

吴 莱 文 主 编

治疗 药物 监测

人 民 卫 生 出 版 社

治疗药物监测

吴莱文 主编

人民卫生出版社出版
(北京市崇文区天坛西里10号)

人民卫生出版社印刷厂印刷
新华书店北京发行所发行

787×1092毫米16开本 29+1印张 4插页 689千字
1989年6月第1版 1989年6月第1版第1次印刷
印数: 00,001—2,330

ISBN 7-117-00615-3/R·616 定价26.25元

统一书号: 14048·5674

〔科技新书目 192—159〕



序 言

早在1927年Wuth就在临床检验工作中，建立了为精神病患者测血清内溴化物浓度的试验，但治疗药物监测的兴起还是近十多年来随着科学技术的迅猛发展而发展起来的。精确的检测手段和分析技术渗入到医学领域，使治疗药物监测的临床应用才得以实现，并为临床医师的合理用药和避免药物的毒副作用提供了科学依据，并在实践中取得明显的效果。治疗药物监测在发达国家已广泛应用，有的测定还作为临床检验的急诊化验项目。1983年以来，卫生部临床检验中心开展了治疗药物监测并已列为常规工作。几年来在实际工作中，为保护患者健康和挽救生命做出了贡献。

由于治疗药物监测是一门新兴的学科，我国起步较晚。在国内无论是实验室技术人员或临床医师对它都比较生疏，为了推动这一专业的开展，卫生部临床检验中心和中国医学科学院药物研究所的四位同志合作编写本书。本书综合了治疗药物监测的最新进展，从理论、检测技术及临床应用都作了详细的叙述，内容丰富，取材新颖，是治疗药物监测领域中赶上时代进展的一本好书，可供临床检验、临床治疗、医学教学、药理及科学研究工作的参考。

卫生部临床检验中心主任 叶应妩

1987年6月于北京

编者的话

为适应国内开展治疗药物监测的需要,我们编写了这本书。本书比较详尽、系统地介绍了治疗药物监测的基础理论及其临床应用,力求能反映国际的最新进展和国内开展治疗药物监测的一些情况。结合我们自己的一些经验和体会,本书还着重介绍了目前应用较广、比较成熟的分析技术及其方法学的理论基础。在各论部分,对目前被公认为有必要进行治疗药物监测的药物和近期内很可能被列为值得监测的药物的作用机制、临床药代动力学、血药浓度与疗效和毒性反应的关系、实现给药个体化的方法等方面都进行阐述并举例说明,还具体介绍了切实可行、比较成熟的测定方法,供读者参考。各种药物的药代动力学参数是引自有关书刊、专著上作者们的研究结果并加以综合归纳得来的。这些数据变动范围较大,因为它们不仅是人群中个体差异的直接反映,同时也受观察对象,研究的设计和测定血药浓度方法的准确程度等许多因素的影响,故此各家数据不尽一致,因此要有分析地利用这些数据。虽然如此,各个药物的群体动力学参数在设计和调整给药方案时还是极为有用的数据。治疗药物监测是一门应用科学,本书力求用深入浅出、通俗易懂、密切联系临床实践的方法概述药代动力学的基本概念和重要公式,但避免过多的繁琐推导。对目前有争议的理论问题也不作过多的讨论。我们希望本书能为从事治疗药物监测的临床、实验室、科研和教学人员提供一些实际有用的材料。

由于编者水平有限,错误难免,希望读者及时批评指正。

本书在编写过程中,承蒙杨林同志帮助绘图、马玉楠同志帮助誊写、陆红同志帮助整理参考文献,特此致谢。

吴莱文

1987年6月

目 录

第1篇 总论	1
第1章 概论	1
第2章 血药浓度监测与给药方案个体化	8
第3章 体液药浓度监测与药物过量中毒	20
第4章 临床药代动力学基础	28
第1节 药物处置概说	30
第2节 药代动力学的研究对象、任务以及几个重要的药代动力学参数	33
第3节 药物与血浆蛋白的结合	43
第4节 药物的吸收	47
第5节 静脉滴注	52
第6节 多次给药的药代动力学和给药方案的制订	54
第7节 尿液及唾液样品的利用价值	61
第8节 分室概念	65
第9节 非模式分析——矩量法简介	69
第5章 影响药物处置的因素及其与治疗药物监测的关系	73
第1节 遗传	74
第2节 年龄	77
第3节 妊娠	82
第4节 药物相互作用	84
第5节 疾病	88
第2篇 血药浓度测定技术	98
第6章 高效液相色谱	100
第1节 引言	101
第2节 基本概念	102
第3节 主要仪器装置	105
第4节 色谱系统的固定相和流动相	111
第5节 样品的预处理	121
第6节 内标法测定	123
第7章 气相色谱和气相色谱-质谱联用技术	126
第1节 引言	127
第2节 气相色谱的一些基本概念及其实际应用	128
第3节 色谱柱及固定相	130
第4节 进样系统	133
第5节 检测器	134
第6节 质谱仪作为气相色谱的特殊检测器	136
第7节 生物样品的预处理和衍生化	141
第8节 气相色谱和气-质联用在药代动力学和治疗药物监测工作中的实际应用	142
第8章 免疫分析法	146

第1节	免疫分析的原理	147
第2节	放射免疫分析	150
第3节	酶免疫分析	153
第4节	荧光免疫分析	157
第5节	散射比浊抑制免疫分析	159
第9章	血药浓度测定中的质量保证	162
第1节	质量保证的实施	163
第2节	测定过程中的误差(变异)	165
第3节	室内质量控制	167
第4节	室间质量评价	173
第10章	测定血药浓度实验室的建立	175
第3篇	各论	181
第11章	抗癫痫药物	181
第1节	概述	184
第2节	苯妥英	187
第3节	酰胺咪嗪	215
第4节	苯巴比妥	223
第5节	去氧苯比妥	228
第6节	乙琥胺	231
第7节	丙戊酸	233
第12章	抗心律失常药	240
第1节	奎尼丁	243
第2节	普鲁卡因胺	250
第3节	异丙吡胺	256
第4节	利多卡因	261
第5节	胺碘酮	267
第13章	强心甙	276
第14章	抗哮喘药——茶碱	290
第15章	抗精神病药物	316
第1节	锂	317
第2节	三环类抗抑郁药	329
第16章	抗恶性肿瘤药物	343
第1节	概述	344
第2节	甲氨蝶呤	349
第17章	抗生素	368
第1节	概述	370
第2节	氨基甙类	375
第3节	氯霉素	405
第4节	万古霉素	409
第5节	其它抗生素的给药方案	412
第18章	免疫抑制剂——环孢霉素	419
第19章	解热镇痛抗炎药	433

第1节	醋氨酚和非那西汀·····	434
第2节	水杨酸类药物·····	440
附录 I	本书所用药代动力学符号一览表·····	448
附录 I	$(1/2)^n$ 函数表·····	450
附录 II	换算因数表·····	452
附录 IV	供应标准物、质控物及内标物的单位·····	453

第1篇 总 论

第1章 概 论

1. 治疗药物监测主要是对药代动力学过程的监测·····	1
2. 治疗药物监测的三个方面·····	2
2.1. 分析技术的发展是开展治疗药物监测的先决条件·····	2
2.2. 临床药理学是治疗药物监测的理论基础并为其实施创造条件·····	2
2.3. 临床实践在治疗药物监测工作中应起主导作用·····	3
3. 要建立既能测定又能评价血药浓度的治疗药物监测实验室·····	4
4. 开展治疗药物监测的好处·····	5
5. 作好治疗药物监测工作必须努力学习、勇于实践并搞好协作·····	6

治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM) 是最近十多年来在治疗医学领域内崛起的一门新的边缘学科, 其目的是通过测定血液中药物的浓度并利用药代动力学的原理和公式使给药方案个体化, 以提高药物的疗效, 避免或减少毒性反应; 同时也为药物过量中毒的诊断和处理提供有价值的实验室依据。

给药方案个体化是临床药理学的重要原则之一, TDM的开展已开始并越来越多地改变着基本上按常规剂量用药的传统做法。有些药物 (如降压药、降糖药) 有可能根据临床观察的或生物化学的指标判断药物的效应, 但还有很多药物仍缺乏衡量药物效应的客观指标。血药浓度测定能向临床提供判断药物效应的另一个客观指标。现已公认, 许多药物的疗效和不良反应与血药浓度相关的程度明显地大于与药物剂量相关的程度, 因此有可能利用血药浓度来调整给药剂量, 以达到提高疗效和减少不良反应的目的, 使医生在用药时能够“心中有数”, 在很大程度上减少用药 (包括加量、减量、换药、加药、停药等) 的盲目性。

TDM的开展不仅在提高医疗质量方面发挥了积极的作用, 并且带动和促进了一些相关学科的发展和提高。TDM是临床治疗学中极为活跃并有广泛发展前景的新领域, 深受临床医学、临床药理学和临床化学界的重视, 已经作了很多有关体液药浓度测定的方法学、临床药代动力学和药效学方面的研究工作, 取得了具有临床实用价值的成果; 同时也促使遗传药理学和受体药理学有了新的发展。为了满足日益增长的临床需要, 测定体液药浓度的仪器和试剂的生产和研制发展迅速。为适应临床药代动力学的发展和调整给药方案的需要, 计算机软件的开发也取得了可喜的成绩。因此, TDM被认为是近年来现代医学中一个很大的进展。

1. 治疗药物监测主要是对药代动力学过程的监测

从医生处方到药物发挥治疗作用或产生不良反应要经过药剂过程 (pharmaceutical process)、药代动力学过程 (pharmacokinetic process)、药效学过程 (pharmacody-

namic process) 和治疗作用过程 (therapeutic process) 等四个过程。因此对药物治疗进行的监测应该包括对上述四个过程的全面监测。对药剂过程的监测解决药物是否已进入体内的问题, 它主要涉及药物的剂型和给药途径的问题, 以及患者是否遵医嘱用药的问题, 但严格地说, 它不包括药物的吸收过程。对药代动力学过程的监测解决药物是否已到达作用部位的问题, 它包括机体对药物的吸收、分布、生物转化和排泄等过程。对药效的监测解决药物在作用部位是否已产生了预期的药理作用的问题。而治疗作用的监测则解决药物作用是否转化为治疗作用的问题 (Graham-Smith, Aronson, 1984)。

TDM是通过测定血药浓度对药物治疗进行监测的。实质上它主要是对药代动力学过程和一部分药剂过程的监测, 并不能对药效过程和治疗作用过程进行监测, 所以治疗药物监测也被称为药代动力的监测或血药浓度监测 (Graham-Smith, Aronson, 1984)。

2. 治疗药物监测的三个方面

2.1. 分析技术的发展是开展治疗药物监测的先决条件 TDM的兴起和发展是和现代化的分析技术的飞跃进展分不开的, TDM的创始人之一Pippenger(1982)曾深刻地指出:“我相信历史将证明药理学的最大进展之一是发明了分析体液中药物浓度的方法”。药物在血中和其它体液中的含量甚微, 要进行精确地定量分析在技术上是相当困难的。在50年代末和60年代初期开始探讨血药浓度和药物疗效关系时, 还只能采用比色法和分光光度法作为测定血药浓度的手段, 常常受到灵敏度低和特异性差的限制。事实上只能在少数临床药理实验室, 针对少数药物进行研究性的工作, 而不可能成为临床化学的常规性工作。60年代末期, 气相色谱开始用于血药浓度分析, 这在TDM发展史上是一次突破。气相色谱分析可以把标本中的多种理化性质接近的药物以及它们的代谢产物分离开来, 并同时进行定性和定量分析。氮检测器的应用, 进一步提高了气相色谱分析的灵敏度。这一发展不仅促进了临床药理学的发展, 并且把TDM从临床药理学研究实验室逐渐过渡到临床化学实验室, 成为一项能直接为临床服务的常规工作。80年代以来, 高效液相色谱分析技术发展很快, 逐渐取代了气相色谱在TDM领域中的应用。但毛细管柱气相色谱和气相色谱-质谱联用技术的发展, 在药物分析的特异性和灵敏度方面又有了新的进展。总之, 近年来色谱分析仍在不断改进和日臻完善, 使之能更好地满足临床和研究工作的要求。

几乎和色谱法平行发展起来的免疫分析法, 很适合于血药浓度的监测。最早用于血药浓度监测的是放射免疫法, 这种方法灵敏度很高, 但其试剂不够稳定、操作步骤相对繁琐, 此外, 工作人员要接触放射性同位素, 这些不利因素都限制了它的应用和发展, 目前只用于地高辛等少数药物的测定。70年代中期, 酶标放大免疫技术又使TDM有了一次大的进展, 使血药浓度测定实现了自动化分析。近几年来荧光偏振免疫分析技术和其它各种免疫分析技术的发展, 进一步提高了试剂的稳定性, 使本来极其繁琐的血药浓度分析成了“立等可取”的检验项目, 加快了血药浓度信息向临床反馈的速度, 提高了TDM为临床服务的实用价值。今后, 血药浓度分析技术肯定会向更简便、易行、快速、准确的方向发展。

2.2. 临床药理学是治疗药物监测的理论基础并为其实施创造条件 要使所测得的血药浓度真正能帮助临床医生用药, 必须使血药浓度的评价和利用牢固地建立在药代动力学和药效学的基础上。用药以后, 血药浓度随着药物的吸收、分布、生物转化、排泄

等过程不断地发生变化,一次采血测得的血药浓度只代表某一特定瞬间的血药浓度。治疗药物监测通过有限次数的特定时间的血药浓度测定,利用药代动力学的公式,求得个体的药代动力学参数,从而设计出个体化的给药方案。设计给药方案时,必须要确定一个靶浓度或目标浓度,而靶浓度的确定,又有赖于对血药浓度与药物的治疗作用和不良反应的关系的深刻理解。我们知道,血药浓度与药效的关系是要通过大量的艰苦的临床药理学研究才能确立的。可见,对于血药浓度的正确评价和合理利用都离不开药代动力学和药效学结合病人的实际情况的临床应用。如果忽略了这个问题,血药浓度测定就是毫无意义的了。

2.3. 临床实践在治疗药物监测工作中应起主导作用 临床药理学和血药浓度分析技术是TDM的两个重要组成部分,但是如果将这两个部分分割开来,它们各自的临床实用价值都是极其有限的。通过临床实践把两者连系在一起才有可能发挥TDM指导临床用药的作用。通过临床实践,并不是像作数学题目那样简单,把病人用药的剂量和血药浓度代入现成的药代动力学公式就能为病人求得一个合适的给药方案,而是要在对患者的疾病、所用药物的性质、个体对药物的反应等方面充分了解的基础上,借助于特定时间的血药浓度,利用临床药代动力学原则和公式为病人设计个体化的给药方案,并在实践中不断地加以完善。所以临床实践是TDM工作中至关重要的一环。

TDM是一项直接为提高药物治疗水平服务的工作,其整体性和系统性很强,和临床结合得越密切就越有成效。从专业知识来讲,临床药理学家可以帮助临床医生对血药浓度进行评价,并设计合理的给药方案。但是在大量的日常工作中,医生不可能完全依靠临床药理学家。他们必须自己有临床药代动力学和药效学的知识,并且能比较娴熟地运用于临床,否则TDM是开展不起来的。这是我们这几年从事TDM工作体会得最深刻的实际问题。临床医生自己评价血药浓度、调整给药方案不仅是工作的需要,并且也是可以做得到的。临床药代动力学是研究药物在体内转运及代谢变化的过程和药物浓度随时间变化的规律的科学,药效学是研究药物对机体作用的规律,对于每天都为病人用药的医生来说是不难理解的。至于对一些数学公式的推导则不一定要临床大夫要像临床药代动力学专家那么熟悉,但必须要懂得其基本含意并能实际运用。开始,可以先掌握一些和本专业用药有关的药代动力学知识,在实际工作中运用起来,并在实践中逐渐加深理解。近年来根据裴氏法(Bayesian approach)发展起来的分时计算机程序软件,即使没有受过计算机训练的人也能掌握使用。使用时只要插入已编好程序的商品软件,如实地逐条回答(是或否)或选择(符合病人情况条件的代号)屏幕上所提出的问题(如年龄、性别、体重、合并症、肌酐清除率、合并用药等),计算机便能根据群体的药代动力学参数和影响因素推算出始初剂量;若输入接受某一剂量后所达到的稳态血药浓度,计算机就可以计算个体的药代动力学参数;并提供一个能满足达到预期血药浓度的给药方案,包括给药剂量和给药间隔;同时提出在执行医嘱时的注意事项和对下次采血时间的建议;还可以把有关资料以病人为单位立档储存。这就为临床医生评价和充分利用所监测的血药浓度提供了极大的方便。

强调临床医师掌握临床药代动力学的重要性,并不等于否定临床药理学家在TDM工作中所发挥的作用,这和好的骨科医生必定精通骨科的X-光片,但并不能取代放射科医生的工作相似。一位好的临床医生完全可能是一位修养有素的临床药理学家;而一位好

的临床药理学家往往具有相当丰富的临床实践经验。两者的知识互相渗透、互相关连，但又各有所长。

3. 要建立既能测定又能评价血药浓度的治疗药物监测实验室

建立什么样的实验室是关系到TDM能否取得成效的重要问题。随着TDM工作的迅速发展，在国外，测定血药浓度的常规性工作已经大多由临床化学（相当我国的生化）实验室负责。那么，这些实验室除测定血药浓度外是否也要评价血药浓度并向临床提供咨询服务呢？目前的TDM实验室有两类，一类是只负责血药浓度的测定，按时发出报告，至于病人的诊断、用药的剂量、采血的时间、病人的疗效和不良反应、所测得的血药浓度的临床意义、药代动力学参数的计算和给药方案的设计等方面则一律不予过问。另一类实验室则在充分了解上述有关情况的基础上既负责测定血药浓度，又能评价血药浓度，还能向临床进行咨询服务。我们的意见是要尽可能地建立后一种TDM实验室，理由很简单，因为不这样就不能和临床医生对话，就会失掉TDM的整体性，就不能充分发挥TDM的优越性和效益。特别是在临床医生还不熟悉治疗药物监测全过程的所有环节的时候，TDM实验室向临床提供更多的帮助是十分必要的。

临床药代动力学咨询服务的内容大致包括以下几个方面：①根据病人个体的生理、病理情况，利用文献上群体的药代动力学参数，为病人设计始初给药方案；②为临床设计采血时间和采血次数，力求以最少的采取次数，为患者设计出符合个体情况的给药方案；③评价所测定的血药浓度是否为稳态血药浓度、是否在有效药浓度范围内、是否有可能引起毒性反应；④根据所采用的给药方案和特定时间的血药浓度，求算个体的药代动力学参数，在参考各种有关因素（如病情严重的程度、合并用药、临床观察的疗效和不良反应等）的基础上，为病人设计合理的给药方案；⑤当临床上出现难于解释的情况（例如：血药浓度在有效药浓度范围内而疗效不佳或出现毒性反应）或血药浓度出乎意料地过高或过低等问题时，临床药代动力学咨询服务可以帮助临床分析发生这种情况的可能原因，并提出解决问题的建议；⑥为老人、新生儿、肝或肾功能衰竭、严重败血症、大面积烧伤等病情危重、病理生理情况复杂的患者设计给药方案。在国外，临床药代动力学咨询服务的组成和服务范围是多种多样的。咨询服务的范围和形式取决于工作人员的水平、临床对咨询服务的要求、实验室监测血药浓度的能力以及信息反馈的速度等因素。我国治疗药物监测工作刚刚起步，如何开展符合我国实际情况的临床药代动力学咨询服务，还有待我们通过实践去解决，很可能也是多种多样的。卫生部临床检验中心的作法是：①建立既能测定血药浓度又能提供临床药代动力学咨询服务的实验室，要求实验室的所有工作人员（包括技术员）都尽可能多地懂得药代动力学，特别是所监测药物的有关药代动力学参数及其临床意义；②希望所有的临床医生都能独立地评价血药浓度，但在临床医生还不熟悉或需要实验室帮助的时候，该实验室即尽力去作好临床药代动力学的咨询工作；③对建立固定的协作关系的临床科室，在正式开展某类药物的TDM之前，先向临床医生全面地介绍被监测药物的有关TDM的全面的知识，一般通过一段时期的共同工作后，临床医生便可以比较好地掌握血药浓度的评价和独立设计给药方案；④对完全不了解TDM，偶而送验血药浓度标本的单位，TDM实验室向他们提供全面的帮助，包括采血以前的给药方案，采血的合适时间，测定结果的评价以及调整剂量和下次采血时间的建议等等，力求所测得的血药浓度能最大限度地被临床利用；⑤设计并采用各种

被监测药物的特殊申请单,以血药浓度测定申请单为媒介,沟通临床医生与TDM实验室的联系。医生只要认真地填写了申请单,实验室便可以了解病人的诊断、给药方案、末次服药时间、采血时间以及疗效和毒性反应等情况,并有可能根据这些信息对实测的血药浓度进行评价。此外,申请单上还附有被测药物的有效药浓度范围和中毒水平。在发报告的时候,实验室还向临床提出一些增减剂量、用药注意事项、下次采血监测血药浓度的时间等方面的建议,供临床参考;⑥对所有在本实验室监测过血药浓度的病人的情况均编号、立档保存,以便进行系统性观察;并且可以积累很有价值的科研原始资料。这种作法能帮助临床医生充分利用血药浓度监测的结果,密切实验室和临床的联系,能够充分发挥上述双方各自的主观能动性。

4. 开展治疗药物监测的好处

现已公认,开展TDM工作以后,已经使一部分药物实现了给药方案个体化,从而使这些药物的治疗作用得以充分发挥,而它们的不良反应无论是程度上还是发生率上都明显地减轻或减少了。但是,开展治疗药物监测的好处还不仅于此。

临床药代动力学是一门充满了数学公式,往往会使医生“头疼”的学科。TDM的一大贡献就是把这门本来应该为临床服务的学科真正带进了临床实践,使之成为临床医生掌握的基础知识,并把它运用到自己的临床实践工作中去。这不仅对提高药物的治疗作用产生了极为有力的影响,并且为临床药代动力学这门学科增加了活力。因为临床药代动力学只有当它被临床医生掌握并运用以后,才能充分发挥这门学科为临床服务的作用。

药物是医生用来和疾病作斗争的武器,同是一种药物,它可以治疗疾病,也可能毫无用处,甚至还可能致病或导致死亡,究竟是哪种结果,在很大程度上取决于用药是否合理。过去,确定诊断以后,医生的主要任务是根据药物的作用机制选择合适的药物,但在给药方案的设计上却很少能发挥医生的主观能动性,即便有时也采用不同的给药方案,但多数是经验性的,往往缺乏严格的科学依据。开展TDM以后,医生会从血药浓度监测中体会到药代动力学对药物的效应所产生的影响,从而能够从药代动力学的角度去考虑如何把药物用好。医生如果掌握了药代动力学的观点,即便不监测血药浓度也能够把药物使用得更为合理。例如:对半衰期短的药物(如茶碱)可以通过缩短给药间隔或采用长效制剂来提高疗效,就是简单地改为饭后服药也能延长药物的作用时间;又如根据氨基甙类抗生素的作用机制(杀菌作用)和药物在体内的分布和消除的特点,采用分次集中给药的方式就能提高其杀菌作用而减少听神经中毒的可能;如果了解到通过肾脏消除的药物(如地高辛、锂、氨基甙类抗生素)的消除速率和肌酐清除率相关,便可以利用血清肌酐推算肌酐清除率,并且进一步利用公式计算这些药物的给药剂量;在合并用药时,也会想到同时采用的药物之间在药代动力学方面的相互影响。凡此种种,都会使所用的药物更好地发挥治疗作用,而避免对机体不利的影响。

TDM的开展,还给本来基本上只是为诊断疾病服务的以测定内源性物质为主的临床化学增加了为治疗疾病服务的新内容。TDM所分析的物质通常是一些含量极微、在体内的浓度呈动态改变的外源性物质。近10年来,血药浓度监测已成为临床化学中极为活跃、发展得很快的一个新领域。使得与此相关的仪器、试剂盒的研制和生产有了很大发展,并促进了色谱分析技术和免疫分析技术的发展和在临床医学中的应用,与其相应的基础理论研究也取得了可喜的成就。

TDM的经济效益往往容易被忽略,人们直接看到的是: 昂贵的仪器设备和试剂增加了患者用于检验的费用开支,而很少有人注意到由于减少了不必要的合并用药,避免了药物过量中毒,减少了复诊和急诊次数,缩短了住院天数等方面所节约的费用开支。实际上, TDM不仅能提高医疗质量,而且有一定的经济效益。美国Bootman和McGhan (1986) 用医院经济核算的方法估算TDM的经济效益约为1:8.7, 也就是说,在TDM服务方面多开支1.0美元,在其它方面大约可以节约8.7美元。我们的医疗收费标准和美国不同,但至少可以说明TDM是有潜在经济效益的。

至于TDM可以提高药物治疗的水平,挽救危重病人的生命和有助于慢性病人恢复劳动力等方面的效益,就很难用数字表达了。事实上开展TDM在医疗、科研、学术和经济等方面是否能发挥积极的作用,以及所发挥的作用的大小,很大程度上取决于TDM工作的水平。

5. 作好治疗药物监测工作必须努力学习、勇于实践并搞好协作

TDM在发达国家只有十几年的历史,在我国更是起步较晚,至今尚未形成一支有理论、有经验的技术力量。由于TDM不仅涉及的学科多,理论性较强,同时所涉及的基础理论和技能又都是我们大家不很熟悉的,因此,当务之急就是要学习,要下苦功夫去学会我们本来不懂得、不熟悉,但对开展TDM又是必不可少的东西。否则,我们就会在走了一大段弯路之后才发现我们的劳动、时间和经费都白白地浪费了。因此,学习要放在TDM工作的开始,并贯彻始终。既要有专门的人员从事TDM的理论和实践的研究和学术工作,也要通过举办各种形式的、有所侧重并且是有针对性的短期学习班、普及与提高TDM知识。在国外除举办短期培训班对工作人员反复进行轮训外,还出版TDM自学教材,藉以交流信息,提高工作人员素质以保证工作质量。从根本上讲,把TDM列入医学在校教育的组成部分是必要的。

和学习具有同等重要的是实践,只有认真地开展TDM工作以后,才能巩固理论知识,并在工作中发现问题、解决问题和取得进展。我们认为,开展TDM工作,从一开始就要抓紧质量控制和对血药浓度的正确评价和利用,否则会由于测定结果不准确或不能正确理解测定结果,并不能使病人获得实实在在的好处。相反,还可能使医务人员和病人失去信心,为进一步开展TDM造成障碍。

在医院里开展TDM是一项新的工作,涉及的学科和科室、部门很多,实行给药方案个体化还需要改变医院管理或病房制度等方面的传统作法。TDM的整体性和系统性又很强,任何一个环节的疏忽或马虎都会使全功尽弃。因此学科之间、科室部门之间、甚至医院之间都要协调一致,形成一个整体的力量。显然,强有力的组织领导工作是保证各种力量协调一致所必不可少的。

吴莱文

参 考 文 献

- Bootman JL, McGhan WF. In: A textbook for the clinical application of therapeutic drug monitoring. Taylor WJ, Diers Caviness MH eds. Abbot laboratories, Diagnostic division, Irving, Texas, 1986; 67

- Graham-Smith and Aronson JK. Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy Oxford University Press, London, 1984; 102
- Pippenger CE. In: Applied therapeutic drug monitoring Vol I. Moyer TP, Boeckx RL eds. American Association for Clinical Chemistry, Washington DC, 1982; 3

第2章 血药浓度监测与给药方案个体化

1. 给药方案个体化	8
2. 血药浓度监测在给药方案个体化中的地位	9
3. 哪些情况应测定血药浓度	11
4. 实施治疗药物监测后提高临床治疗水平的证据	12
5. 如何确立有效血药浓度范围	13
6. 如何通过血药浓度监测实现给药方案个体化	15
6.1. 关于正确数据的获得	15
6.2. 对测定数据作出正确的解释和判断	16
6.3. 给药方案的调整	17

1. 给药方案个体化

目前药理学或治疗学教科书中推荐的药物剂量大都是平均剂量,犹如服装店里所卖成衣的尺码一样。但是,成衣尺码还有不同长短和肥瘦可供顾客选用,而教科书中的剂量,却大都是固定的一个。可事实上,却只有少数安全、低毒的药,按照既定的平均剂量给药,便能使全体用药者获得满意的疗效,而不冒中毒的风险。但多数药物并非如此,给予同一剂量后,往往只有一部份病人效果满意,而对另外一些病人,或因药量不足而疗效不佳,或因药量过大而出现不良反应。如果医生不能及时发现这种情况,就会把这种由于给常规剂量而造成的无效(不足)和明显的不良反应(过量),误认为该药本身对该病人不适合,从而导致过早地换药或停药。

正如人有高矮胖瘦,需要“量体裁衣”一样,病人对药物的反应,也有明显的个体差异,因此需要“给药方案个体化”。其实这种设想并不新鲜,医生治病用药,从某种意义上说,天天都在按照图2-1所示的方式,实施着剂量个体化方案;其特点是通过监视病人的疗效和毒副反应来调整剂量或给药间隔;例如通过反复测定凝血酶原时间,以调整每个病人的华法令剂量,以及根据血压下降和副作用出现的情况来调整胍乙啶剂量等。至于用水杨酸治疗风湿病,一般先将剂量递增到出现耳鸣、恶心或呕吐,然后采用略低于此的剂量,则是以毒性症状作为监测指标。调整剂量后,不同病人的华法令和胍乙啶的维持剂量可以相差几十倍甚至上百倍。所以,只要容易办到,医生们总是乐于利用某些临床指标来调整剂量,从而达到给药方案个体化的目的。事实上,这种方法在今天仍是最有效、可靠和直截了当的方法。除上述抗凝、降血压、抗炎三方面外,此法也可用于镇痛、利尿、血管收缩、降血糖、降血脂以及激素类药物的给药方案个体化。

但是,也有一些药物的最适剂量是不易用上述方法加以确定的;例如抗癫痫药,是用来预防癫痫发作的,不易在短期内判定效果,就是一个典型的例子。和我国目前多数医院一样,70年代初期国外用苯妥英钠治疗癫痫的常规处方也是每天300mg。当时医生也观察到许多病人接受这个剂量后无效,而另一些病人则已出现神经系统副作用。那时之所以没有做到给药方案个体化,不是因为不懂得需要这样做,而是由于缺乏简便可行的

科学办法。因为许多癫痫病人发作不太频繁，用药的临床效果较难判定，医生不易为每个病人寻找苯妥英的最适剂量，常常盲目地换药或加药，造成不合理的多药治疗，打乱了治疗部署。与此相似，在采用洋地黄治疗心力衰竭、奎尼丁治疗心律失常和三环类抗抑郁药治疗抑郁症时，若单凭临床表现，也都难以判断所用剂量是否恰当，有时甚至搞不清疗效不好的原因究竟是由于给药太多，还是太少。通过监测血药浓度来实现用药个体化的设想，就是在这个背景上提出来的。概言之，监测血药浓度是帮助实现给药方案个体化的重要手段之一，而给药个体化则是提高临床治疗水平的一个重要保证。

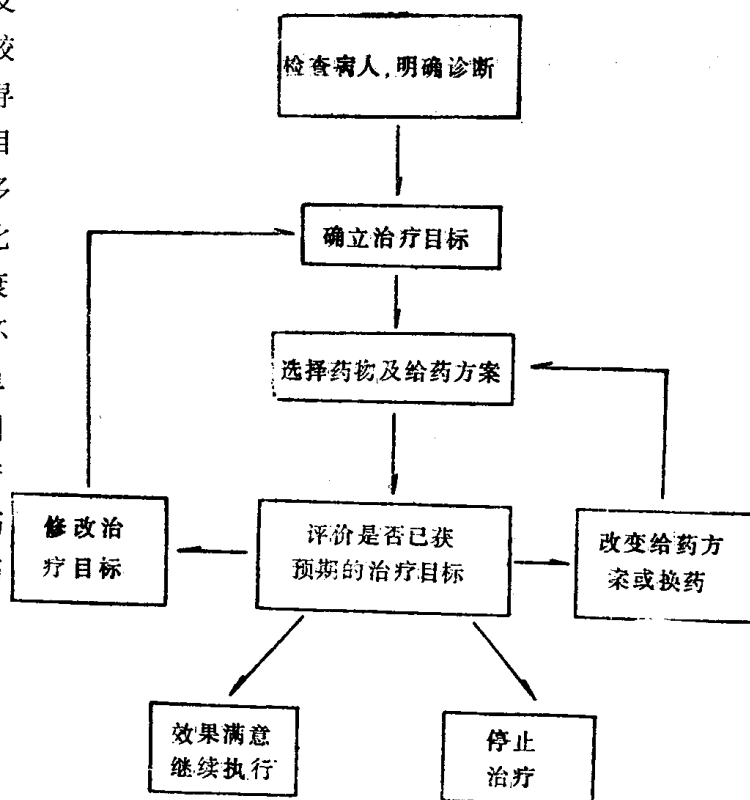


图2-1 药物治疗的一般过程

2. 血药浓度监测在给药方案个体化中的地位

药理作用强度与剂量在一定范围内密切相关，这是药理学的一条基本规律，是针对群体的平均情况而言的。当讨论临床具体病人的处方剂量与所得药效强度之间的关系时，则需考虑到下面6个问题（Koch-Weser, 1981）：

- (1) 医生虽然开了处方，但病人是否按医嘱中的给药方案用药？
- (2) 会不会由于使用了不同厂家和不同批号的产品，因这些产品的生物利用度不同而影响疗效？
- (3) 虽然按处方医嘱用了药（即病人有良好的依从性），而且也保证了产品的生物利用度是一致的，但有无可能由于每个病人的药代动力学特点存在个体差异，造成血药浓度的个体差异，从而影响药效？
- (4) 虽已按医生的愿望调整并建立了一定的血浆药浓度，但后者能否反映作用部位的药浓度？
- (5) 即使控制了作用部位的药浓度，是否一定能保证满意的疗效？
- (6) 显然，还要考虑由于其他药物的存在而出现协同或拮抗的可能性。

不言而喻，这6个环节都可使处方剂量与药效强度之间丧失相关性。只有对这6个环节都有了透彻的了解，才能明确血药浓度监测在给药方案个体化中的地位。下面逐一加以讨论：

上述第(1)、(2)两项，由于病人不按医嘱用药或制剂质量问题而造成的处方剂量和药效关系的不一致，是可以在一定程度上通过监测血药浓度加以发现，并予以纠正的。

第(3)项，由于药代动力学特点的个体差异而造成药效的个体差异，显然也可通过

监测血药浓度予以发现和调整。药物的吸收、分布、排泄、蛋白结合、生物转化,都可能存在个体差异,其中以生物转化的差异最为重要,例如服用苯妥英钠 300mg/天的成人,其血浆药浓度低的只有 3~5mg/L,高的超过30mg/L,相差10倍以上。这主要是由于个体转化药物能力的差异造成的。七十年代以来,很多临床药理学家从药物反应的个体差异现象出发,对影响药物作用和药物代谢的因素进行了研究。这些因素,概括起来有环境、遗传、生理、病理四大方面,本书另有专章讨论。

第(4)项,关于血药浓度与作用部位药浓度的关系。显然,作用部位的药浓度比血浆药浓度更为重要。但在临床,测定作用部位的药浓度一般无法实现,只有血、尿等生物体液则较易得到,于是产生了一个问题:血浆药浓度能否反映作用部位的药浓度呢?

一般地说,若作用部位在细胞表面(例如多数抗心律失常药),且药物是靠被动扩散到达该部位的,则血浆浓度与作用部位浓度的相关性最好;若靠主动转运到达作用部位(例如胍乙啶),则由于涉及到运载体等类似于酶的机制参与,较易出现个体差异;若药物作用在细胞内(例如肾上腺皮质类固醇),则要考虑到体液pH的改变可能会影响药物在组织的分布。

根据动物实验可以看到,血浆药浓度与作用部位药浓度的比值常常较低,在碱性药物尤其如此。但重要的不在于比值的高低,而在于比值是否恒定。只有当药物与血浆蛋白结合率保持基本恒定,而且给药和取血时间的间隔长到足以使药物充份分布到作用部位去的时候,血浆药浓度才能反映作用部位的药浓度。胺碘酮是一个较好的抗心律失常药,但该药半衰期长(约1~2个月),起效慢,易积蓄,给临床治疗带来不便。文献中对该药是否可通过监测血浓度调整剂量方案的问题是有争议的。我们(於毓文等,1985;於毓文等,1986)认为给药后,胺碘酮大量进入脂肪组织,对该组织的分布较难达到平衡,但对心肌的分布则较易完成。因此,只要连续服药足够长的时间(4~5天以上),服药与取血时间有足够长的间隔,血药浓度是能够反映心肌药浓度,从而在一定程度上反映其治疗作用强度的。这方面的问题,涉及到药代动力学基本原理的运用,本书第4章还将讨论。

第(5)项,即使控制了作用部位的药浓度,但病人的效应组织或器官,由于功能状态(常常也受遗传和环境因素影响)不同,或由于病理损伤,也可以对相同浓度的药物产生不同的反应,即病人在效应器水平上存在着个体差异。以强心甙为例,低钾、高钙、低镁、酸碱失调、交感兴奋性增加、甲状腺功能低下、低氧血症和心肌缺血,都使心肌对洋地黄的敏感性增高,此时若把洋地黄的浓度维持在通常的“治疗水平”上(假定这时的血药浓度能反映心肌药浓度),实际上对上述情况的病人都已过量。相反,某些药物,特别是作用于中枢神经系统的药物,长期服用后可产生效应器水平上的耐受现象,此时若将血药浓度维持在原来的“有效”水平上,就不会继续获得满意的疗效。

显然,测定血药浓度发现不了效应器水平上药物作用的个体差异,因而也就无法对这种情况实施治疗药物监测。幸好在大多数药物和大多数病人,这类个体差异远不如在药物代谢环节上的个体差异那么突出。

第(6)项中,有些药物的相互作用是通过一种药物影响另一种药物的体内处置过程来实现的,例如对药物转化酶的诱导或抑制;药物与血浆蛋白的结合被另一药置换,药物从肾小管的主动分泌被另一药抑制…等,显然可以通过测定血药浓度来发现(在蛋白