



临床药学系列图书

13

ZHILIAO
YAOWU
JIANCE JISHU

治 疗 药 物 监 测 技 术

高仲阳 徐彦贵 主编 汤光 主审



化学工业出版社
生物·医药出版分社

临床药理学系列图书 (13)

治疗药物监测技术

高仲阳 徐彦贵 主编

汤 光 主审



化学工业出版社
生物·医药出版分社

· 北 京 ·

临床药学系列图书是由中国药学会医院药学专业委员会组织国内优秀的临床药学专家编写,向广大临床医师、药师介绍安全合理用药知识的大型丛书。本书是作者在总结国内外治疗药物监测(TDM)相关资料,以及近年来TDM工作体会基础上编著而成的,重点介绍了TDM的临床应用、实施方法、质量控制、临床常用药物监测实践及治疗药物监测的新方法与新进展,可供临床药师、医师及相关人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

治疗药物监测技术/高仲阳,徐彦贵主编. —北京:化学工业出版社,2007.7

(临床药学系列图书)

ISBN 978-7-122-00329-4

I. 治… II. ①高…②徐… III. 药物-监测 IV. R969

中国版本图书馆CIP数据核字(2007)第060039号

责任编辑:李少华 孙小芳 余晓捷

装帧设计:关 飞

责任校对:宋 夏

出版发行:化学工业出版社 生物·医药出版分社

(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印 刷:北京永鑫印刷有限责任公司

装 订:三河市延风装订厂

720mm×1000mm 1/16 印张10 字数152千字 2007年7月北京第1版第1次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686)

售后服务:010-64518899

网 址:<http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:25.00元

版权所有 违者必究

临床药学系列图书

- 1. 医院药学工作规范指南 常明 陆进
- 2. 安全处方速查手册 谢惠民
- 3. 细胞因子临床安全合理应用 詹正嵩
- 4. 药物相互作用速查手册 汤光
- 5. 注射药安全应用速查手册 王育琴
- 6. 药品通用名别名速查 李功奇 徐新
- 7. 中成药安全应用手册 王丽霞
- 8. 合理用药评价 丁国华 高宏 孟松伟
- 9. 妊娠及哺乳期安全用药手册 侯宁
- 10. 中毒与解救速查手册 朱珠 梅丹
- 11. 药物儿科剂量用法速查手册 魏国义 钱春风 李振芳
- 12. 高血压用药 100 问 刘宏 张宜 汤韧
- 13. 治疗药物监测技术 高仲阳 徐彦贵

《临床药学系列图书》学术顾问

汤 光 中国药学会医院药学专业委员会名誉主任委员

北京友谊医院主任药师

李大魁 中国药学会副理事长

中国药学会医院药学专业委员会主任委员

北京协和医院主任药师

《治疗药物监测技术》编写人员

主 编

高仲阳 徐彦贵

主 审

汤 光

编 写 人 员

(按姓氏笔画排序)

卜一珊 王 屏 张 弋

高仲阳 徐彦贵

序

言

药物是防治疾病的重要武器，对于临床具体应用药物来说不仅要求品种好，质量合格，还必须合理应用，才能发挥药物的疗效。药物的临床应用是药学的重要内容。

20 世纪 60 年代以后，药物开发和生产迅速发展，新药和新剂型大量出现，为防治疾病提供了新的手段，但也产生了一些新的问题；不恰当地应用药物，不仅浪费资源，达不到治疗目的，反而可能会给患者带来危害。药物不良反应和药源性疾病曾给使用者带来严重危害，回顾历史并不鲜见。如何正确掌握各种药物性能，合理应用，以发挥药物的有效性和安全性，并达到合理应用资源的目的是当前的重要任务。

临床药学是医药结合探讨药物临床应用规律谋求合理用药的一门分支科学，其内容不仅包括学术探讨和实验研究，还涵盖了与药物应用相关的所有实践活动。临床药学的发展对于药物合理应用起重要的推动作用。

临床药学系列图书就有关用药的一些专题，诸如药效学，药物动力学，药物代谢，药物相互作用，注射配伍，药物不良反应，临床药物及剂型选用，给药方案制定，特殊人群用药，中毒急救以及有关工作组织管理等专题内容，分别编写出版专册，向读者提供有关的知识和信息。为实现对患者提供更完善的服务而努力。

该系列图书的写作是一个新的尝试，其安排和各个分册的内容有不妥之处，敬请广大读者批评指正。

中国药学会副理事长

中国药学会医院药学专业委员会主任委员

北京协和医院主任药师



中国药学会医院药学专业委员会

名誉主任委员

北京友谊医院主任药师



前

言

治疗药物监测（TDM）是现代医学领域中的新兴学科，是提高临床用药有效性与安全性的有力手段。其主要内容是通过测定病人血液或其他体液中的药物浓度，利用药代动力学原理，结合病人的病理生理情况，监测和调整临床用药，为具体的病人制定个体化药物治疗方案。临床药师熟练运用这项技术为临床提供客观有据的用药调整依据，可以强化其参与临床药物治疗的效果，提高药学服务的质量。

本书是在总结国内外 TDM 相关资料，以及近年来 TDM 工作体会基础上编著而成的，重点介绍了 TDM 的临床应用、实施方法、质量控制、临床常用药物监测实践及治疗药物监测的新方法与新进展，以供临床药师、医师及相关人员参考。

本书在编写过程中得到了我国著名药学专家，中国药学会医院药学专业委员会名誉主任委员汤光教授的鼎力帮助，在此向汤光教授表示衷心的感谢。由于编者水平有限，本书错误和不当之处，敬请读者给予指正。

编者

2007. 4

化学工业出版社同类可供图书

书 名	书 号	作 者	定 价
临床药学百科	8899	汤光	49.00
21 世纪新药临床应用手册	9017	张志清 王川平	45.00
世界上市新药	8416	汪啸洋	49.00
现代临床药理学	4130	汤光 李大魁	140.00
药学实践中的患者评价(英文影印版)	5140	Rhonda M. Jones Raylene	78.00
临床药学系列图书—医院药 学工作规范指南	5186	常明 陆进	65.00
临床药学系列图书—安全处 方速查手册	5275	谢惠民	60.00
临床药学系列图书—细胞因 子临床安全合理应用	5816	詹正嵩	75.00
临床药学系列图书—药物相 互作用速查手册	5646	汤光	28.00
临床药学系列图书—注射药 安全应用速查手册	6007	王育琴	25.00
临床药学系列图书—药品通 用名别名速查	7364	李功奇 徐新	30.00
临床药学系列图书—中成药 安全应用手册	7784	王丽霞	26.00
临床药学系列图书—合理用 药评价	8260	丁国华 高宏 孟松伟	39.00
临床药学系列图书—妊娠及 哺乳期安全用药手册	8159	侯宁	38.00
临床药学系列图书—中毒与 解救速查手册	9261	朱珠 梅丹	30.00
临床药学系列图书—药物儿 科剂量用法速查手册	9404	魏国义 钱春风 李振 芳	49.00
治疗指南:疼痛分册(原著第 4 版)	8417	[澳]治疗指南有限公司	29.00
治疗指南:胃肠病分册(原著 第 3 版)	8503	[澳]治疗指南有限公司	18.00

续表

书 名	书 号	作 者	定 价
治疗指南:皮肤病分册(原著第2版)	8330	[澳]治疗指南有限公司	29.00
治疗指南:呼吸病分册(原著第2版)	8283	[澳]治疗指南有限公司	18.00
治疗指南:姑息治疗分册(原著第1版)	8230	[澳]治疗指南有限公司	22.00
治疗指南:抗生素分册(原著第12版)	7636	李大魁	29.00
治疗指南:心血管病分册(原著第4版)	7907	赵秀丽 龚新宇	19.00
治疗指南:神经病分册(原著第2版)	7801	张星虎等	15.00
治疗指南:内分泌分册(原著第2版)	7401	杨兆军	18.00
治疗指南:精神病分册(原著第5版)	8142	赵志刚等	26.00
药物不良反应及其对策	7154	钱之玉	35.00
药师咨询常见问题解答一面向患者,答疑解惑	6194	张石革	29.00
国家新药新制剂总览(西药卷)	4176	孙忠实 史亦丽 孙小芳	168.00
全科医生处方手册(第二版)	6648	张阳德 张宪安	38.00
现代文明病及其药物治疗与进展	5644	钱之玉	55.00
中国处方药用药手册	3121	臧恒昌 李宏建 张岫美	90.00
抗感染药物临床应用指南	4627	张石革 孙路路	75.00
非处方药适用病症	6727	王功立	28.00
中国非处方药一店员手册(第二版)	4347	王功立 孙忠实	45.00
中国非处方药—自我药疗用药手册	3832	国家药监局药品评价中心 中国非处方药物协会	49.00
国家基本医疗保险药品诠释(西药卷)	3620	劳动和社会保障部	90.00

续表

书 名	书 号	作 者	定 价
国家基本医疗保险药品诠释 (中药卷)	3372	劳动和社会保障部	75.00
国家基本药物临床手册	2484	李德爱	59.00
国家非处方药及常用药商品 名手册	2911	赵志刚 王爱国	14.00
医疗机构执业药师实用手册	8941	徐荣周 方世平	25.00

邮购电话/传真: 010-64518888 或 010-64519686 E-mail: yougou@cip.com.cn

如果您需要了解更多信息, 欢迎登录我社的网站: www.cip.com.cn

目 录

第一章 治疗药物监测概述	1
第一节 治疗药物监测的概念及历史回顾	2
一、治疗药物监测的概念	2
二、治疗药物监测的历史回顾	2
第二节 临床实施血药浓度监测的必要性和临床意义	3
一、临床上需要监测的药物	3
二、实施 TDM 的必要性	5
三、TDM 的临床意义	7
第三节 治疗药物监测的影响因素	8
一、药物	8
二、生理、性别、年龄	9
三、病理	9
四、遗传	10
五、环境	10
六、时间节律	10
第四节 治疗药物监测的临床应用	10
一、获取个体药动学参数	10
二、制定个体化用药方案	11
三、肝肾功能损伤时剂量的调整	13
第五节 合理使用治疗药物监测应考虑的基本因素	14
一、药效学原因	15
二、药动学原因	16

第二章 治疗药物监测的质量控制	18
第一节 质量控制的意义	18
第二节 室内质量控制	19
一、室内质量控制概述	19
二、室内质量控制的要求和方法设计	19
三、回顾性室内质量控制	23
第三节 室间质量控制	28
一、室间质量控制程序	28
二、EQA 的评价指标	29
三、有关 EQA 的思考	31
第四节 治疗药物监测的全程化质量控制	33
一、TDM 的全程化质量控制的临床意义	33
二、影响监测全程化质量控制的因素	34
第三章 治疗药物监测的实施方法	39
第一节 申请	39
一、申请监测的目的	40
二、申请单的内容	40
第二节 取样及生物样品的处理	40
一、取样方法	40
二、生物样品的处理	41
第三节 测定	51
一、分析方法的设定依据	51
二、各种分析方法及其特点	51
三、一般实验步骤	51
四、标准曲线制备和方法学的评价	53
第四节 数据处理及结果解释	58
一、数据处理	58
二、结果解释	59
第四章 临床常用药物监测实践	61
一、抗生素	61
万古霉素	61
二、抗癫痫药物	63
苯妥英	63
丙戊酸	68
三、镇静、催眠药	76

苯巴比妥	76
咪达唑仑	81
四、抗精神病药	85
氯氮平	85
五、抗焦虑药	89
三唑仑	89
六、治疗慢性心功能不全药	93
地高辛	93
七、抗哮喘药	99
茶碱	99
八、抗肿瘤药	105
甲氨蝶呤	105
九、免疫抑制剂	111
环孢素	111
他克莫司	114
麦考酚酸酯	116
西罗莫司	118
第五章 TDM 的新方法与新进展	119
第一节 群体药代动力学研究	119
一、群体药代动力学的基本概念及与传统药动学的比较	119
二、参数的定义及几种群体参数估算方法及其比较	121
三、NONMEM 法求算 PPK 参数	124
四、PPK 的临床应用步骤和实例	126
第二节 对映体的药动学—药效学研究	128
一、对映体的概念	128
二、药物对映体的体内分析方法	131
三、临床应用实例	135
第三节 遗传药理学与治疗药物监测	136
一、传统治疗药物监测与药物遗传学监测	136
二、遗传药理学指导个体化用药	137
第四节 未来的治疗药物监测模式	140
参考文献	143

第一章

治疗药物监测概述

药物是治疗疾病的主要手段之一。任何药物都不会在体内创造一新的生理、生化过程，而是通过调整疾病过程中失调的内源性活性物质或生理、生化过程，杀灭、抑制病原体等，达到治疗作用。显然，药物作用靶位浓度不足或过量，势必导致药物治疗的无效或产生新的不良作用，甚至可导致药源性疾病的产生，乃至危及生命。近年来，世界卫生组织（WHO）及我国卫生部药物不良反应监测中心的统计资料均显示，因用药不当而致死者远远高于同期死于各种传染病的人数。而用药不当死亡者中，大多是剂量不当所致。因此，如何根据每个病人的具体情况，制定有效而安全的个体化药物治疗方案，长期以来一直是困扰临床医生的一个难题。虽然试图通过按体重、体表面积、不同年龄等方法，计算调整用药剂量，但由于影响药物体内过程的因素众多，具体病人情况千差万别，因此仍未能很好地解决这一问题。

20 世纪 60 年代末药代动力学的发展成熟，使人们得以用简练的数学公式表达药物在体内随时间的量变规律。而 20 世纪 60 年代末和 70 年代初，相继报告了普鲁卡因胺和地高辛药物效应与血药浓度的关系，形成了以血药浓度为客观依据，调整剂量指导临床用药的设想。随着科学技术的发展，各种高灵敏度、特异性的检测方法的引入，使仅微量存在的药物检测得以进行；另一方面，越来越多的药物的有效血药浓度范围及中毒浓度也相继确定。以血药浓度为客观依据，运用药代动力学理论指导制定合理用药方

案的优越性，日益为广大临床医生所认识，从而促进了治疗药物监测（therapeutic drug monitoring, TDM）的发展。目前，TDM 在欧美等发达国家，已成为临床实验室的常规工作之一。国内一些有条件的医院也从 20 世纪 80 年代起，逐步开展了这一工作。可以说随着医疗技术整体水平的提高，在 TDM 的指导下制定和调整个体化的合理用药方案，是药物治疗学发展的必然趋势。另一方面，也应看到 TDM 工作的开展，使药学工作迈上了一个新的台阶，开辟了积极参与临床药物治疗的广阔新领域。

第一节 治疗药物监测的概念及历史回顾

一、治疗药物监测的概念

治疗药物监测是近 20 多年来在临床药理学、药代动力学和临床化学基础上，结合现代分析检测技术发展起来的一门应用性边缘学科，通过灵敏可靠的方法，检测病人生物体液（血清、血浆或体液）的药物浓度，结合药动学、药效学基本理论，指导临床合理用药方案的制定和调整以及药物中毒的诊断和治疗，实现最佳的药物治疗效果，以保证药物治疗的有效性和安全性。随着临床药理学和先进技术的发展，TDM 工作已渗入到各个临床学科。TDM 不仅是一项新技术，整个内容也是一门新学科。因为仅仅测定血药浓度，对提高合理用药水平的作用有限，只有以药代动力学原理指导用药时，才能有良好的效果。

二、治疗药物监测的历史回顾

20 世纪 50 年代，TDM 开始引起医学界的重视。由于化学分析需用的标本量大、操作繁琐、干扰因素多、准确性与精密度低、体内微量药物难以监测，仅用于临床毒物分析。60 年代，就已发现药物疗效与血药浓度密切相关，并强调测定血药浓度的必要性，但限于当时的条件未能付诸实践，仅将薄层分析、气相色谱用于体液分析。70 年代末，随着近代药代动力学、生物药剂学和临床药理学等相关学科的建立和发展，微量、超微量分析方法的应用，如高效液相色谱法（HPLC 法）的普及和发展，气-质谱联用以及放射免疫分析法（RIA）、均相酶免疫分析法（EMIT）等，血药浓度的监测广泛应用于临床，并成为临床药学的重要内容。80 年代，荧光偏振免

疫分析法 (FPIA), 因其操作简便, 测定结果快速、准确, 从而促进了 TDM 工作的深入发展。90 年代, 毛细管电泳、液-质谱 (HPLC/MS) 及红外光谱-质谱 (FTMS) 联用等先进技术用于体内药物代谢产物分离分析。近几年来, 又发展了超临界流体色谱法 (SFC), 作为流体相的一种新型色谱, 它平衡快、分析时间短、分离效率高, 尤其对手性化合物的分离效果好, 和液相色谱配合使用, 增加了一种新的分析手段, 扩大了样品分析范围。

第二节 临床实施血药浓度监测的必要性和临床意义

临床用药的目标是使病人有效、安全、合理地使用药物。为了达到治疗的目的必须选择适合的药物和给药方案, 有些药物的疗效就是通过监测疗效和毒性反应的频率及强度来实现的。虽然监测疗效是一种好方法, 但是在许多情况下, 治疗的终点是无法直接测量的, 所以有时不得不依靠观察毒性反应来控制剂量, 比如使用水杨酸类药物治疗风湿热时, 常常在耳鸣、恶心、呕吐症状出现时才停止增加剂量。但是这并不适合所有的病人, 所以疗效及毒性的监测最好结合药动力学参数来进行, 因此血药浓度的测定可作为药物治疗的重要监测及评价指标。

一、临床上需要监测的药物

1. 需要 TDM 的几种情况

① 治疗指数窄, 药物血浆浓度和疗效、毒副反应有显著相关 (如强心苷类、锂盐等)。

② 给药剂量相同, 个体间血药浓度水平差异较大的药物 (如免疫抑制剂、茶碱、三环类药物)。

③ 药物有一个最佳的治疗浓度范围, 在此浓度范围内大多数病人临床表现为疗效好和毒副反应小, 且稳态浓度通常在最佳浓度范围内。

④ 当药物具有非线性, 尤其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。

⑤ 考察长期服药病人的依从性或某些药物长期使用产生耐药性, 及不明原因的药效变化或联合用药导致药效的变化时。

⑥ 怀疑药物中毒, 尤其某些药物中毒症状与发病症状类似不易辨明时