



卫生部“十一五”规划教材

全国高等医药教材建设研究会规划教材

全国高等学校配套教材·供临床药学专业用

临床药理学 学习指导与习题集

主 编 王怀良 陈凤荣

副主编 杜智敏 于 锋 程能能 张岫美



人民卫生出版社

卫生部“十一五”规划教材
全国高等医药教材建设研究会规划教材
全国高等学校配套教材
供临床药学专业用

临床药理学

学习指导与习题集

主 编 王怀良 陈凤荣

副主编 杜智敏 于 锋

程能能 张岫美

编 者 (以姓氏笔画为序)

于 锋 (中国药科大学)	宋今春 (武汉大学药学院)
王 晖 (广东药学院)	张岫美 (山东大学药学院)
王怀良 (中国医科大学)	陈飞虎 (安徽医科大学)
印晓星 (徐州医学院)	陈凤荣 (北京大学医学部)
刘广余 (南京医科大学)	林 菁 (福建医科大学)
刘昭前 (中南大学湘雅医学院)	金 鑫 (厦门大学医学院)
孙慧君 (大连医科大学)	段京莉 (北京大学医学部)
杜智敏 (哈尔滨医科大学)	程能能 (复旦大学药学院)
杨 波 (浙江大学药学院)	魏敏杰 (中国医科大学)
杨静玉 (沈阳药科大学)	

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

临床药理学学习指导与习题集/王怀良等主编. —北京:
人民卫生出版社, 2007. 8

ISBN 978 - 7 - 117 - 09032 - 2

I. 临… II. 王… III. 临床医学:药理学 - 高等
学校 - 教学参考资料 IV. R969

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 111255 号

临床药理学学习指导与习题集

主 编: 王怀良 陈凤荣

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010 - 67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010 - 67605754 010 - 65264830

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 14.25

字 数: 334 千字

版 次: 2007 年 8 月第 1 版 2007 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978 - 7 - 117 - 09032 - 2/R · 9033

定 价: 21.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010 - 87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

前 言

临床药理学作为医学与药学之间的桥梁,是近年来迅速发展的学科。该学科的发展对保障临床合理用药,提高药物治疗水平,促进新药研发和提高药品管理水平具有重要作用。

为适应我国高等临床药学专门人才培养的需要,由全国高等医药教材建设研究会、卫生部教材办公室和人民卫生出版社共同组织,并遴选来自全国 18 所大学的教授编写了《临床药理学》主干教材和配套教材《临床药理学学习指导与习题集》。编写的指导思想是根据我国临床药理学教学的实际情况,针对临床药学专业的培养目标,结合国内外临床药理学的进展,注重教材的思想性、科学性、先进性、启发性和适用性,体现基本理论、基本知识和基本技能,将执业药师资格准入标准渗透,并有机的结合到教材中,以适应高等临床药学专业学校教育和执业药师继续教育的需要。

为了便于学生掌握和运用临床药理学的基本理论、基本知识,我们编写了《临床药理学学习指导与习题集》。这本配套教材的编写力求简明,编写内容和编排顺序与主干教材相呼应。根据各章的具体情况分别按章或节为单位,列出【学习目的要求】、【内容提要】、【习题】和【参考答案】四项内容。【习题】项下包括名词解释、选择题和简答题。【参考答案】的编排与【习题】相呼应。书末附有综合练习题及参考答案,供参考使用。

本教材适用于高等学校临床药学专业本科生使用,也可作为参考书供医学、药学、法医学等专业人员和研究生使用。实现临床合理用药是执业药师的重要职责之一。本教材内容上涵盖了执业药师资格准入标准的内容,也适用于执业药师继续教育使用。这本《临床药理学》主干教材和配套教材经国家食品药品监督管理局人事教育司组织专家遴选,已被推荐为“十一五”期间全国执业药师(药学类)继续教育使用教材。

中国医科大学和人民卫生出版社的领导对本教材的编写给予了大力支持。中国医科大学临床药理教研室的同仁和博士生、硕士生协助全书审定,做了大量细致而卓有成效的工作。在此谨向关心、支持和参加本教材编写的各位领导和同仁表示衷心的感谢。

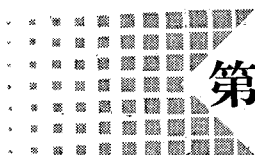
参加本教材编写的各位教授精诚合作、严肃认真、一丝不苟,力求编写出适合我国高等学校临床药学教育,适应高等药学专业人才培养需要的教材。但由于时间关系和水平有限,教材中难免存在一些不足之处,恳请各位同仁、同学、临床药师和读者给予指正,在此谨致谢意。

王怀良 陈凤荣

2007 年 7 月

目 录

第一章 绪论	1
第二章 临床药代动力学与治疗药物监测	3
第三章 新药临床研究	15
第四章 肝、肾功能障碍患者的合理用药	22
第五章 遗传药理学与临床合理用药	26
第六章 时间药理学与临床合理用药	40
第七章 老年人合理用药	44
第八章 妊娠期合理用药	49
第九章 儿科合理用药	55
第十章 药物不良反应与药源性疾病	64
第十一章 药物滥用与药物依赖性	69
第十二章 药物相互作用	77
第十三章 抗感染药	86
第十四章 精神障碍临床用药	106
第十五章 神经系统疾病的临床用药	118
第十六章 心血管系统疾病临床用药	125
第十七章 呼吸系统的临床用药	148
第十八章 消化系统疾病临床用药	153
第十九章 内分泌与代谢疾病临床用药	159
第二十章 泌尿生殖系统疾病临床用药	168
第二十一章 恶性肿瘤临床用药	175
第二十二章 抗炎与免疫调节药	189
第二十三章 药物与毒物中毒临床用药	200
附录 综合练习题与答案	204



第一章 绪 论

【学习目的要求】 掌握临床药理学概念、研究内容、学科任务和学习方法,掌握安全、有效、经济、规范的合理用药基本原则。

【内容提要】 临床药理学是研究药物与人体相互作用规律的学科。他与基础医学、临床医学和药学联系密切,具有广泛学科交叉的特点,其范围涉及临床用药科学研究的各个领域,包括临床药效学、临床药动学、药物代谢、新药临床药理研究与评价、药物不良反应监测、药物相互作用、药物遗传学与基因组学、药物经济学、药学研究伦理学、药物信息学等。药物的人体实验在实验技术、法律法规以及伦理道德等方面都有更严格的要求。

临床药理学研究内容包括药物安全性、临床药动学和临床药效学研究。安全性研究是临床药理学研究的重要任务之一。通过安全性研究发现药物副作用、毒性作用、过敏反应等不良反应,寻找避免或减少不良反应的途径或方法,保障临床药物治疗的安全性与有效性。临床药动学研究人体对药物的作用,利用高效液相色谱等现代技术,并根据血药浓度的监测结果,分析药物体内过程的规律,为制定或调整药物治疗方案提供依据。药物的疗效是评价药物作用的重要指标。临床药效学研究药物对人体的作用,与临床前药效学研究既有联系,又有明显差异。

临床药理学的学科任务包括指导临床合理用药、新药研究与评价、治疗药物监测、药物不良反应监测和上市后药物再评价等。

【习题】

简 答 题

1. 试述临床合理用药的基本原则。
2. 临床药理学研究内容有哪些?
3. 临床药理学的学科任务有哪些?
4. 如何学好临床药理学?

【参考答案】

简 答 题

1. 答:临床合理用药的基本原则包括安全、有效、经济和规范,即用适宜的药物,在

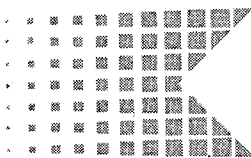
适宜的时间,以公众能支付的价格保证药品供应,正确地调配处方,在正确的剂量、用药时间、用药次数下使用药物,确保药物安全有效。

2. 答:临床药理学研究内容包括药物安全性、临床药动学和临床药效学研究。安全性研究是临床药理学研究的重要任务之一。通过安全性研究发现药物副作用、毒性作用、过敏反应等不良反应,寻找避免或减少不良反应的途径或方法,保障临床药物治疗的有效性与安全性。临床药动学研究人体对药物的作用,利用高效液相色谱等现代技术,并根据血药浓度的监测结果,分析药物体内过程的规律,为制定或调整药物治疗方案提供依据。药物的疗效是评价药物作用的重要指标。临床药效学研究药物对人体的作用,与临床前药效学研究既有联系,又有明显差异。

3. 答:临床药理学的学科任务包括:指导临床合理用药、新药研究与评价、治疗药物监测、药物不良反应监测和上市后药物再评价。实现临床合理用药要遵循安全、有效、经济和规范的用药原则。申请新药注册,进行临床试验,必须经过国家食品药品监督管理局批准;且必须执行《药物临床试验质量管理规范》有关规定。治疗药物监测是在临床药动学原理的指导下,应用现代技术,检测患者血液或其他体液中的药物浓度,分析药物浓度与疗效或毒性之间的关系,为设计或调整药物治疗方案提供依据。药物不良反应所造成的药源性疾病已经成为严重的社会问题,进行药物不良反应检测对保护人民用药安全十分重要。上市后药物再评价是对已批准上市药物在社会人群中的不良反应、疗效、用药方案、稳定性及费用等方面是否符合安全、有效、经济合理的用药原则做出科学评价,为药品管理部门的相关决策提供科学依据,为指导和规范临床合理用药提供合理信息。

4. 答:临床药理学是以人体为对象的学科。以人体为对象的任何实践,包括试验研究必须遵循有关法律法规、伦理道德规范和科学性的原则。因此,学习临床药理学既要注重掌握专业的科学内容,培养科学的思维方法,又要熟悉有关法律、法规、伦理道德规范,了解有关国际公约、规定等要求。

(王怀良)



第二章 临床药代动力学与 治疗药物监测

【学习目的要求】 掌握治疗药物监测的基本概念,治疗药物监测的目的,临床药师开展治疗药物监测的意义。熟悉治疗药物监测的临床应用及目前临床上进行治疗药物监测的常用药物,熟悉体内药物分析的基本方法和体内药物分析的质量控制、治疗药物监测的主要流程、群体药动学的定义、群体药动学的应用特点和意义、NONMEM法和Bayesian反馈法的定义和意义及其实施步骤。了解群体药动学分析方法中存在的主要参数群,了解群体药动学模型及其数学表达式。

【内容提要】 治疗药物监测是以药物代谢动力学原理为指导,应用灵敏快速的分析技术,分析测定药物在血液中或其他体液中的浓度,研究药物浓度与疗效及毒性间的关系,进而设计或调整给药方案,使给药方案个体化。从而使临床用药更加安全、有效、合理,是提高药物治疗水平的药学或医学的一个分支科学。

体内药物分析的目标物包括:原形药物浓度、游离药物浓度和活性代谢物。治疗药物监测的兴起与发展是与药物分析方法和技术的不断创新分不开的,气相色谱法(GC)、高效液相色谱法(HPLC)等色谱法在血药浓度测定中的应用最为广泛。

体内药物分析的质量控制包括室内质量控制和室间质量控制两大部分,室内质量控制是室间质量控制的基础,室间质量控制或称室间质量评价是检验室内质量控制效果的手段,两者交替结合使用,就能使测定的质量逐步提高,从而达到确保血药浓度测定的准确性。

血药浓度只是衡量药物效应的间接指标,如果某些药物有更直接和更简便的指标来衡量,则不需要进行治疗药物监测。治疗药物监测的临床指征:治疗指数低、安全范围窄的药物;药物中毒或药物无效时所导致的治疗失败并会带来严重后果;同一剂量可能出现的血药浓度个体差异较大的药物;非线性发生在有效血药浓度范围内或小于最低有效血药浓度时;某些药物的中毒症状与剂量不足的症状类似,而临床又不能明确辨别者。

群体药动学是直接用于临床患者的群体药动学的分析方法,且对患者的各种病理生理等药动学的影响因素进行明确的细化和定量化的考察,因而更符合临床用药的实际情况,结果也更具有临床意义;取样点少,患者易接受,有利于临床开展该项工作;可进行药物相互作用的研究,运用药动学方法定量分析不同药物间的相互影响,并将获得的药动学参数和药物疗效紧密地联系起来,有利于开展个体化用药。群体药动学不仅成为进行治疗药物监测的有力工具,同时也在新药临床研究、生物利用度研究、药物相

互作用研究、群体药动学和药效学结合研究等方面得到广泛应用。

群体药动学模型包括基础药代动力学模型、固定效应模型和统计学模型。基础药代动力学模型决定药物动力学参数。固定效应模型又称回归模型,是定量估算确定性变异对药物动力学参数影响的结构模型。统计学模型表达个体间变异和个体自身变异,即确定随机性变异。

群体药动学在治疗药物监测中的应用:通过常规治疗药物监测获得群体药动学的参数;个体化的给药方案设计与初始剂量的确定;个体化的给药方案调整。

【习题】

一、名词解释

1. 治疗药物监测
2. 有效血药浓度范围

二、选择题

(一) A型题 在备选答案中,选出一项最佳答案

1. 在正常情况下,下列哪项可间接作为作用部位活性药物浓度的指标
 - A. 药物消除速度常数
 - B. 药物口服剂量
 - C. 药物半衰期
 - D. 活性药物的血药浓度
 - E. 分布容积
2. 下列哪项不是常用的血药浓度监测方法
 - A. 高效液相色谱法
 - B. 荧光偏振免疫法
 - C. 薄层扫描法
 - D. 液质联用法
 - E. 微粒子捕捉酶免疫法
3. 测定值的点应在质量控制图靶值上下范围多少合适
 - A. $\pm 10\%$ 以内
 - B. $\pm 15\%$ 以内
 - C. $\pm 5\%$ 以内
 - D. $\pm 20\%$ 以内
 - E. $\pm 25\%$ 以内
4. 治疗药物监测的实施流程是
 - A. ①申请单的填写与送达;②采集样本;③数据处理与分析;④样本测定;⑤结果解释与提供咨询服务
 - B. ①申请单的填写与送达;②采集样本;③样本测定;④结果解释与提供咨询服务;⑤数据处理与分析
 - C. ①采集样本;②样本测定;③申请单的填写与送达;④数据处理与分析;⑤结果解释与提供咨询服务
 - D. ①申请单的填写与送达;②样本测定;③数据处理与分析;④采集样本;⑤结果解释与提供咨询服务
 - E. ①申请单的填写与送达;②采集样本;③样本测定;④数据处理与分析;⑤结果解释与提供咨询服务
5. 用于严重感染时需监测的药物
 - A. 地高辛
 - B. 环孢素
 - C. 庆大霉素
 - D. 苯妥英
 - E. 他克莫司

14. 治疗药物监测的采样时间如何决定?
15. 样本采集注意事项是什么?
16. 如何做好治疗药物监测结果解释工作和向临床提供咨询服务?
17. 血药浓度检测结果可能会出现哪些情况? 如何处置?
18. 调整给药方案主要从哪几方面入手?
19. 治疗药物监测的临床应用主要在哪些方面?
20. 常规的治疗药物监测的药物主要有哪些?
21. 给药方案的调整主要有哪些方法?
22. 群体药动学在 TDM 中的应用有哪些方面?
23. 群体药动学的定义是什么?
24. 群体药动学的应用特点和意义?
25. 群体药动学分析方法中存在有几个主要参数群? 各是什么?
26. 何为混合效应? 何为混合效应模型法?
27. 何为 Bayesian 反馈法?
28. NONMEM 法和 Bayesian 反馈法的意义及其实施步骤是什么?
29. NONMEM 软件有何特点?

【参考答案】

一、名词解释

1. 治疗药物监测 是以药物代谢动力学原理为指导,应用灵敏快速的分析技术,分析测定药物在血液中或其他体液中的浓度,研究药物浓度与疗效及毒性间的关系,进而设计或调整给药方案,使给药方案个体化。

2. 有效血药浓度范围 有效血药浓度范围是指最小有效血药浓度至最小中毒浓度之间的血药浓度范围,有效血药浓度范围反映了大多数人血药浓度的有效范围,他是一种统计学上的结论,又称为‘治疗窗’。

二、选择题

- | | | | | | | | |
|----------|---------|-----------|----------|-----------|------|------|------|
| 1. D | 2. C | 3. A | 4. E | 5. C | 6. E | 7. B | 8. B |
| 9. D | 10. A | 11. ABCDE | 12. ABCD | 13. ABCDE | | | |
| 14. ABCD | 15. AD | 16. BE | 17. ABCD | | | | |
| 18. ACE | 19. ACD | 20. ABD | 21. ACD | | | | |
| 22. ABDE | | | | | | | |

三、简答题

1. 答:治疗药物监测是以药物代谢动力学原理为指导,应用灵敏快速的分析技术,分析测定药物在血液中或其他体液中的浓度,研究药物浓度与疗效及毒性间的关系,进而设计或调整给药方案,使给药方案个体化,从而使临床用药更加安全、有效、合理,提高药物治疗水平。治疗药物监测是近三十年来形成的临床医学或临床药学的—

分支。

2. 答:开展治疗药物监测的意义为:

(1) 治疗药物监测是临床药学服务的重要内容,密切与患者的关系,面对面地服务于患者,有利于患者的合理用药,提高药物疗效,避免不良反应的发生。

(2) 密切与临床医生的联系,有利于临床药师下临床,学习和运用临床药物治疗知识,结合治疗药物监测的结果与临床医生共同制订合理的给药方案。

(3) 有利于发挥临床药师的专业特长,如药物分析中对精密分析仪器的使用,进一步开展临床药理和临床药学的研究,包括临床药物代谢动力学、群体药代动力学及临床药动学和药效学结合等方面的研究。

3. 答:因大多数药物均以被动转运方式进行分布,其血药浓度与药物靶位浓度的比例是基本恒定的,故测定血液中的药物浓度可间接地反映药物的靶位浓度。许多研究表明,药物效应与血药浓度之间的相关性比药物效应与药物剂量的相关性要强。

4. 答:剂量与血药浓度之间相关性的影响因素包括:

- (1) 个体间的差异(遗传或非遗传)。
- (2) 药物本身因素(剂型,生物利用度等)。
- (3) 药代动力学(吸收,分布,消除过程的变化)。
- (4) 生理与病理因素(年龄,性别,饮食,疾病状况等)。
- (5) 药物相互作用。
- (6) 患者的依从性。

5. 答:有效血药浓度范围是指最小有效血药浓度至最小中毒浓度之间的血药浓度范围,由于各种个体因素的差异对血药浓度和药物效应的影响,因而该范围与无效浓度和中毒浓度有部分交叉重叠,但有效血药浓度范围反应了大多数人血药浓度的有效范围,他是一种统计学上的结论,即在临床上许多观测数据的基础上得到的,并能证明对大多数患者有效或能耐受的的血药浓度的范围,又称为‘治疗窗’。

目标浓度是指对不同的个体而言,由于产生个体差异的多种因素存在,因而必须通过治疗药物监测找到适合于该个体的血药浓度,该浓度也可称为药物的治疗浓度或目标浓度(目标浓度的实测值),亦可根据具体的病情和药物治疗的目标效应设定血药浓度目标值(目标浓度的预测值)。

有效血药浓度范围与药物效应的关系,大多数患者用药后如在有效血药浓度范围则表现为治疗作用,如超出此范围则可能出现无效或产生毒性反应;即使同一患者,也会受自身病理变化及药物相互作用等因素影响,致使血药浓度与药物效应的相关性发生改变,虽在原有的有效血药浓度范围内,也可能出现无效或产生毒性反应。

6. 答:体内药物分析的目标物有:

- (1) 目前治疗药物监测的主要是测定样本中原形药浓度。
- (2) 游离药物的浓度。
- (3) 活性代谢物。
- (4) 对映体的监测。

测定游离药物浓度更有指导意义:因血液中未与血浆蛋白结合的药物称为游离型药物,只有游离型药物才能透过细胞膜产生药物效应。在某些情况下,对血浆蛋白结合

率较高的药物,游离药物浓度的监测是非常必要的。如苯妥英的血浆蛋白结合率为90%以上,蛋白尿患者的清蛋白浓度低,血浆蛋白结合率降低,此时,患者的血药总浓度未有大的变化,而游离药物却大大增加,易发生毒性反应,因此测定游离药物浓度更有指导意义。

7. 答:目前治疗药物监测常用的体内药物分析方法有:

(1) 色谱法:色谱法是发展较快的一种药物分析技术,主要有气相色谱法(GC)、高效液相色谱法(HPLC)等。色谱法的共同特点是分离度好、灵敏度高、专属性强,可以同时测定几种药物,HPLC方法在血药浓度测定中的应用最为广泛。

(2) 免疫法:目前国内应用较多的是荧光偏振免疫法(FPIA法)和微粒子捕捉酶免疫法(MEIA)。

8. 答:药物分析方法学确证包括:

(1) 特异性:必须证明所测定的物质是原形药物或特定的活性代谢物,内源性物质和相应的代谢物及同时服用的其他药物不得干扰样品的测定。

(2) 标准曲线与最低定量限:建立标准曲线至少要5个浓度点,线性范围要能覆盖全部待测浓度,不允许将线性范围外推算未知样品的浓度。标准曲线不包括零点。一般要求相关系数 $r \geq 0.9900$ 。标准曲线高低浓度为线性范围,在线性范围内浓度测定结果应达到实验要求的精密度和准确度。

最低定量限(LOQ)是标准曲线上得最低浓度点,也称灵敏度,要求LOQ至少能满足测定3~5个半衰期时样品中的浓度或 C_{max} 的 $1/20 \sim 1/10$ 的药物浓度。

(3) 精密度与准确度:要求选择3个浓度的质控样品同时进行方法的精密度和准确度考察,低浓度选择在最低定量限(LOQ)附近,高浓度在标准曲线的上限附近,中间选一个浓度,每一浓度测定5个样品。精密度用质控样品的日内和日间相对偏差(RSD)表示,一般RSD应小于15%,在LOQ附近RSD应小于20%。准确度是指用特定的方法测得生物样品浓度与真实浓度的接近程度,可用相对回收率表示,一般在85%~115%范围内,在LOQ附近应在80%~120%范围内。

(4) 提取回收率(又称绝对回收率):应考虑高、中、低3个浓度的提取回收率。他是预处理(提取)过程的回收率,是评价萃取方案优劣的指标之一。这种回收率一般低于100%,但重要的是要重现性好,即使其值在70%左右或者更低(50%),方法也仍然可用。

(5) 样品稳定性:对含药物生物样品在室温、冰冻和冻融条件下以及不同存放时间进行稳定性考察,以确定生物样品的存放条件和时间。

(6) 质控样品与质量控制:质控样品:系将已知量的待测药物加入到生物介质中配制的样品,用于质量控制。

质量控制:应在生物样品分析方法确证完成后开始测试未知样品,每个未知样品一般测定一次,必要时进行复测。每批生物样品测定时应建立新的标准曲线,并平行测定高、中、低3个浓度的质控样品。质控样品测定结果的偏差一般应小于20%。

9. 答:治疗药物监测的主要目的是制订合理的给药方案,但血药浓度的测定的准确性直接影响到给药方案的质量,如何做到测试结果的准确性,除了做好药物分析本身的方法学考察或确证,还需建立一套科学的质量控制体系,将测定的误差降低到最低水

平,或临床允许的水平,以保证药物分析的质量。

全面质量控制包括室内质量控制和室间质量控制两大部分,室内质量控制是室间质量控制的基础,室间质量控制或称室间质量评价是检验室内质量控制效果的手段,两者交替结合使用,就能使测定的质量逐步提高,从而达到确保血药浓度测定的准确性。

10. 答:回顾性室内质量控制主要是对被监测药物反复测定其质控血清和做质量控制图的方式,以发现测定误差和误差程度,从而及时进行分析和纠正误差。

质量控制图的作用是对监测结果进行预防性和回顾性质量控制,但以预防性质控为主要目的,因而在日常监测工作中要及时绘制质控图,并根据质控图对监测结果加以判断是否符合要求。

质控图绘制的基本方法是先画一坐标轴,将质控样品浓度(靶值)标在纵坐标居中位置,通过此点作一与横坐标平行直线,称为靶值线,然后再在纵坐标上标出靶值的 $\pm 10\%$ 和 $\pm 15\%$ 的4个点,作与横坐标平行的4条虚线,分别表示上下的‘警戒线’和‘失控线’,正常质控样品测定值的点应随机地分布在靶值线及其上下部位,即在 $\pm 10\%$ 以内为‘满意’,如在 $\pm 10\%$ 与 $\pm 15\%$ 之间,则应引起警惕,但当天结果可发出报告,如超出 20% 则为失控,表示测定失败,应找出原因,重新测定。如测定值的点存在漂移或‘趋势性变化’,或不同的操作人员其测定值的点的分布呈规律的差异等,提示存在系统误差,尽管每次测定值在允许质控偏差范围,仍应寻找和排除产生误差的影响因素。

11. 答:室间质量控制是由专门机构(如质控中心)组织多个参加质控实验室共同进行,亦属于回顾性质量控制,在科学的基础上,确保不同实验室,不同操作者,用不同检测方法得到的检测结果准确一致。

其目的是该项工作的开展对防止实验室间的误差,准确评价药物的有效血药浓度,准确地收集团体数据,推动治疗药物监测和群体药动学的研究,从而进一步提高临床合理用药的水平,具有重要意义。

主要程序:是先由质控中心用制备好的质控样品作为质控物分发到各个实验室,要求在规定同一时间测定,并注明检测方法,然后各实验室将测定结果在规定的日期前反馈给质控中心,质控中心再进行统计学分析和评价,再将最终结论通报给各实验室,以便各实验室了解和评价本室检测工作是否合格,并采取必要的措施。

12. 答:治疗药物监测的主要临床指征是:

(1) 此类药物多是治疗指数低,安全范围窄的药物,如强心苷类,他们的有效剂量与中毒剂量接近,即血药有效浓度范围与中毒浓度接近,需要根据药代动力学参数和患者的具体病情设计和调整给药方案。

(2) 药物中毒或药物无效时所导致的治疗失败均会带来严重后果,如器官移植使用抗排斥药物。

(3) 有些药物同一剂量可能出现的血药浓度个体差异较大,并可引起患者间有较大的药代动力学个体差异,如三环类抗抑郁药。

(4) 具有非线性药代动力学特性,尤其是非线性发生在有效血药浓度范围内或小于最低有效血药浓度时,如苯妥英钠、茶碱、水杨酸等。

(5) 患有心、肝、肾和胃肠道等脏器疾患,可明显影响药物的吸收、分布、代谢和排泄时,需要进行监测。如使用主要经肝代谢消除(利多卡因、茶碱等)或肾排泄(氨基苷

类抗生素等)的药物时。

(6) 由于遗传等因素造成的药代动力学特征个体差异性很大,如普鲁卡因胺的乙酰化代谢因遗传因素造成其代谢速率的明显个体差异。

(7) 个别患者长期用药的不依从性,确定其是否按医嘱服药;或者某些药物长期使用后产生耐药性,剂量与预期疗效明显不相关;某些药物诱导(或抑制)肝药酶的活性而引起自身药效降低(或升高),以及原因不明的药效变化。

(8) 某些药物的中毒症状与剂量不足的症状类似,而临床又不能明确辨别。如普鲁卡因胺治疗心律失常时,过量也会引起心律失常,苯妥英钠中毒引起的抽搐与癫痫发作不易区别。

(9) 合并用药产生相互作用而可能影响疗效时。

(10) 有时用药目的也决定了是否需要监测血药浓度,如氨基苷类药物用于严重感染常需监测,而低剂量用于轻度感染和尿路感染时不必监测,因后者中毒危险小,治疗失败不会带来严重后果。

(11) 用常规剂量出现毒性反应;药物过量引起的中毒的诊断和处理;医疗事故并涉及到药物而作的法律鉴定。

(12) 当患者血浆蛋白含量低时,对血浆蛋白结合率较高的药物,需要测定血中游离药物的浓度,如苯妥英钠等。

以下情况不需要进行治疗药物监测:如某些药物有更直接和更简便的指标来衡量,则不需要进行治疗药物监测,例如对抗高血压药而言,测量血压的变化是衡量药物疗效和调节剂量的最直接、最快捷的指标。同样,降糖药、利尿药等有相应的血糖、尿量作为衡量药物疗效的指标。不需要治疗药物监测的药物还有以下情况:如有的药物有效血药浓度范围较大,安全范围也较大,医生凭经验也能达到安全有效的治疗目的。有的药物治疗疗程很短(如仅有2~3天),无必要治疗药物监测。药物的血药浓度与其疗效无相关性,如氨基苷类药在治疗下泌尿道感染时,仅尿药浓度与疗效有关,也不需要治疗药物监测。

13. 答:治疗药物监测的主要流程为:

- (1) 申请单的填写与送达。
- (2) 采集样本。
- (3) 样本测定。
- (4) 数据处理与分析。
- (5) 结果解释与提供咨询服务。

14. 答:采样时间的选择包括两方面:采样频度(即在某个疾病的不同阶段采样的次数)和每次采样的具体时间的选择。

对每次采样的具体时间的选择,通常选择测定药物的峰浓度或谷浓度的时间。谷浓度是指下一次给药前取样所测的浓度,一般在早晨服药前采血样本。峰浓度主要是针对单剂量给药时,在其达到峰值浓度时间时采取血样。

对某些疾病需要长期用药的患者,在用药初始阶段,一方面为了尽快控制病情,同时减少不良反应的发生,另一方面为了摸索到合适的给药剂量和制定合理的给药方案,可适当增加采样的次数。待病情得到控制,用药处于维持量阶段,则可适当减少采样的

次数。

15. 答:样本采集注意事项包括:

(1) 严格地按时间服药及采血并准确地加以记录,由于体内药代动力学过程是一随时间而变化的动态过程,服药和采血的时间不准确,势必使检测所获得的数据不准确,从而无法对药代动力学参数进行计算和评估。

(2) 样本采集后需立即由专人送达检测实验室进行检测,并做好样本的交接核对工作,在样本运送过程中,要防止发生溶血凝血分解等,否则会影响检测结果。样本接收后即予以编号记录,并尽快进行检测。

(3) 样本采集时使用专用试管,不能和其他试管混用,并注意是否需要抗凝处理,有的药物易被塑料试管吸附管壁,应避免使用。

16. 答:要做好结果解释工作和向临床提供咨询服务,在事前要尽可能多地收集掌握相关资料、了解使用监测药物的患者的基本情况(病理和生理状况),特别是有无影响药物与血浆蛋白结合率的因素存在、患者的用药情况、监测药物的群体药动学参数和有效血药浓度范围、对该患者预期的治疗浓度或目标浓度以及了解该药的剂量-血药浓度-效应间的相关性和影响因素,这是做好治疗药物监测的基础和先期工作。其中包括患者的年龄、体重与身长、诊断,病史和用药史、使用被监测药物的情况(剂量、给药间隔、用药时间、采血时间)、合并用药、疾病状况及对肝肾功能的影响、患者接受药物治疗的依从性等。

17. 答:血药浓度检测结果可能会出现下列几种情况:

(1) 在有效血药浓度范围内或达到预期的目标浓度如环孢素在肾移植术后不同的时间内其血药浓度达到预期值的要求,此时若无其他情况,单纯地向临床医生发出报告即可。

(2) 不在有效血药浓度范围内,即可能在中毒浓度或在无效浓度范围,则必须立即向临床医生发出报告,同时综合上述患者的基本情况考虑各种可能性,如肝肾功能对药动学的影响,药物相互作用对血药浓度的影响等,提出建议和警示以提请临床医生注意,并采取必要的措施及时做出剂量调整。

(3) 虽在有效血药浓度范围内但未达到预期的目标浓度,或者从临床方面反馈的信息获知患者出现了药物毒性反应或未达到预期疗效,此时也应综合患者的情况考虑,同样也要考察肝肾功能个体差异及药物相互作用等因素对血药浓度的影响。并立即与临床医生共同研究调整和制订新的给药方案。

(4) 当血药浓度的实测值与预期值不相符时,除从自身检测误差找原因外,应考虑到以下原因:如患者是否按医嘱服药(即依从性如何);肝肾功能状况是否影响到药物清除快慢;血浆蛋白结合率有无改变;分布容积比预计的大小;药物的生物利用度有无改变及其影响因素;药物的相互作用以及上述提及的各种因素等。

(5) 针对临床医生对血药浓度检测结果所反馈的各种信息、质疑、建议、要求等进行分类,查阅文献资料,下临床了解病情,分析、评估,最后做出判断,从而向临床医患双方提供较全面较准确的咨询服务和其他必要的措施,使临床用药更趋于合理化。

18. 答:调整给药剂量,给药间隔,给药次数,改变剂型;纠正不合理用药,如不合理的联合用药;检查肝肾功能及其他必要的检查项目,以确定是否构成对血药浓度影响的