

ZHILIAO YAOWU JIANCE

治疗药物监测

主 编 印晓星



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

治疗药物监测

ZHILIAO YAOWU JIANCE

主 编 印晓星

副 主 编 魏群利 汤道权 夏安周 刘晓东

编 者 (以姓氏笔画为序)

马 行 印晓星 包金凤 刘晓东

刘耀武 江相兰 汤道权 牟 杰

杨冬芝 汪建云 林奇泗 周成华

魏群利 郭 禹 夏安周 彭 冰

鲁 茜 鲁澄宇

学术秘书 汪建云



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

治疗药物监测/印晓星主编.—北京:人民军医出版社,2011.6
ISBN 978-7-5091-4843-3

I.①治… II.①印… III.①药物—监测 IV.①R969

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 098813 号

策划编辑:路弘 文字编辑:佟玉珍 责任审读:伦踪启

出版人:石虹

出版发行:人民军医出版社

经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱

邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290; (010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300-8061

网址: www.pmmp.com.cn

印刷:三河市祥达印装厂 装订:京兰装订有限公司

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:23 字数:541千字

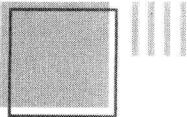
版、印次:2011年6月第1版 第1次印刷

印数:0001~2000

定价:59.00元

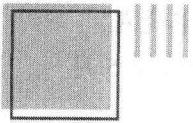
版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换



内 容 提 要

本书共分 20 章,详细论述了治疗药物监测的体内药物浓度测定方法及应用、治疗药物监测质量控制的重要意义、临床药动学及药效学的关系、群体药动学/药效学研究及应用、药物基因组学与基因导向个体化药物治疗、个体化给药的基本策略和方法、抗菌药物的治疗药物监测、抗心律失常药物的治疗药物监测、强心苷的治疗药物监测、抗癫痫药物的治疗药物监测等。本书实用性、指导性强,适合医学和药学研究生与有一定科研经验的医学工作者阅读参考。



前 言

治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM) 是临床药学工作的一个重要方面, 也是现代药物治疗学的重要内容。TDM 于 20 世纪 70 年代兴起, 旨在通过测定血液中或其他体液中药物的浓度并借助先进的分析技术与电子计算机手段、利用药动学的原理, 使给药方案个体化, 以提高药物的疗效, 避免或减少不良反应。TDM 可以为临床合理用药、药物过量中毒的诊断和处理提供有价值的理论依据, 进而将临床用药从传统的经验模式提高到科学量化的水平。

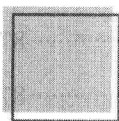
TDM 是近代临床药物治疗学划时代的重大进展之一, 是提高医疗服务质量的有效途径, 其重要性已为临床实践所证实。近年来, 人们已普遍认识到个体因素是造成药物反应个体差异的重要原因, 针对不同的患者采用个体化用药方案对于临床合理用药至关重要。国家卫生部在医院分级管理中明确要求三级医院应设有临床药理学室, 开展血药浓度检测工作。目前合理用药工作在广大医师、药师的共同努力下已经取得了很大的成绩, 然而与国外相比还有很大的差距。为了进一步促进我国 TDM 工作的普及和深入, 我们编写了本书。本书重点介绍了 TDM 与合理用药, 以及相关的理论、技术和方法, 并详细介绍了临床实践中常用药物的治疗药物监测方法, 同时还介绍了临床药动学领域的新知识和新进展。

本书凝结了编写人员在实际工作中长期积累的经验, 我们在编写的过程中查阅了大量的国内外最新文献, 参考了国际和国内有关 TDM 药物的指南和建议, 以期紧跟医药学发展的步伐, 反映 TDM 的最新进展。本书适合从事临床治疗药物监测以及药物动力学研究的临床医生、临床药师、执业药师以及医药院校本科生和研究生阅读和参考。

由于编写水平有限，书中可能存在一定的疏漏和不足，我们衷心期待着各位专家、广大读者的批评指教。

印晓星

2011年5月



目 录

第 1 章 绪论	1
第一节 概述	1
第二节 血药浓度与药物效应相关性	2
第三节 进行治疗药物监测的药物特征与原则	4
第四节 如何开展治疗药物监测	6
第五节 治疗药物监测的临床意义	7
第 2 章 治疗药物监测的体内药物浓度测定方法及应用	9
第一节 生物样品的种类与处理方法	9
第二节 治疗药物浓度测定分析方法的设计与验证的基本要求	18
第三节 常用检测方法	24
第 3 章 治疗药物监测质量控制的重要意义	29
第一节 质量保证的实施	29
第二节 室内质量控制	32
第三节 室间质量评价	39
第 4 章 临床药动学及药效学的关系	45
第一节 临床药动学	45
第二节 药动学-药效学结合模型	56
第三节 影响临床药动学的因素	62
第 5 章 群体药动学/药效学研究及应用	68
第一节 概述	68
第二节 NONMEM 法	70



第三节 群体药动学应用实例	73
第 6 章 药物基因组学与基因导向个体化药物治疗	87
第一节 遗传药理学与药物基因组学	87
第二节 基因导向个体化药物治疗	91
第 7 章 个体化给药的基本策略和方法	100
第一节 个体化给药的实施办法及注意事项	100
第二节 治疗药物监测的结果解释	108
第三节 根据治疗药物监测结果调整用药方案	109
第四节 特殊群体的个体化给药	112
第 8 章 抗菌药物的治疗药物监测	118
第一节 阿米卡星治疗药物监测	118
第二节 庆大霉素治疗药物监测	122
第三节 妥布霉素治疗药物监测	123
第四节 万古霉素治疗药物监测	125
第五节 罗红霉素治疗药物监测	129
第六节 加替沙星治疗药物监测	133
第 9 章 抗心律失常药物的治疗药物监测	138
第一节 利多卡因治疗药物监测	138
第二节 胺碘酮治疗药物监测	143
第三节 普罗帕酮治疗药物监测	146
第四节 美托洛尔治疗药物监测	150
第 10 章 强心苷的治疗药物监测	154
地高辛治疗药物监测	154
第 11 章 抗癫痫药物的治疗药物监测	170
第一节 苯妥英钠治疗药物监测	170
第二节 苯巴比妥治疗药物监测	176
第三节 丙戊酸钠治疗药物监测	180

第四节 托吡酯治疗药物监测	185
第五节 卡马西平治疗药物监测	188
第六节 乙琥胺治疗药物监测	194
第七节 扑米酮治疗药物监测	196
第 12 章 免疫抑制药的治疗药物监测	202
第一节 环孢素治疗药物监测	202
第二节 他克莫司治疗药物监测	206
第三节 西罗莫司治疗药物监测	211
第四节 霉酚酸酯治疗药物监测	214
第 13 章 抗肿瘤药物的治疗药物监测	220
第一节 甲氨蝶呤治疗药物监测	220
第二节 氟尿嘧啶治疗药物监测	224
第三节 环磷酰胺治疗药物监测	228
第四节 巯嘌呤治疗药物监测	231
第 14 章 抗抑郁药物的治疗药物监测	237
第一节 丙米嗪治疗药物监测	237
第二节 氯米帕明治疗药物监测	242
第三节 阿米替林治疗药物监测	244
第四节 氟西汀治疗药物监测	248
第五节 吗氯贝胺治疗药物监测	251
第六节 米塔扎平治疗药物监测	254
第 15 章 抗精神病药物的治疗药物监测	261
第一节 氯丙嗪治疗药物监测	261
第二节 氯氮平治疗药物监测	267
第三节 利培酮治疗药物监测	275
第 16 章 平喘药的治疗药物监测	282
茶碱的治疗药物监测	282



第 17 章 抗躁狂症药物的治疗药物监测	293
碳酸锂治疗药物监测	293
第 18 章 抗风湿药物的治疗药物监测	301
阿司匹林治疗药物监测	301
第 19 章 抗结核、抗真菌、抗病毒药物的治疗药物监测	310
第一节 复方利福平治疗药物监测	310
第二节 伏立康唑治疗药物监测	315
第三节 齐多夫定治疗药物监测	319
第 20 章 治疗药物监测在防止药物滥用中的应用	323
第一节 毒品的监测	323
第二节 镇静催眠药的监测	333
第三节 体育运动比赛中兴奋药的监测	335
附录 A 临床常用药物的有效浓度和中毒浓度	344
附录 B 临床常用治疗监测药物的药动学参数	346
附录 C 血药浓度测定质量控制图	350
附录 D 国内外常用药动学/药效学参数估算软件与主要功能	351

第一节 概 述

药物的治疗作用和毒性反应通常与血浆中或生物体液中的药物浓度存在相关性。如强心苷类药物地高辛的临床有效血药浓度为 $0.50 \sim 2.0 \text{ ng/ml}$ ，如果血浆中药物浓度 $>2 \text{ ng/ml}$ 即可出现中毒，此时，多数患者有中毒的典型心电图异常改变。此外，地高辛吸收不完全、个体差异大，且肝、肾功能以及合并用药影响其体内过程，故地高辛血药浓度存在较大的差异性和不稳定性。大量临床研究表明，同一药物即使给药剂量、给药途径相同，但由于个体差异等因素的影响，其作用部位的浓度却存在很大差异。血浆药物浓度低的病人疗效很差，甚至无效；而血药浓度高的人群则有可能出现严重的中毒反应。治疗药物监测（therapeutic drug monitoring, TDM）就是通过测定体液或组织中的药物浓度，运用药动学的理论和方法，拟定个体最佳给药方案，以期提高疗效和降低药物不良反应，即是保证血药浓度维持在有效范围之内的重要手段，也是临床药学的重要任务之一。

临床上治疗窗窄且个体差异大的药物往往需要进行血药浓度的监测。药物的剂量是影响血药浓度的一个重要因素，但不能用简单的剂量信息来获得期望的血药浓度。因为除了剂量以外，个体差异、药物剂型、疾病状态等也可影响血药浓度。

1. 个体差异 性别、年龄、民族、体重的不同、药物代谢酶活性的多态性以及其它遗传因素等均是造成血药浓度存在个体差异大的重要原因，其中，药物代谢酶活性的多态性（polymorphism）是血药浓度差异大的最重要原因之一。

2. 药物剂型、给药途径和生物利用度 不同的制剂，甚至同一制剂来自不同厂家，由于药物生物利用度的不同，其血药浓度也存在很大差异。

3. 疾病状态 肝、心脏和肾等疾病以及胃肠功能受损往往改变药物在体内的处置过程，改变血药浓度水平。

4. 药物相互作用 临床上经常根据实际需要联合使用多种药物。有些药物可能是药物代谢酶诱导剂或抑制药，合用后药物代谢酶的活性发生改变，药物在肝代谢速率加快或减慢，因而使血药浓度水平发生相应的变化。

5. 食物与药物相互作用 一些食物也会影响药物在体内处置特性。如葡萄柚汁等果汁饮料与 CYP3A 类底物药物同用时，会抑制药物代谢，使这类药物血药浓度升高，增加出现毒性作用的可能性，应引起足够的重视。

6. 病人的依从性 有时血药浓度低下或治疗失败与病人的依从性差有关。药动学参数通常是由正常人群或一般病人得到的，因此，药品说明书中推荐的剂量也只适合一般人群。此外，临床上每位病人的生理、病理等状况存在着明显的差异，并发症也并不相同，这些差异往往会改变药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄的过程。一部分人因药物吸收差或代谢快，血药浓度达不到有效的治疗浓度，而治疗失败；而另一部分病人，药物在体内消除较慢，血药浓度超过中毒浓度而出现毒性反应。TDM 能够关注这些变化，并通过适当调整剂量，以保证血药浓度维持在有效浓度范围内。

第二节 血药浓度与药物效应相关性

(一) 血浆药物浓度

药物经吸收进入血液，然后随血液循环分布到相应效应组织器官。在靶组织中，药物与相应的受体结合，继而产生生物学效应，包括治疗效应和毒性作用。同时，进入体内药物还要经肝代谢以及肾排泄从体内消除（图 1-1）。

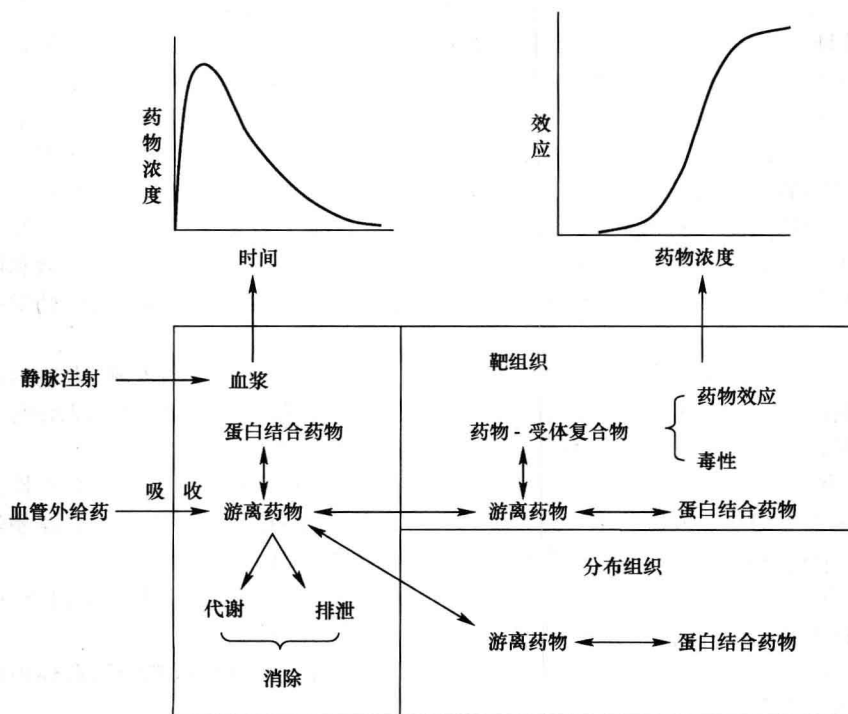


图 1-1 药物体内处置与活性示意图

药物作用的强弱通常与靶组织中受体部位的药物浓度相关，而靶组织中的药物浓度又与血浆中药物浓度存在一定比例关系，这就是 TDM 的理论基础。在实际工作中，测定的是血浆总药物浓度，而非游离的药物浓度。而通常情况下只有游离型的药物才具有药理效应。再者，多数药物在机体内分布不均衡，其作用靶点的药物浓度与血浆不完全

相同。上述两方面原因就有可能导致一些药物的效应或毒性与血药浓度间并无明显的相关性。因此,临床上单独依赖于血药浓度高低来调整给药剂量,就有可能导致临床错误的决策,出现治疗失败或药物中毒。因此,在实施 TDM 过程中,必须将病人实际情况、药物使用情况以及所测定的血药浓度结合起来进行综合分析,才能拟定个体最佳给药方案。

(二) 药物靶效应与靶浓度

1. 药物靶效应 临床治疗目标或终点,即药物的靶效应。病情改善或治愈可作为临床药物的靶效应。但在临床治疗效果无法实现或难以观察判断的情况下,可用一些与临床疗效存在一定关联的,能够定量或半定量的间接指标作为药物的靶效应。如华法林等抗凝血药物疗效终点或靶效应是预防静脉栓塞的发生,但临床上无法测定这类药物“预防静脉栓塞发生”这种靶效应。而凝血酶原时间长短与静脉血栓形成可能性存在一定关联。因此,在这种情况下可以采用“凝血酶原时间”这一间接指标作为该类药物的靶效应。此外,还可以利用初次出现轻度毒性作为调整药物剂量的依据。如利用耳鸣出现作为水杨酸治疗类风湿关节炎的靶效应,并以此来调整水杨酸的剂量。当然这种毒性症状应是轻微的,否则毒性指标就不能作为治疗终点指标。如强心苷类也可以引起耳鸣反应,但耳鸣反应却不能作为调整强心苷剂量的依据。还有一种更复杂的情况,药物无效或疾病恶化的表现与药物本身毒性反应的表现非常相似,此时很难区别这些症状究竟是由于药物浓度未达到最低有效浓度,而导致药物治疗失败所致;还是由于药物浓度过高而引起的药物中毒症状。如强心苷类药物在治疗心力衰竭过程中,血药浓度低于有效浓度,心力衰竭得不到纠正;血药浓度高可引起的药物毒性反应,上述两种情况都可出现心率增加和胃肠道反应症状。前者需要增加剂量,而后者则要降低剂量。此时进行 TDM 就显得尤为重要。

2. 靶浓度 有时药物的临床疗效在治疗过程中无法体现,或难以准确定量测定,或无合适的其他相关靶效应。在这种情况下,可以考虑利用血浆中药物浓度作为治疗的终点。通过初步确立血浆中药物浓度与剂量关系,基于药物动力参数,调整剂量使之维持在有效浓度范围内。

在进行药物靶浓度研究时,需要注意的是,在实际过程中有多种因素影响血药浓度水平,如药物剂型、病人疾病类型、病情、合并用药、饮食等。实际工作中测定的是血浆中总的药物浓度,而不是游离浓度,且与药物效应发生联系的多数情况下是游离浓度。因此,当存在显著改变血浆中药物游离分数因素存在时,可能会影响对结果的判断。也有一些药物如抗癌药物和抗癫痫药物经一段时间治疗后,尽管血浆中药物浓度没有显著改变,但其药物疗效发生显著改变,多数表现耐受现象,此时血药浓度的结果无法解释临床观察。

也有一些药物血药浓度与效应无关联性。药物效应一旦产生后,尽管血浆中药物已经消失,但药物效应仍然持续一段时间。如一些非甾体类抗炎药物与 COX 酶不可逆结合,使其永久失活,需要新酶产生才能恢复活性,或在靶组织中停留时间较长,表现生物效应持续时间长于血浆中药物停留时间。某些抗肿瘤药物的细胞毒性作用是不可逆的,属于“击中就发动”(hit and run)类药物。对于这些药物来说,监测谷浓度往往意义不大,但这种药物的作用仍然取决于起效浓度(或峰浓度)。只有达到起效浓度,对酶或受体产生不可逆的抑制作用后,才能产生并维持持久药物效应。

3. 有效血药浓度与治疗窗 药物与靶组织受体之间的相互作用既可产生治疗作用,



亦可产生不良反应。多数药物的治疗作用或毒性反应与血药浓度存在良好的相关性。如苯妥英钠的血浓度在 $10\sim 20\mu\text{g/ml}$ 时, 具有抗心律失常和抗癫痫作用; 浓度在 $20\sim 30\mu\text{g/ml}$ 时, 可出现眼球震颤; $30\sim 40\mu\text{g/ml}$ 时产生运动失调; 超过 $40\mu\text{g/ml}$ 可致精神失常。能够产生临床治疗效果的最低血药浓度称为最低有效浓度。能够引起中毒的最低血药浓度称为最小中毒浓度。最低有效浓度与最小中毒浓度间的范围定义为治疗窗。低于治疗窗浓度无效, 而高于治疗窗浓度可出现毒性作用。因此, 临床上将此范围定义为个体化给药的目标值, 以此作为调整给药剂量、设计给药方案的基本依据。附录 A 列举了常用药物的有效浓度和最小中毒浓度。

药物有效血浓度是通过对大量临床资料进行统计而确定的, 其结果适合于大多数人, 但并不适用于所有人。它也只是个参考值, 在有效血浓度范围内, 仍可能有少数人无效或出现毒性反应。此外, 一些药物的有效浓度与毒性浓度范围还可能存在一定的重叠性。如地高辛的有效血浓度为 $0.50\sim 2.0\text{ng/ml}$, 中毒浓度为 $2.0\sim 2.5\text{ng/ml}$, 两者之间存在重叠, 且有效浓度就已达中毒浓度的 60%。临床上有病人血药浓度低于 1.0ng/ml 已出现明显的中毒症状; 甚至有病人在血药浓度仅为 0.41ng/ml 时就出现恶心、呕吐、房室传导阻滞和室性早搏等中毒症状。由此可见, 药物有效浓度和中毒浓度存在着个体差异。这除了与药物本身有关外, 还与病人的状况如年龄, 病情、合并用药情况等因素密切相关。因此, 在进行 TDM 时, 应密切关注病人的临床疗效与药物反应, 其目标浓度的制定应该综合考虑该病人的具体临床指征、生理病理参数、以往治疗该病人的经验以及病人用药后的临床观察结果, 注重血药浓度与药物临床疗效(毒性)之间关系的个体化, 而不是机械套用有效浓度, 以免造成临床决策上的失误。

第三节 进行治疗药物监测的药物特征与原则

(一) TDM 的临床指征

临床上并非所有药物或在所有情况下均需要进行血药浓度监测和剂量调整。血药浓度测定只是一个间接指标。当具有良好的客观临床指标时, 不必要进行血药浓度监测, 此时临床指标比血药浓度指标更有意义。如降血压药物、降血糖药物、抗凝血药物、抗生素等临床疗效指标明确, 通过观察临床指标的效果优于血药浓度检测。对治疗作用和毒性反应均呈血药浓度依赖性, 治疗血药浓度范围和中毒浓度已确定的药物, 并且存在下列药效学或药动学原因, 应考虑进行 TDM。

1. 治疗窗窄的药物, 这类药物的治疗浓度与其毒性浓度相近, 极易中毒, 只有通过 TDM 调整剂量, 才能保证用药安全有效。如锂盐、苯妥英钠、地高辛等。
2. 存在影响药物体内过程的病理情况。如肾功能受损, 导致地高辛等以肾清除为主的药物的清除率下降和毒性风险增加。
3. 难以获得稳定、可控的血药浓度的药物, 如苯妥英钠、三环类抗抑郁药物等。
4. 不同治疗目的需不同的血药浓度。
5. 长期用药后不明原因引起药物的疗效降低或毒性增加。
6. 药物毒性症状与疾病症状不容易区分。这类药物往往是药物的中毒症状与剂量不足而造成病情恶化的症状相似, 而临床又不能准确明辨。如普鲁卡因胺等抗心律失常药物在血药浓度过高时也会引起心律失常。

7. 药物代谢存在较大的个体差异，特别是因遗传因素导致药物代谢存在多态性的药物。如 CYP2C9 的底物药物和 CYP2D6 的底物药物，因这类药物代谢酶在人群存在快代谢人群（extensive metabolizer, EM）和慢代谢人群（poor metabolizer, PM），两类人群的血药浓度存在显著差异。

8. 具有非线性药动力学特征的药物。如苯妥英、氨茶碱和水杨酸等（表 1-1）。

表 1-1 适合 TDM 的药物类型

药物类型	药物	适应证
治疗心血管疾病的药物	地高辛、利多卡因、胺碘酮、普鲁卡因胺、普罗帕酮、美托洛尔、奎尼丁、普罗卡因胺、N-乙酰普罗卡因胺	心力衰竭、心绞痛、心律失常
抗生素	氨基糖苷类（阿米卡星、庆大霉素、妥布霉素）、氯霉素、万古霉素	感染
抗癫痫药物	苯妥英钠、丙戊酸钠、卡马西平、苯巴比妥、乙琥胺	癫痫
支气管扩张药	茶碱	哮喘、慢性阻塞型肺疾病、新生儿呼吸暂停
免疫抑制药	环孢素、他克莫司、西罗莫司、霉酚酸酯、硫唑嘌呤	器官移植、自身免疫性疾病
抗癌药物	甲氨蝶呤、环磷酰胺、氟尿嘧啶、巯嘌呤	银屑病、风湿性关节炎、肿瘤、非霍奇金淋巴瘤、骨肉瘤
抗精神病药物	锂盐、氯丙嗪、氯氮平、利培酮、抗抑郁药物（丙米嗪、阿米替林、去甲替林、多塞平、地昔帕明）	精神病、躁狂-抑郁、抑郁症
蛋白酶抑制药	茚地那韦、利托那韦、洛匹那韦、沙奎那维、阿扎那韦、奈非那韦	艾滋病/艾滋病

（二）进行 TDM 的原则

如前所述，不是在所有情况下需要进行 TDM。因此 TDM 具有其临床指征，具体情况因药物和病人情况而异。在考虑是否进行 TDM 时，应明确下列问题。

1. 病人是否使用了符合其适应证的最佳药物？
2. 药物的临床疗效指标是否不容易判断？如有明确的临床指标，则测定血药浓度意义不大。
3. 血药浓度与药物疗效的关系是否适合病情。
4. 药动力学参数是病人内在的变异或其他因素干扰？
5. 病程长短是否使病人在治疗期间受益于 TDM？
6. 血药浓度测定结果是否会显著改变临床决策并提供更多信息。

在明确上述问题后，再考虑 TDM 更有意义。

第四节 如何开展治疗药物监测

TDM 的核心是个体化给药。个体化给药方案包括初期的给药方案和调整后的给药方案。前者是以经验用药来制定给药方案，后者则是在监测病人的血药浓度基础上，根据估算药动学参数和病人的实际情况而对给药方案进行调整。图 1-2 给出了 TDM 的基本流程。

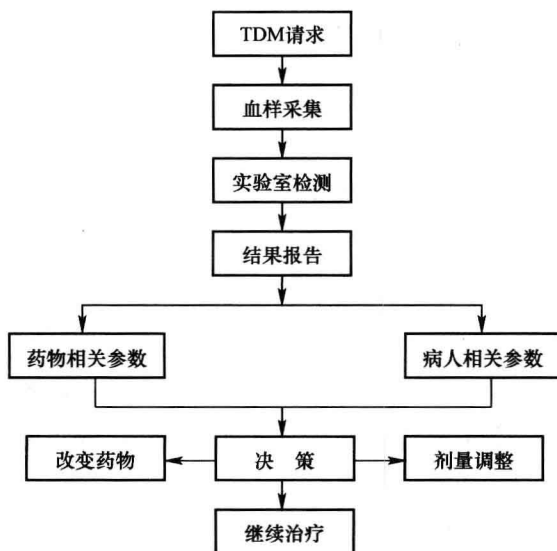


图 1-2 TDM 的基本流程

（一）TDM 的请求

符合 TDM 特征的药物可考虑进行 TDM。在明确疾病诊断后，根据以往的药物治疗经验，选择已知有效血药浓度范围，且治疗终点明确的药物。然后根据患者的病情、相应的病理生理参数以及药动学参数等信息，确立病人初始给药方案，包括剂量、给药间隔和给药途径等。

（二）血样采集与血药浓度测定

取样时间对测定结果的临床价值影响大，是开展 TDM 必须考虑的基本问题。临床治疗常需多次给药以维持有效血药浓度，按一级消除动力学消除的药物，4~5 个半衰期达到血药稳态浓度。在进行 TDM 时要确保血药浓度已达到稳态浓度后再取样。对于特殊情况，如药物中毒时，可随时采样。

在设计采样时间点时，需要考虑药物的峰值浓度、谷浓度（下次给药前）、达峰时间等特征，这样才能全面掌握血药浓度随时间推移而发生变化的规律。因此，临床医生和临床药师应该掌握一些药动学知识，以便准确地获取峰时间的采样点。此外，必须按照标准化操作进行采集血样，并采用合适的方法（如色谱法、免疫法）测定血浆中药物浓度。

（三）结果报告

在血样采集后，要求尽快用相应的方法测定药物浓度（通常要求在 24h 内完成）。

在获得浓度数据后,结合病人的临床观察结果如安全性和有效性,得出相应的报告。

(四) 临床决策

在获得结果报告后,医生和临床药师共同进行决策性分析。如果初始剂量符合设计要求,则按原方案进行治疗。如果所得结果与实际情况不符,则要根据血药浓度变化,适当调整剂量,直至达到合适的稳态水平。当治疗方案达到预期结果时,该方案可作为调整后的治疗方案实施。不过,由于病人的病情不断变化,上述方案不是一成不变的。临床上应根据病人状态的变化以及血药浓度定期监测的结果对给药剂量进行调整,以确保血药浓度在治疗范围内,保证药物治疗的有效性和安全性。如果经反复调整仍然不能得到很好的治疗效果,此时应更换治疗药物。

此外,在临床决策分析时,还应考虑病人因素,如年龄、性别、体重等;药物使用情况,如药物剂量、联合用药、治疗周期等;药效学特性,如药理作用、疗效、不良反应等;药动学信息,如半衰期、清除率、代谢酶类型及其可能的抑制药,不能机械地套用公式和所谓的有效浓度数据。

(五) TDM 实施过程中存在的问题

TDM 通常以临床医生请求血药浓度分析开始,以药物方案是否调整为结束。然而许多情况下,由于血样采集时间点设计有问题,比如取样点提前,血药浓度没有达到稳态水平采血。此时,如按测定的血药浓度对给药剂量进行调整,就很难作出正确的决策。另外,血药浓度测定方法不合理等也会得出错误信息。因此,在实施 TDM 前,需要对临床医生和药师进行药理学和 TDM 的培训。

第五节 治疗药物监测的临床意义

(一) 实施合理化的个体给药方案

由于病人个体的生理、病理和遗传等多种因素,同一药物在不同患者个体体内的药动学特性各不相同,这是药物反应的个体差异大的原因之一。基于 TDM 实施中获得的信息,制订合理的个体给药方案是 TDM 的主要任务。

如前所述,药物说明书往往是针对一般人群制订的常规治疗方案,无法适用于所有病人。如在 773 份抗癫痫药物的 TDM 数据中只有 276 份(37.6%)的血浆药物浓度在有效浓度范围内,其中 47 份数据高于治疗浓度范围,而另外 410 份数据低于有效浓度。上述结果提示抗癫痫类药物的药效存在着很大的个体差异,而血药浓度低可能是临床治疗失败的重要原因。

艾滋病的药物治疗得益于 TDM。某医院在 2000 年 10 月至 2003 年 8 月期间,137 例病人共进行 151 次 TDM 请求,进行抗艾滋病药物蛋白酶抑制药(Pis)和非核酸类反转录酶抑制药(NNRTIs)的治疗药物监测。结果其中 50%出现药物毒性,39%出现病毒学失败,2%怀疑药物相互作用。非核酸类反转录酶抑制药常常是因毒性请求 TDM,而蛋白酶抑制药则多数由于病毒学失败请求 TDM。基于 TDM 结果,对 37%的病人进行剂量调整,调整后 80%的异常案例治疗效果出现改善,再次血药浓度分析显示 79%案例的血药浓度保持在治疗窗内。

(二) TDM 是临床药理学的基础之一

多数药物在体内是通过细胞色素 P450 代谢消除的。一些药物的代谢与 TDM 之间