140
第一节 预防性室内质量控制	140
一、加强实验室管理	140
二、提高人员素质	140
三、仪器设备	141
四、测定方法	142
五、标准品	142

六、试剂	143
七、标本	143
第二节 回顾性室内质量控制	143
一、控制物	143
二、最佳条件下的变异	144
三、已知值质控血清常规条件下的变异	145
四、未知值质控血清常规条件下的变异	146
五、质量控制图及其绘制方法	147
六、质控图的使用和分析	147
七、应该注意的问题	150
第三节 室间质量控制	151
一、室间质量控制的程序	151
二、室间质量控制的评价指标	151
三、开展室间质量控制的条件和注意事项	152
四、国内外室间质控现状	153
第四节 全军治疗药物监测质量控制概况	155
一、质控物	156
二、室间质量控制	158
三、内部质控	161
第十二章 治疗药物监测在药学监护中的应用	164
第一节 概述	164
第二节 临床药师与药学监护	165
一、药学监护的宣传和实践	165
二、扩大药学监护的服务对象	166
三、开展药学监护的信息服务	166
四、建立队伍和培养人才	166
第三节 药学监护中治疗药物监测相关知识的重要性	167
一、药物动力学知识	167
二、医学知识	170
三、其他相关知识	170
第四节 治疗药物监测与药历	170
一、什么情况下需要建立药历	171
二、药历的内容	171
三、建立药历必须下临床	175
四、部分药物的药学监护注意事项	176

中篇 临床药物动力学篇

第十三章 临床药物动力学	179
第一节 概述	179
第二节 临床药物动力学研究	180
一、研究目的与要求	181
二、药物动力学参数及其意义	181
三、药物动力学有关知识	181
四、药物动力学参数计算实例	185
五、药物半衰期的临床价值	188
六、药物动力学研究的实施	188
七、药物动力学研究注意事项	189
八、统计分析	189
第三节 药物动力学研究新进展	190
一、时间药动学研究	190
二、手性药物的药动学研究	191
三、蛋白质及多肽类药物的药动学研究	192
四、游离型药物的研究	193
五、中药药动学研究	193
第十四章 群体药物动力学	206
第一节 群体药物动力学简介	206
一、引言	206
二、基本概念	207
三、群体药物动力学研究基本方法	208
四、群体药物动力学参数及其意义	209
第二节 NONMEM 法基本原理	210
一、数学模型	210
二、实验设计	212
三、数据收集	214
第三节 群体药物动力学参数估算	215
一、群体药物动力学参数估算方法评价	215
二、NONMEM 法目标函数	216
三、NONMEM 法数据分析	216
四、应用实例	219
第四节 NONMEM 群体分析法的应用	227
一、在常规治疗监测中的应用	227

二、特殊生理病理病人群体分析	228
三、生物利用度研究	228
四、合并用药的定量化研究	228
五、生理模型群体分析	228
六、群体药效学	229
七、新药开发和临床评价	229
八、优化个体给药	229
第五节 NONMEM 程序简介	230
一、组成	230
二、运行环境	231
三、NONMEM 的安装	231
四、使用	232
五、NONMEM 软件的新进展	234
第六节 群体药物动力学参数的临床应用	236
一、群体药物动力学与临床合理用药	236
二、群体药物动力学参数与初始给药	236
三、群体药物动力学参数临床应用的步骤	239
第十五章 临床药效动力学	243
第一节 药效动力学的基本规律	243
一、引言	243
二、药物作用与药理效应	243
三、药物的量效关系	244
四、药物的不良反应	244
五、药物作用的水平	245
六、药物作用的靶点	246
七、影响药效作用的几种特殊因素	248
第二节 临床药效动力学简介	249
一、概念	249
二、原理	249
三、 $E_{\max}$ 的治疗结果	249
四、药效的滞后	250
五、给药方案及药物效应	250
六、蛋白结合和药物效应	250
七、靶浓度	251
第三节 药物动力学-药效动力学结合研究	251
一、药效动力学与浓度的关系	251
二、药效动力学研究的重要性	252

三、临床药效动力学研究中存在的问题	252
第四节 药效指标的选择	253
一、对药效指标的要求	253
二、中枢神经系统药物的药效指标	253
三、心血管系统药物的药效指标	254
第五节 药效动力学模型	255
一、固定的效应模型	255
二、线性模型	255
三、对数线性模型	255
四、S形 $E_{\max}$ 模型	256
五、药效模型在体内药效研究中的应用	256
第六节 药物动力学-药效动力学结合模型	257
一、参数法	258
二、非参数药效模型方法	259
三、非参数药物动力学-药效模型方法	260
第七节 应用实例	262
一、硫酸镁治疗妊娠高血压时的药动学-药效学模型	262
二、咪唑安定的药动学-药效学模型	264
第八节 人体内药动学-药效学结合研究中的模型选择问题	266
一、单剂量与多剂量问题	266
二、药效滞后问题	268
三、模型的选择问题	268
四、药动学-药效学参数估算软件	269
第九节 药动学-药效学结合模型及其应用进展	270
一、药动学-药效学结合模型研究进展	270
二、药动学-药效学结合模型应用进展	271
第十六章 手性药物对映体的药物动力学和药效动力学	277
第一节 药物的手性	277
一、引言	277
二、对映体	277
三、手性药物的表示方法	278
第二节 手性药物对映体的体内分析	278
一、手性药物的高效液相色谱分析	278
二、手性药物的高效毛细管电泳法分析	281
第三节 手性药物对映体的药物动力学	283
一、吸收	283
二、分布	283

三、代谢	284
四、肝清除和肾排泄	285
第四节 手性药物对映体的药效学	285
第五节 影响对映体药物动力学差异的因素	287
第六节 手性药物对映体选择性与临床合理用药	288
一、用药方式的考虑	289
二、联合给药的考虑	289
三、年龄及性别的考虑	290
四、给药时间、途径、剂量的考虑	290
五、剂型的考虑	290
六、疾病状态的考虑	291
七、小结和展望	291
第七节 外消旋药物对映体选择性与生物等效性	291
一、活性要素	292
二、非线性对映体药物动力学	292
三、剂型差异和给药途径	292
四、持续用药时间	292
五、其他	292
第八节 手性药物对映体药物动力学和药效动力学研究实例	293
一、心脏瓣膜置换病人华法林的对映体药物动力学	293
二、心脏瓣膜置换病人华法林对映体的药效动力学	294
三、健康志愿者普罗帕酮对映体的药物动力学	295
四、维拉帕米对映体药物动力学与药效动力学	297
第十七章 游离药物测定在治疗药物监测中的意义	303
第一节 影响药物与血浆蛋白结合的因素	303
一、疾病状态改变药物与血浆蛋白的结合	303
二、 α_1 -AGP 遗传多态性对药物血浆蛋白结合率的影响	304
三、内源性物质或药物对免疫分析法测定血药浓度的影响	307
第二节 游离药物测定及其临床意义	308
一、游离药物浓度的测定方法	308
二、游离药物测定的临床意义	310
第十八章 时间因素对药物动力学的影响	315
第一节 概述	315
第二节 时间药动学研究的意义	315
第三节 药物体内过程的时间节律	316
一、药物吸收的时间性差异	316

二、药物分布及与血浆蛋白结合的时间性差异	318
三、药物代谢的时间性差异	321
四、药物排泄的时间性差异	324
第四节 时间药动学的临床应用	326
一、吲哚美辛	326
二、水杨酸钠	326
三、激素	326
四、地高辛	327
五、氨茶碱	327
六、普萘洛尔	328
七、硝酸酯类	328
八、硝苯地平	328
九、其他药物	329
第五节 药物动力学参数的昼夜节律	329
第十九章 个体遗传因素对药物动力学的影响	334
第一节 概述	334
一、治疗药物监测与遗传药理学的历史回顾	334
二、传统的与药物遗传学指导下的治疗药物监测	335
第二节 药物反应的遗传学变异	338
一、药物代谢酶	338
二、药物的靶与受体	341
三、药物转运蛋白	341
第三节 药物遗传学指导下的治疗药物监测用于临床实践	342
一、目前实施药物遗传学指导下的治疗药物监测的药物	342
二、适宜实施药物遗传学指导下的治疗药物监测的药物	342
第四节 药物遗传学指导下的治疗药物监测的效益	348
一、治疗作用	348
二、不良反应	349
三、药物经济学	349
第五节 展望	351
第二十章 新药制剂人体生物利用度比较试验	356
第一节 概述	356
一、生物利用度的概念	356
二、对药物制剂生物利用度的要求	357
三、生物利用度的评价方法	357
四、影响生物利用度的因素	358

第二节 生物样品分析方法的考证	359
一、生物样品分析方法考证的目的	359
二、生物样品的特点	359
三、生物样品分析方法的选择	359
四、生物样品的预处理和溶剂提取	360
五、生物样品分析方法考证的内容及要求	361
第三节 普通制剂生物利用度比较试验技术要求	362
一、受试者的选择	362
二、标准参比制剂的要求	365
三、试验制剂的要求	365
四、试验设计	365
五、给药剂量的确定	366
六、取样点设计	366
七、研究过程	366
八、临床观察	367
九、药物动力学分析	367
十、生物利用度的计算及评价要求	367
十一、生物等效性评价的统计分析方法	368
十二、普通制剂生物利用度比较试验资料整理提纲	368
第四节 缓释制剂生物利用度比较试验技术要求	370
一、单剂量双周期的交叉试验	370
二、多剂量双周期的稳态研究	373
三、缓释制剂的综合评价	374
四、缓释制剂生物利用度比较试验资料整理提纲	375
第五节 生物利用度比较试验中的若干问题	378
一、用于评价生物等效性的其他药动学指标	378
二、代谢产物的测定	378
三、药物对映体的测定	379
四、高变异性药物的生物利用度研究	379
五、体外溶出度在生物利用度比较试验中的作用	380
六、个体生物等效性和群体生物等效性	380
第二十一章 新药制剂生物等效性评价的统计分析	383
第一节 样本含量的统计学估计	383
一、影响样本含量估计的基本因素	383
二、不经对数转换等效性分析的样本含量估计	384
三、经对数转换等效性分析的样本含量估计	384
第二节 生物等效性的统计分析	386