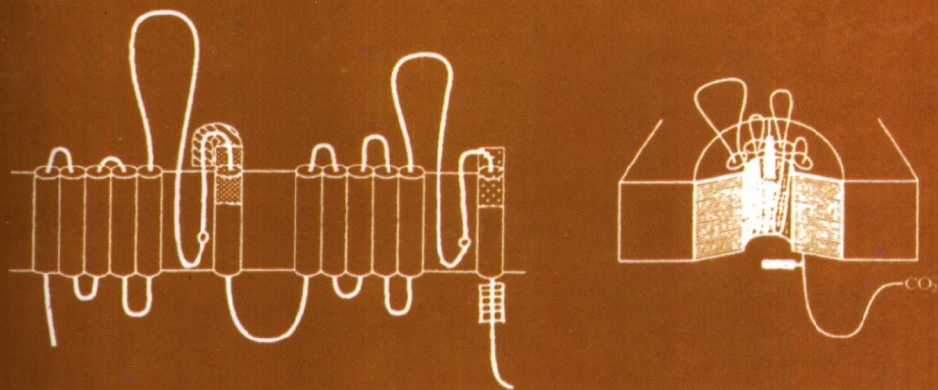




# 实用治疗药物监测手册

赵汉臣 主编  
孙定人 主审



人民卫生出版社

# 实用治疗药物监测手册

主 编 赵汉臣 李 勇  
编 者 李 勇 孙定人  
薛 钧 靳颖华  
主 审 孙定人 程齐坡

人 民 卫 生 出 版 社

## 图书在版编目 (CIP) 数据

实用治疗药物监测手册/赵汉臣等主编. —北京:  
人民卫生出版社, 2002  
ISBN 7-117-04768-2

I. 实... II. 赵... III. ①药物-监测-手册②临  
床医学:药理学-手册 IV. R969-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 011017 号

## 实用治疗药物监测手册

主 编: 赵汉臣 李勇

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>

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

印 刷: 北京市通县永乐印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 7.25

字 数: 166 千字

版 次: 2002 年 4 月第 1 版 2002 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-04768-2/R·4769

定 价: 13.50 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)

# 前 言

治疗药物监测是临床药学工作中的一项重要内容，它有两个含义，一是测定血药浓度，二是解释、利用血药浓度测定结果。若治疗药物监测工作只提供测定结果，而不协助医生去利用结果调整治疗方案，这项工作的效能将受到极大削弱，不仅药物疗效不能得到保证，工作也将很难深入、广泛开展。药动学理论和血药浓度测定方法在很多专著中已经有了详尽论述，本书主要向医院药师重点介绍血药浓度的解释和利用的一般方法，对常用的需要监测的药物，着重介绍其血药浓度解释、利用时需要的相关知识，如药物的代谢动力学特点、药物相互作用、个体化给药方案等，提倡从事此项工作的药师，走出实验室，将治疗药物监测工作与临床工作紧密结合，最大程度地发挥治疗药物监测工作的效能。

由于本书介绍内容多参考国外资料，数种药物的给药剂量和给药速度均超过国内专著推荐水平，如苯巴比妥、苯妥英等，大剂量、高速度给药带来较高的毒副反应发生率，但为了提高疗效，本书还是按照原文进行了介绍，供读者参考，但医疗实践中一定要根据患者具体情况决定给药方法，密切观察患者表现，严防毒性反应的发生。

由于作者水平有限，本书内容难免出现错误，请大家不吝指正。

在此，感谢对我们工作给予大力支持的各位同事和领导。

# 目 录

|     |                                   |     |
|-----|-----------------------------------|-----|
| 第一章 | 治疗药物监测的实践.....                    | 1   |
| 第二章 | 卡马西平 .....                        | 27  |
| 第三章 | 丙戊酸 .....                         | 50  |
| 第四章 | 苯妥英 .....                         | 69  |
| 第五章 | 苯巴比妥与扑米酮 .....                    | 94  |
| 第六章 | 强直-阵挛性发作持续状态的药物<br>治疗和治疗药物监测..... | 123 |
| 第七章 | 地高辛与洋地黄毒苷.....                    | 133 |
| 第八章 | 茶碱.....                           | 156 |
| 第九章 | 盐酸万古霉素 .....                      | 183 |
| 第十章 | 甲氨蝶呤 .....                        | 195 |
| 附录一 | 血药浓度有效范围和取样时间 .....               | 217 |
| 附录二 | 其它药物的有效浓度范围 .....                 | 220 |
| 附录三 | 常用计算公式 .....                      | 223 |
| 声 明 | .....                             | 226 |

# 第一章 治疗药物监测的实践

治疗药物监测 (Therapeutic drug monitoring, TDM) 的工作内容是测定血液中或其他体液中的药物浓度, 观察临床疗效, 考察药物的治疗效果, 必要时根据药物代谢动力学、药效学原理, 调整给药方案, 尽可能达到理想的药理效应, 同时将药物毒性降到最低。TDM 有两个含义, 一是测定血药浓度, 二是解释、利用血药浓度测定结果, 本章内容着重介绍实际工作中解释血药浓度测定结果的相关知识和 TDM 的大致工作方法。

## 一、简介

### 1. TDM 的发展历史

给予患者常规剂量的药物, 会出现疗效较好、疗效差、中毒等不同的反应。在 TDM 出现之前, 临床实践中, 通过药物临床作用确定剂量的大小, 常规用药剂量建立在对群体患者统计的基础上, 大部患者会得到安全有效的治疗。医师通过对患者临床表现的判断, 凭直觉进行个体用药剂量调整, 但是这种方法在很多药物的剂量调整中存在偏差, 需要对调整剂量的指标进行改进。例如, 医师凭经验调整地高辛剂量, 8%~20% 的患者心电图会出现中毒的表现, 而中毒

患者的死亡率在7%~50%之间。随着血药浓度分析方法的发展，TDM在过去的一段时间内也有了较大的进展，其宗旨就在于使药物的治疗作用达到最大，而毒性降到最低。

在50年代，抗癫痫药物如苯妥英、苯巴比妥的血药浓度是用气相色谱测定的，抗感染药物用微生物法，地高辛用放免法。此后进行了更准确易行的方法学研究，高效液相色谱法为一准确、重复性好的分析方法，它在抗心律失常药物（如利多卡因、奎尼丁、普鲁卡因胺）、兴奋剂和茶碱血药浓度测定上的应用，掀起了临床研究上的第二次高潮，不仅用于提供血药浓度数据，也研究了吸烟、饮食、合并用药、疾病状态对药物代谢动力学的影响。

1960年以后，国外医学院附属医院的药师与医师合作，将临床治疗与药代动力学、实验室分析技术结合起来，在数种药物范围内，确定了血药浓度与临床治疗作用、毒性作用之间的关系，医师获得了科学调整剂量的实验室依据与知识。

1970年后，均相酶免疫分析、荧光免疫分析技术迅速发展，具有准确、快速、操作简单、重复性好的特点，不仅使医学研究机构的工作更为方便，更重要的是普通社会医院也可以广泛应用这些技术，使血药浓度成为调节剂量的客观指标。

## 2. TDM工作的目的

正确的TDM工作可以提供客观的、有价值的信息，引导医师调整用药剂量，达到良好的疗效，TDM工作的目的包括：在尽可能短的时间内达到获得需要的药理作用，降低药物毒性。

感染性疾病的治疗中，某些抗感染药物有测定血药浓度的必要，例如氨基糖苷类抗生素的治疗作用与特定的理想峰

浓度有关,庆大霉素的峰浓度大于  $8\mu\text{g/ml}$ , 90%的肺炎患者治疗效果良好,峰浓度小于  $8\mu\text{g/ml}$ ,对只有不到40%的患者有良好的治疗作用,研究证明庆大霉素理想的峰浓度在  $7\sim 8\mu\text{g/ml}$  左右。另有报道,通过调整庆大霉素剂量,使血药浓度维持在适宜的水平,烧伤患者死亡率由76%降低至36%。

大量文献报道,通过测定血药浓度可以很大程度上降低某些药物的中毒发生率,对氨基糖苷类和地高辛的研究最为广泛。某些学者发现,合理运用血药浓度测定技术,地高辛的中毒发生率减少50%,结合使用电子计算机设计给药方案,可使中毒发生率进一步减少,氨基糖苷类药物也有类似报道。

### 3. TDM 工作的意义与影响

当TDM的作用发挥后,患者可以从药物治疗效果与经济上获益,住院日、医疗总费用均可降低,减少药物相关的中毒,对医师也是有益的。

TDM对患者的利益是明显的,对医疗专业人员职能的影响也是巨大的,其中最大的是药师。在国外,现在很多临床药师分化出来专门从事血药浓度解释与个体化给药方案制订工作,部分医师、护士、技术人员也与TDM工作中的一部分发生联系。TDM相关人员职责见表1.1。

表 1.1 TDM 相关人员职责

| 人 员     | 责 任                                            |
|---------|------------------------------------------------|
| 1. 医师   | 对患者进行治疗<br>观察临床表现                              |
| 2. 临床药师 | 保证适宜的采样时间<br>解释血药浓度数据<br>向医师建议给药剂量<br>协助观察临床疗效 |

续表

| 人 员       | 责 任                                             |
|-----------|-------------------------------------------------|
| 3. 护士     | 正确地给药、取得测定样本,观察临床表现                             |
| 4. 试验室技术员 | 记录样本采集时间,给药时间,剂量,给药途径<br>提供血药浓度数据<br>协助解释血药浓度数据 |

## 二、合理运用 TDM 技术, 协助 临床解决用药问题

### 1. 增强药物治疗作用, 降低药物毒性

通过测定血药浓度, 可判断药物治疗效果。茶碱血药浓度在  $8\sim 20\mu\text{g/ml}$  的范围内可有效控制哮喘发作, 且不良反应较少发生。血药浓度小于  $5\mu\text{g/ml}$  时, 则无明显的支气管扩张作用, 而血药浓度在  $10\sim 25\mu\text{g/ml}$  范围内, 支气管扩张作用随浓度增高而加强, 然而在  $15\sim 25\mu\text{g/ml}$  的范围内, 很多患者可能会出现不良反应。

TDM 除可确定药物疗效外, 还可发挥其他作用。很多药物, 判断其治疗效果的直接指标很少, 例如, 癫痫患者在早期治疗中, 平均每月发作一次, 很难判断其剂量是否合适, 而稳态的血药浓度是很好的指标, 可以帮助医师调整剂量。血药浓度也是检查患者是否按医嘱服药、是否中毒的有效指标。例如, 患者心脏疾病发作后, 在重症监护病房接受利多卡因预防心室早搏, 患者的精神状态可能发生改变, 这一改变可能是利多卡因中毒引起的, 也可能是患者所处环境引起的焦虑, 血药浓度可以帮助医师判断患者精神状态发生变化的原因。

## 2. 根据血药浓度调整给药方法

测定血药浓度后,运用药物代谢动力学知识,制订患者个体化给药方案,这是TDM工作日常工作之一。对药动力学原理的深刻理解是合理应用血药浓度数据的前提,但运用时应非常谨慎。

## 3. 解决患者个体差异造成的用药个体化困难

患者个体情况差异非常大,患者的生理病理特点、所患疾病、同时使用的药物均会影响监测药物的药物代谢动力学,使血药浓度和治疗效果出现变化,TDM工作可以使药物治疗更为合理。

影响药物代谢动力学的患者一般因素有:年龄、体重、遗传和种族、生活习惯、饮食等。例如:新生儿与老年人对很多药物的清除是缓慢的;药物表观分布容积的个体差异对制订营养不良者与肥胖者给药方案尤为重要;遗传因素使患者对普鲁卡因胺的代谢速度存在差异;饮食与生活习惯(如吸烟)影响茶碱的代谢。

疾病对药物代谢动力学产生显著的影响。例如,当患者肾功能受损时,主要由肾排泄的药物清除速度减慢,如氨基苷、地高辛、锂盐;肝功能受损患者茶碱代谢减慢;心衰患者,肝脏血流量降低,利多卡因的清除减慢。某些疾病通过其他途径影响患者的药物代谢动力学特点。如血清白蛋白降低,苯妥英的蛋白结合率降低,从而影响其清除与有效浓度范围;甲状腺功能的变化改变地高辛的分布容积;妊娠改变氨基苷类药物的分布容积。

最复杂的影响因素是药物相互作用,药物在吸收、分布、产生药理作用、消除等各个环节发生相互影响,典型的

例子是抗癫痫药物间的相互作用。

太多的可知的或不可知的因素影响着血药浓度的变化,并且这些因素在治疗过程中往往又是变化的,相同剂量的药物在不同患者产生的血药浓度差异可能很大,相同血药浓度在不同患者所引起的药理作用可能不同,测定血药浓度对很多患者的治疗是非常有帮助的,同时血药浓度的解释和利用也应根据个体患者的情况进行,具体问题将在以后内容中进一步讨论。

### 三、需进行 TDM 药物的特点

当前临床经常使用的药物中,需要进行监测的药物大致有几十种,常见监测品种为:庆大霉素、阿米卡星、奈替米星、妥布霉素、万古霉素、氯霉素、环孢霉素 A、他克莫司(FK506)、卡马西平、苯妥英、苯巴比妥、戊巴比妥、扑米酮、丙戊酸、地高辛、甲基地高辛、洋地黄毒苷、利多卡因、普鲁卡因胺、N-乙酰普鲁卡因胺、奎尼丁、丙吡胺、阿米替林、丙米嗪、锂盐、甲氨蝶呤等。它们具有下列特点:

1) 治疗指数低,安全范围窄,治疗浓度范围与中毒浓度很接近,如地高辛。

2) 药物无一明显的、可观察的治疗终点或指标,无及时的、易观察的、可预知疗效的临床指标去调整剂量,如抗癫痫药物。

3) 剂量、药物作用之间的关系不可知,同一剂量,不同患者可出现有效、无效、中毒等不同反应,如苯妥英。

4) 药物中毒与无效时均危险,如抗排异药物。

5) 药物血药浓度与临床作用、中毒之间有一个较好的

关系。

6) TDM 实验室可较快的提供血药浓度结果且费用低。

有时用药目的也决定是否需要监测血药浓度,例如,氨基糖苷类药物用于严重感染常需监测,当低剂量用于轻度感染和尿路感染时不必监测,在这种条件下中毒危险小且治疗失败的结果不严重。另一个例子是利多卡因,短时静滴时可依靠室早发生频率来调整给药速度,治疗终点容易确定,疗程短,中毒危险小。然而许多临床专家建议对利多卡因整个过程监控,因为存在治疗失败的巨大危险。药师与临床医师应相互学习,TDM 的适应证应严格把握,排除不合理的 TDM 的申请。

## 四、TDM 工作中需要注意的基本问题

### 1. 建立 TDM 的工作规程

虽然繁琐的规程会使工作缺乏效率,但是每一个单位均应建立一套原则性、指导性的 TDM 工作规程。按照这些规章制度工作,无论 TDM 成员怎样变化,均可保证长久的、高质量的工作,患者的利益才能得到真正保障。基本的工作制度应该对样本种类、取样时间、取样方法、样本收取登记、血药浓度测定记录和统计、血药浓度解释利用、TDM 质量控制等各个方面作出规定。制订工作制度可能涉及到医院多种专业的工作人员,包括药剂科、护理、实验室、医师等,制度的执行需多种专业人员的密切合作。当 TDM 工作规模很大时,医院应该建立一个样本采取组,包括实验室人员、药师和护理人员等,每一个相关人员了解正确取样的重要性并认真对待工作,这样交流合作问题就可以比较容易地

解决。

## 2. 关于取样时间

### 2.1 取样时间的重要性

取样时间是 TDM 工作中必须重视的问题。如血药浓度-时间曲线所示, 药物在体内的变化是一动态过程, 取样时间正确与否对血药浓度测定结果的解释、利用关系重大。例如: 若分别在给药前后取样测定血药浓度, 即使测定结果相同, 根据测定结果提出的用药剂量建议是完全不同的;  $t_{1/2}$  长的药物达到稳态之前取样, 测定值较稳态时偏低, 依此结果增加剂量是危险的。此外, 测定峰浓度的取样时间与给药途径有关, 在药物的吸收相、分布相取样测定, 若未发现且按此测定结果调整剂量, 均可导致错误地调整给药剂量。

### 2.2 取样时间是由诸多因素决定的

#### 2.2.1 取样时间要保证当时的血药浓度与药物作用之间的对应关系

TDM 实际工作中, 血药浓度是药物作用强度的一个指标, 血药浓度峰值和相应时间不同于药物代谢动力学的概念。取样时间由药物的药动学、药效学性质决定, 大多数药物, 药物治疗作用与分布相后的血药浓度值明确相关。一室模型的药物静脉注射给药, 当血循环一周后(几分钟)即可在对侧肢体取血测定峰浓度, 但大多数药遵循二室模型, 应在分布相结束后取样测定峰浓度。同时, 药物静脉给药结束一段时间后才出现最大临床作用, 此时取样测定出的血药浓度, 是 TDM 要求的峰浓度, 不是药动学理论上的峰浓度。如氨基糖苷类给药时间是 30 分钟以

上,然后是30分钟左右的分布相,峰浓度通常在给药结束后30分钟取血测定。

药物血管外给药时,测定峰浓度的取样时间也要考虑分布相与吸收相,并且药物的剂型等其他因素也影响达峰时间。肌注给药的达峰时间通常在30至60分钟左右,但不同药物肌注的达峰时间不确定,每种药物的峰浓度应根据具体情况而在不同的时间取血。液体口服制剂,如地高辛、茶碱,吸收很快,茶碱在服药30分钟后取样测定峰浓度,地高辛在服药后6小时取样测定峰浓度,原因是茶碱的分布明显快于地高辛。固体口服制剂的吸收快慢不同,如盐酸奎尼丁片的达峰时间为1小时左右,其缓释制剂为3~4小时。服药与进食同时进行,大多数药物的达峰时间后延30~60分钟。峰浓度时间与剂型等因素相关,解释血药浓度测定结果时应注意。

TDM工作中,口服给药时,谷浓度通常是指下一次给药前的血药浓度,由于血药浓度在下一剂给予后的崩解和吸收相的一小段时间内继续下降,而真正的最低浓度可能在第二次给药后的一小段时间后出现, $t_{1/2}$ 短的药物在短小时内血药浓度值可显著变化,例如,药物 $t_{1/2}$ 为2小时,30分钟内血药浓度可降低10%~15%,这种情况常被临床所忽略。静脉推注时往往没有后延时间,在下次给药前的血药浓度为真正的最低值。

## 2.2.2 根据临床需要解决的问题确定取样时间

申请TDM的第一步是弄清为什么要测定血药浓度。如果是怀疑药物中毒,应测定中毒时相关的血药浓度,对氨基糖苷类,很多学者认为应测谷浓度,对其他药物应测峰浓度。根据血药浓度判断治疗作用时,氨基糖苷类应测峰浓度而其他药物应测谷浓度。

## 2.3 确定取样时间的原则

一般情况下,测定血药浓度判断药物作用强度,多需在药物数次给药后血药浓度达到稳态时取血,并且在药物的吸收相、分布相结束后取血。除氨基糖苷类抗菌药物外,怀疑监测药物中毒,测定峰浓度(取样时间见前),怀疑药物作用差或患者未按医嘱用药,测定谷浓度。氨基糖苷类抗菌药物,怀疑中毒,测定峰浓度和谷浓度,怀疑治疗效果差,测定峰浓度。测定血药浓度计算药物代谢动力学数据,根据具体要求确定取样时间。

总之,取样时间正确与否,直接关系到血药浓度测定结果是否能够正确地解释和利用,是一个看似简单又常被忽略的问题,大家实际工作中一定要非常注意。

## 3. TDM 申请、报告表的内容

对血药浓度的解释不仅依靠测定结果本身,也以下列信息为依据,包括患者的疾病状态、药动学特点、给药方法、取样时间等。药师应该精心设计申请表、报告表,申请表与报告表一般应是分开的,申请表是获得患者基本情况的重要载体,填写要方便,报告表不仅能写下测定结果、有效浓度范围、潜在中毒浓度等,还要有写药师建议的栏目。申请表、报告表具体内容如下:1) 患者的信息:姓名、地址、联系方式,住院还是门诊患者,住院号,科室,经治医师。一般情况:年龄,身高,体重,性别,孕否;所患疾病,重要脏器功能:有无心脏、肝、肾、甲状腺、消化道疾病,体液平衡,疾病的变化情况;临床检验值:血清肌酐值、白蛋白浓度。2) 药物方面的信息:TDM 药物名称、剂量,给药途径,服药过程,末次给药时间,取样时间,合并用药情

况。3) 样本方面的信息: 取样时间, 何种体液, 取样部位, 实验室收取时间。4) TDM 目的: 确定疗效, 怀疑中毒, 测定活性代谢物, 怀疑有药物相互作用, 测定药动学参数, 判断药物疗效差的原因: 药物无效; 患者不依从, 药物清除率改变。5) 相关人员的姓名: 临床药师、取样人员、护士、试验室技术员。

#### 4. 血药浓度的分类

测定血药浓度包括测定血清、血浆或全血中的药物总浓度、游离药物浓度、原药与活性代谢产物浓度。

##### 4.1 药物总浓度与游离药物浓度

大多数药物测定的是总浓度, 是蛋白结合药物浓度与游离药物浓度的和。部分药物与蛋白结合率低, 如锂盐、乙琥胺、氨基糖苷类等, 血药浓度几乎就是游离药物浓度, 但大多数药物与血浆蛋白有不同程度的结合。

药物进入血液循环后, 只有游离药物可以通过细胞膜而发挥药理作用。在某些情况下, 对游离药物浓度的了解是非常有益的。如果一种药物的蛋白结合率高, 由于其他药物或疾病状态使其蛋白结合率发生变化, 应谨慎地申请测定游离药物浓度。苯妥英是一个很好的例子, 它的血浆蛋白结合率在 90% 左右, 游离药物浓度是血浆总浓度的 10% 左右, 蛋白尿患者的白蛋白浓度低, 结合率降低, 很多患者游离药物的比率达到 20%, 药理作用在总浓度相同的情况下增强 1 倍, 普通患者总浓度有效范围是  $10 \sim 20 \mu\text{g/ml}$ , 这类患者的有效浓度范围为  $5 \sim 10 \mu\text{g/ml}$ , 但并不是所有的患者均如此, 所以最好是测定游离药物浓度, 其有效范围是  $1 \sim 2 \mu\text{g/ml}$ 。虽然游离药物的测定费用高且费时, 但在某些情况下更具指

导意义。

#### 4.2 原药物浓度与活性代谢产物浓度

某些药物的代谢物仍具药理活性，如其代谢物浓度很高，血药浓度测定时就应该同时测定原药与代谢物的浓度，较好的例子是扑米酮与普鲁卡因胺。扑米酮在体内很快转化为苯巴比妥与苯乙基二酰胺。据报道，扑米酮的大部分或绝大部分的药理作用归因于其代谢物。TDM工作中，扑米酮因其转化迅速其有效范围很难确定，血药浓度与临床作用的关系也很难建立。因为苯巴比妥的  $t_{1/2}$  长（4~5天），要经过3~4周才能达到稳态，在达稳前血药浓度的解释和利用要慎重。

普鲁卡因胺迅速转化为N-乙酰普鲁卡因胺（NAPA），NAPA有原药50%的抗心律失常的作用，普鲁卡因胺转化为NAPA的转化率为20%~50%，普鲁卡因胺的治疗范围为4~10 $\mu$ g/ml，NAPA 6~20 $\mu$ g/ml，部分学者建议用二者的总和来衡量其作用，总的有效范围是10~30 $\mu$ g/ml，对于肾功能不全的患者，二者的分别测定很重要，因NAPA可能蓄积。很多实验室对普鲁卡因胺和扑米酮的原药与代谢物是同时测定的。

#### 4.3 测定其他体液中药物浓度的意义

测定血药浓度的方法可以用于测定唾液中的药物浓度，但唾液样本采集比较困难，并且很多药物在唾液中的浓度与血药浓度并无明显相关性，现在并不建议在临床常规测定。在怀疑药物过量的患者，对血、尿、消化液中是否有某种药物进行快速定性检测，一旦确定存在某类药物马上进行定量分析，这对治疗中采取有效手段是极为有益的。药物中毒的