

第一节临床给药方案设计

一、给药方案 (dosage regimen) 的定义:

- 为达到合理用药而为治疗提供药物剂量和给药间隔的一种计划表。
- 临床最佳给药方案

二、基本要求: 保证血药浓度在治疗窗 (MEC~MTC) 之内。

三、设计给药方案应考虑的因素

- 1 药物的药效学性质；
- 2 药物的药动学性质；
- 3 患者的生理及病理因素；
- 4 其它：如合并用药，病人依从性，某些外源性物质（如烟，酒）等。

四、给药方案制定的一般步骤

- 1 确定期望的血药浓度
 - (1) 查阅文献： MEC ， MTC
 - (2) 临床观察最佳疗效值： C_{eff}
- 2 确定必要的参数
 - (1) 文献参数
 - (2) 个体参数
- 3 确定模型；尽可能简化
- 4 计算
 - (1) 给药间隔
 - (2) 给药剂量

第二节 治疗药物监测与个体化给药

一、血药浓度与药理作用

- (一) 大多数药物的血药浓度可以作为反映药效的一个客观指标。
- 如地高辛其有效血药浓度 $0.8\sim 1.7\text{ng/ml}$ ，超过 1.7ng/ml 时则可出现心率失常的毒性反应，安全范围比较窄。

- 例如：保泰松在兔与人的抗炎作用中，有效剂量各为300mg/kg及5~10mg/kg,相差达几十倍，但有效血药浓度都在100~150ug/ml之间。

- 又如：苯妥英钠在大部分患者抗惊厥和抗心率失常的有效血药浓度在10~20ug/ml之间，随着血药浓度的升高，毒性反应增大；在血药浓度达20~30 ug/ml时出现眼球震颤；达30~40ug/ml时出现运动失调；超过40ug/ml即可出现精神异常。

- 水杨酸在不同的的血药浓度下，可表现出不同的药理作用。当血药浓度为

- **50 ~100ug/ml** **镇痛作用**
- **>250ug/ml** **抗风湿作用**
- **350~400ug/ml** **抗炎作用**

(二) 影响血药浓度的因素

1 生理因素(Physiological Factors)

- (1) 年龄(age)
- (2) 性别(male or female)
- (3) 种族(民族);
- (4) 肥胖(fat);
- (5) 遗传(heritage): 机体的血浆蛋白水平及药物代谢酶的差异等。

2 病理因素(Pathological Factors)

- 肝功能损害(hepatic injury)**
- 肾功能损害(renal injury)**
- 心脏疾患(heart disease)**
- 胃肠疾患(gastric disease)**

3 药物因素(Drug Factors)

- **制剂因素(preparation factor)**
- **药物相互作用(drug interaction)**

影响的结果(The Result)

不同病人接受相同的常规剂量后，有的病人达不到疗效，也有的病人已出现了毒性反应（即产生了个体差异）。

长期以来医生们一直希望能实现给药方案个体化，这一愿望可以通过TDM帮助实现。TDM越来越多的改变着按常规剂量给药的传统做法。

二、治疗药物监测（Therapeutic Drug Monitoring, TDM)的基本理论

- （一）TDM的定义：TDM是以药动学和药效学基础理论为指导，借助先进的分析技术与电子计算机手段，通过测定患者的血液或其它体液中的药物浓度，探讨临床用药过程中人体对药物的体内过程的影响。
- （二）TDM的核心：给药方案个体化。
- （三）TDM的目的：提高疗效及避免发生毒副反应，达到最佳治疗效果。

(四) TDM的两个重要组成部分:

- **1 临床药理学: 理论基础**
- **2 血药浓度分析技术: 建立准确, 精密, 灵敏的血药浓度或其他体液浓度的测定方法, 这是治疗药物监测的前提。**

常用的方法有

(1) 高效液相色谱法（HPLC法）：

优点：

- 可测定大部分药品，且干扰小，还可测定代谢物。
- 在新药研究中又不需要免疫试剂盒，价格相对便宜。
- 缺点：

(2) 荧光偏振免疫法(FPLA)：有专用设备即TDx快速血药浓度测定仪。

- **TDx的优缺点：**
- **快速方便**
- **微量准确**
- **费用昂贵，使用受限**
- **(3) 酶免疫(EMIA)法等。**

其中以高效液相色谱法与荧光偏振免疫法为常用。

总结 进行TDM的必要条件

- 1 血药浓度与药效关系密切的药物；
(平行关系)
- 2 有效治疗浓度范围已经确定的药物。
- 3 TDM实验室的建立；
- 4 专业人员；

三、需进行TDM的药物

- 1 治疗指数低、毒性反应强的药物；
- 2 具有非线性动力学特性的药物；
- 3 药物的毒性反应与疾病的症状难以区分的药物；
- 4 用于防治一些慢性疾病发作的药物。
- 5 个体差异大，具有遗传种族差异的药物。
- 6 有效血药浓度随治疗目的不同的药物。

- 4 确定合并用药的原则；
- 5 医疗事故的鉴定依据。

四、 哪些情况下需要进行 TDM

- 1. 治疗如果失败会带来严重后果时；
- 2. 病人的肝肾功能损伤时；
- 3. 在个别情况下确定病人是否按医嘱服药；
- 4. 提供治疗上的医学法律依据。
- 5. 合并用药。

- **五、 TDM在给药方案个体化中的应用**
- **Page 291 1~9**

六、 TDM的意义

- 1 指导临床安全有效用药
- 下表列出6例患者庆大霉素血药浓度监测结果，测定方法是用TDX仪，6份血样同次操作。
- C_{max} 是在给药后1小时测定，而 C_{min} 是下次给药前测定，结果如下：

表 六例患者庆大霉素血药浓度 监测结果

患者号	年龄	病种	用法	C_{max} (mg/ml)	C_{min} (mg/L)
1	19	阑尾手术	8万 U bid iM	未检出	未检出
2	33	外科手术	8万 U bid iM	3.51	0.45
3	58	阑尾手术	8万 U bid iV滴注	4.13	1.00
4	19	外科手术	8万 U bid iM	4.29	0.97
5	17	肠梗阻	8万 U bid iV滴注	4.32	0.56
6	54	外科手术	8万 U bid iV滴注	6.5	4.64

- 庆大霉素有效血药浓度为11~8mg/L，要求 $C_{max} < 12\text{mg/L}$ ， $C_{min} < 2\text{mg/L}$ 。
- 第1例系停药后1天测得，故未能检出，第六例 C_{max} 为6.5mg/L，但 C_{min} 却高达4.8mg/L,这将会带来严重毒副反应，其原因是两次给药间隔时间太短，故立即进行调整，避免了严重不良后果。

- 2 临床诊断的辅助手段

在治疗过程中，有时病人症状增多，是病情加重还是药物中毒需诊断清楚，否则带来严重的效果。

病例：某癫痫病人。连续服用苯妥英钠，发作仍不能控制，出现共济失调、醉汉状步态、双手有意向性震颤、视力模糊、语言不清、牙龈增生明显等诸多症状，此时是继续服用苯妥英钠还是苯妥英钠中毒，需迅速作出决择。

- 经采血用TDx荧光偏振免疫分析监测。患者苯妥英钠血药浓度 $>40\text{mg/L}$ 。正常治疗范围应为 $10\sim 20\text{mg/L}$ ，故患者确系苯妥英钠中毒。
- 于是停药苯妥英钠，后症状缓解，3d后测定血药浓度 6.4mg/L ，未再发生癫痫。这说明在用药过程中进行监测是非常必要的。

- **3 药物急性过量中毒的诊断**
- **TDM能及时准确对中毒物进行定性与定量监测，有针对性地采取救治措施，提高救治的成功率。**

- 病例报道：某医院有一患者吞服大量安眠药，但具体药名不详，患者意识不清，听诊两肺无呼吸音，双瞳放大，立即采取救治措施，入院时即采血用HPLC法以多种安眠药为外标进行定性定量分析，速可眠呈阳性反应，血药浓度高达34mg/L，进行血透析，再次采取血进行HPLC监测，速可眠血浓下降至11.5mg/L。患者自主呼吸恢复，次日神志恢复，经支持疗法，四日后痊愈出院。

七、治疗药物监测的程序

- TDM历程如下：
- 治疗决策(医师 / 临床药师)→处方剂量(医师 / 临床药师)→初剂量设计(医师 / 临床药师)→调剂(药师)→投药(护师 / 药师)→观察(医师 / 临床药师 / 护师)→抽血(医师 / 临床药师 / 护师 / 检验师)→血药浓度监测(临床药师 / 检验师)→药动学处理(临床药师 / 医师)→调整给药方案(医师 / 临床药师)。

(一) 监测的总计划

- 治疗药物检测总计划表
- 1 测定药物名称:
- 2 测定日期:
- 3 测定目的:
- 4 曾用药物:

- 5 患者资料:
 - a.患者姓名、性别、体重、科别、床位
 - b.诊断和主要症状
 - c.并发症、副作用
 - d.临床检验值
 - 肾（血清肌酐浓度、肌酐清除率）
 - 肝（蛋白质、血清蛋白质、胆红素、酶）
 - 血清中金属离子浓度
 - 酸碱平衡
- 5 患者资料:

- **6 营养状态：(特殊饮食、静脉输给营养)**
- **7 合并用药：**
 - a.影响药物动力学性质的药物**
 - b.影响临床检验的药物**
 - c.影响测定方法的药物**

- **8 药物的药动学资料**
- **9 使用抗生素的情况**
- **10 取样时间**
- **11 测定方法**
- **12 测定结果报告书**

(二) 取样

- 常用样品：
- 血浆、血清、全血、唾液、尿液等。
- 根据监测的要求、目的、分析方法、数据处理方法及具体药物而定。
- 一般来说，测定血药浓度的方法也适用于测定唾液中药物浓度。但PBR很高时则唾液中药物浓度远低于血浆中浓度。
- 尿药浓度测定对TDM意义不大，但对药代动力学、生物利用度研究有用。

(三) 分析测定

- 分析方法的选择必须注意精密度、灵敏度、专属性、价格、时间及仪器等。

(四) 有效血药浓度的确定

(五) 数据处理与结果分析

(六) 出报告单

- 根据数据处理结果作出评价，确定给药方案是否有必要改变，并算出调整后的剂量，给药间隔，制定下次测定的取样方案。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/647150033043006060>