

文章编号: 1672-3384 (2005) -01-0041-05

治疗药物监测

【作者】 吴建中

北京市神经外科研究所 (北京 100050)

【中图分类号】 R969.1

【文献标识码】 B

治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM) 是近代临床药物治疗学重大进展之一。目前 TDM 已发展成为专门的学科, 有关治疗药物监测的杂志、专著和论文逐年增多。国际治疗药物监测和临床毒理学会每两年都要召开一次国际会议, 2005 年 4 月将在美国召开第 9 届大会。药物监测的范围和数量逐渐扩大, 从最早开展的一线抗癫痫药物 (苯妥因、苯巴比妥、卡马西平、丙戊酸)、地高辛、茶碱、庆大霉素, 逐渐扩大到新抗癫痫药、其他抗心率失常药、抗菌素、抗精神病药物、抗抑郁药物、抗结核药物、抗肿瘤药物、抗真菌药物、抗寄生虫药物、抗病毒药物 (HIV) 等。在肝、肾、心、肺、骨髓移植迅速发展的今天, 免疫抑制剂的监测也引起外科医生的重视, 如环孢霉素的测定有利于提高移植器官或组织的存活, 并能减少肾脏和肝脏中毒机会。

通过血中药物浓度的测定, 除了使临床医生了解患者是否接受了足够量的药物治疗外, 还可进一步利用药代动力学的原理和方法, 依据患者的个体情况调整药物剂量, 达到给药个体化, 提高药物治疗效果, 避免或减少可能产生的毒副反应。因此, TDM 不仅仅是报告一个血药浓度的测定数字, 更重要的是针对具体测定结果进行临床解释, 为病人提供治疗方案。为此, 需要掌握一些药代动力学的基本知识, 提高临床治疗水平。

1 临床药代动力学基本知识和常用参数

1.1 生物利用度 (bioavailability)

生物利用度通常指一定剂量和剂型的药物以活性形式进入循环系统的速度和量, 即人体对药物利

用的程度。它取决于人体对药物吸收的程度, 与机体状态、药物理化性质和剂型有关。

生物利用度常用血药浓度-时间曲线的结果来判断机体对药物吸收的速度和量。口服单剂量药物后不同时间取血测定血清中药物浓度, 可绘制血药浓度-时间曲线图。据此可以得到 3 个药代动力学的重要参数, 即①峰浓度: 服药后所能达到的最高血药浓度; ②峰时间: 达到峰浓度所需要的时间; ③血药浓度-时间曲线下总面积 (AUC), 以 $\mu\text{g}/\text{mL}\times\text{h}$ 表示, 它反映药物吸收量。峰浓度和峰时间反映药物吸收速度。

1.2 分布 (distribution)

药物由血液向脏器组织的转运过程称为分布。药物分布不仅与疗效关系密切, 而且也与药物蓄积、毒副反应有关。药物在体内分布情况用表观分布容积 (apparent volume of distribution, V_d) 表示。 V_d 是体内药物总量按血浆浓度溶解时所需要的体液总容积。若体内药量为 D , 当血浆与组织间达到平衡时, 血中药物浓度为 C , 则 $V_d (\text{L}) = D (\text{mg}) / C (\text{mg}/\text{L})$ 。 V_d 小者提示分布有限, 血中药物浓度高, 组织摄取不多; V_d 大者提示分布广, 组织摄取量大而血中药物浓度低。分布容积为 $1\text{L}/\text{kg}$ 时, 表明在组织中浓度相当于血中浓度; 在 $1\text{L}/\text{kg}$ 以下为低于血浓度; 大于 $1\text{L}/\text{kg}$ 为高于血浓度。大多数抗癫痫药为 $0.2\sim 1.2\text{L}/\text{kg}$ 。 V_d 是一个假想的容积, 因为大多数药物在体内的分布是不均匀的, 因此, 计算出来的分布容积可能比体液的总容积小得多或大得多。

药物的理化性质如分子量、脂溶性、极性以及

药物与血浆蛋白结合程度是影响 V_d 的两个主要因素。脂溶性小, 不易通过细胞膜以及能与血浆蛋白大量结合的药, 分布至细胞间液或细胞内液较少, 血浆中药物浓度高, 因而 V_d 小。相反脂溶性大, 与血浆蛋白结合量少的药, V_d 大。

1.3 血浆蛋白结合率

药物进入血液后或多或少将与血浆蛋白结合, 只有游离的药物才能发挥治疗作用。这种结合是可逆的, 被结合的药物暂时失去活性, 是药物在体内的一种暂时储存形式。血浆蛋白结合率一般指在治疗量时药物与血浆蛋白结合的百分率。药物与血浆蛋白结合率的改变, 会对药物分布、转化和排泄产生影响, 从而影响药物的治疗效果。

1.4 消除半衰期 ($T_{1/2}$)

$T_{1/2}$ 是指体内药量消除一半所需的时间, 也就是药物在体内分布达平衡后, 血中药物浓度降低一半所需要的时间。了解药物消除半衰期具有重要的实际意义, 它可以帮助临床医师确定给药次数, 预计连续给药后达到稳定血浆药物浓度所需时间, 以及停药后药物从体内完全消除的时间。

1.5 清除

药物进入机体后, 经过转化或以原药形式排出体外, 总称为清除。药物的清除主要由肝脏和肾脏来完成。例如苯妥因主要在肝脏氧化, 氧化产物与葡萄糖醛酸结合, 大部分经肾脏由尿排出。卡马西平几乎全部在肝脏氧化, 生成环氧化物, 最后经肾脏随尿排出。

清除率 (clearance) 是指单位时间内机体能将多少升血中的药物清除干净, 用 L/h 为单位; 按体重计算比较准确, 即用 $L/(kg \cdot h)$ 为单位。利用药物的清除率可以计算药物的维持剂量。

消除速度 (rate of elimination) 是指单位时间内被消除的药量, 常用 g/h 表示。

消除率 (elimination ratio) 指被消除药的百分数, 用%表示。

消除速率常数 (elimination rate constant, k) 表示单位时间内药物被消除的百分速率数, 它与清除

率成正比, 与 V_d 成反比。每一种药有其特定的 k 值, 其单位是 h^{-1} 。

1.6 一级动力学

一级动力学消除是指血中药物消除速率与血中药物浓度成正比, 血药浓度高, 单位时间内消除的药量多, 血药浓度降低后, 药物消除速率也按比例下降。一级动力学过程, 药量变化速率与浓度之间存在着线性关系, 又称线性药动学。大多数药物的消除过程是按一级动力学规律进行的。一级动力学数学表达公式为:

1.7 零级动力学

零级动力学消除是指血中药物按恒定消除速率进行消除, 与血药浓度无关, 即单位时间内消除的药量相等。典型的例子是苯妥因, 它在体内的清除主要通过肝脏羟基化, 肝脏对苯妥因的羟基化能力是有限的, 血药浓度低时苯妥因呈线性速率 (也称一级速率) 消除。血药浓度达到一定范围后, 肝脏羟基化能力达到饱和, 增加剂量肝脏不能增加羟基化能力, 大量的苯妥因停留在血液中, 因此血药浓度增加很多。其数学表达公式为:

1.8 稳态血药浓度

稳态血药浓度是指经过一定时间给药后, 药物吸收速度与清除速度达到平衡, 血中药物浓度稳定于一定的水平。达到稳态的时间取决于药物的半衰期。如果给药时间接近于半衰期, 一般要经过 5 次剂量, 血药浓度达到相对稳定水平。在达到稳态后, 若改变剂量, 也需要经过 5 个半衰期的时间才能达到新的稳态。由于稳态所需要的时间取决于半衰期的长短, 因此, 重复给药间隔不变时, 单纯增加药量只能增加血药浓度, 而不能加速达到稳态血药浓度。稳态血药浓度期间也有一定的波动, 缩短给药间隔, 可以减少血药浓度的波动, 延长给药间隔, 血药浓度波动增大。半衰期短的药物如卡马西

平应该缩短给药间隔,一日剂量分3~4次服;而半衰期长的药物如苯巴比妥一日一次即可。

1.9 最适血药浓度 (optimal concentration)

任何一种药物应用于一组病人后,可以获得该药效果、毒性与血药浓度之间的关系。药物达到最大治疗作用和最小毒性反应的血药浓度范围称最适血药浓度。也有用“治疗浓度”(therapeutic concentration)、“目标范围”(target range)或“有效浓度”来表示比较理想的血药浓度。它是一个统计学概念,即大部分药物治疗有效,未出现毒副作用的病人,其血药浓度在此浓度范围内。针对每一位病人还应该结合临床表现来确定最适血药浓度。

1.10 负荷剂量

为了使药物能迅速达到稳态血药浓度,首次给予一个相当大的起始量,提高起始的血药浓度,加速达到稳态血药浓度,此剂量称负荷剂量。如果服药间隔与其 $T_{1/2}$ 相近,首次给予加倍的维持量作为负荷剂量。常用药物药代动力学参数可以从药理学或药物使用说明书上查到。

2 需要进行TDM的药物

目前多数药物采用标准体重给药办法。对于药效在临床上能定量测定,治疗浓度范围很大以及血药浓度不能预测药理作用强度的药物,不需要进行TDM。有以下几种情况的药物,往往需要进行TDM。

2.1 治疗指数低的药物

治疗指数是衡量药物安全性的指标,常用半数致死量(LD_{50})和半数有效量(ED_{50})的比值来表示。治疗指数低的药物即药物治疗血浓度范围窄、毒副作用强的药物,如地高辛、茶碱、苯妥因等。

2.2 具有非线性药代动力学特性的药物

药物剂量与血药浓度不成正比例关系。血药浓度达到一定水平后,剂量稍有增加血药浓度变化很大,容易引起毒副反应。苯妥英钠就具有非线性药代动力学特点。

2.3 需要长期服用药物的病人

有文献报告,1/3长期服药病人未遵从医嘱服

药,通过TDM可以检查病人服药情况。此外,长期服药病人可能各种生理(如生长、发育、体重增加、妊娠)或病理(如肝、肾、胃肠道疾患)等因素影响血药浓度(升高或降低),应通过血药浓度测定重新调整剂量。有些药物长期使用后可产生耐药性或诱导(或抑制)肝酶活性,而引起药性降低(或升高)以及原因不明的药效变化。

2.4 怀疑病人药物中毒

有些药物的中毒症状与剂量不足时的症状类似,而临床又难以辨别。如苯妥因中毒症状也可以表现为抽搐,与癫痫发作相似,如误诊为癫痫未控制再加大剂量,势必使病人病情加重。

2.5 肝、肾或胃肠功能不良的病人

药物要经胃肠吸收,肝脏代谢,肾脏排泄。因此,肝、肾或胃肠功能不良的病人药代动力学参数发生变化,需要通过TDM来调整药物剂量。

2.6 合并用药时

合并用药时药物相互作用,影响药物代谢和血药浓度。

2.7 药代动力学个体差异性大的药物

有些药物给同一剂量后个体间血药水平差距很大,即不同病人之间有较大的药代动力学差异,如三环类抗抑郁药。此外,婴幼儿、老人、妊娠期妇女药代动力学与一般成人不同。

2.8 成分不明的药物

特别是国内有些自制或地区配制的药物,如一些抗癫痫“中成药”中加入西药,最常加的是苯巴比妥和苯妥因,甚至加入4种一线抗癫痫西药。血药浓度测定有助于了解病人所服药物的真实情况,引导病人接受正规治疗。

3 分析方法和样品要求

临床一般要求较快地得到TDM结果,因此,分析方法应该简单、快速,同时需要有较高准确度和精密度。目前用于TDM的分析技术主要有色谱分析和免疫分析法。色谱分析包括气相色谱、高效液相色谱和气质联用色谱。色谱法的主要优点是其选择性强、灵敏度高,可以同时测定样品中的几个

药物。但色谱分析方法对操作人员和技术要求较高,操作比较繁琐。免疫分析包括荧光偏振免疫分析、酶放大免疫分析等均相免疫分析。目前国内多数三级甲等医院配有美国雅培公司生产的 TDx 或 TDxFLx 临床血液药物浓度检测仪,配有专用药物测定试剂盒 30 余种,操作相对简便,检验科工作人员均可掌握。但设备和试剂盒比较昂贵,每种药物需要逐个测定。

测定时间应该等到药物达到稳态浓度,取决于药物半衰期长短。有时,当血药浓度未达到稳态时,怀疑药物中毒,测定血药浓度也是必要的。一般要求空腹服药前取血。常用药物的最适血药浓度见表 1。

表 1 常用药物的最适血药浓度

药物名称	治疗浓度范围	中毒浓度
苯妥英	10~20 $\mu\text{g/mL}$	>25 $\mu\text{g/mL}$
卡马西平	4~12 $\mu\text{g/mL}$	>15 $\mu\text{g/mL}$
丙戊酸	50~100 $\mu\text{g/mL}$	>150 $\mu\text{g/mL}$
苯巴比妥	15~40 $\mu\text{g/mL}$	>50 $\mu\text{g/mL}$
扑米酮	5~12 $\mu\text{g/mL}$	>15 $\mu\text{g/mL}$
乙琥胺	40~100 $\mu\text{g/mL}$	>100 $\mu\text{g/mL}$
环孢素	100~450 $\mu\text{g/mL}$	>600 $\mu\text{g/mL}$
地高辛	0.8~2.0 $\mu\text{g/mL}$	>2.6 $\mu\text{g/mL}$
奎尼丁	2~5 $\mu\text{g/mL}$	>5.0 $\mu\text{g/mL}$
普鲁卡因胺	4~10 $\mu\text{g/mL}$	>12 $\mu\text{g/mL}$
利多卡因	1.5~5 $\mu\text{g/mL}$	>5 $\mu\text{g/mL}$
锂	0.6~1.2mmol/L	>2.0 mmol/L
茶碱	10~20 $\mu\text{g/mL}$	>21 $\mu\text{g/mL}$
水杨酸盐	150~300 $\mu\text{g/mL}$	>500 $\mu\text{g/mL}$
对乙酰氨基酚	10~30 $\mu\text{g/mL}$	给药后 4h>300 $\mu\text{g/mL}$
庆大霉素	峰: 5~10 $\mu\text{g/mL}$ 谷: 0~2 $\mu\text{g/mL}$	给药后 12h>50 $\mu\text{g/mL}$ >12 $\mu\text{g/mL}$
万古霉素	峰: 20~40 $\mu\text{g/mL}$ 谷: 5~10 $\mu\text{g/mL}$	>80 $\mu\text{g/mL}$

注: *: 又称扑热息痛,是非那西汀的代谢产物。

4 抗癫痫药 (AED) 的临床监测

尽管需要进行 TDM 的药物包括 AED、抗心律失常药、强心苷类药、抗生素、抗精神病药、抗哮喘药、抗恶性肿瘤药和解热镇痛药等,但是目前应

用最多的还是 AED。在血药浓度监测下应用传统的 AED,使癫痫合理用药有了飞跃进步,大大提高了癫痫的控制率。现将常用 AED 监测介绍如下。

4.1 苯妥英

从 1938 年苯妥英开始用于治疗癫痫大发作以来,由于它疗效高,价格便宜,迄今仍为临床广泛应用的一线 AED。苯妥英在体内的清除主要通过肝脏羟基化,肝脏对苯妥英的羟基化能力是有限的,血药浓度低时苯妥英呈线性速率(也称一级速率)消除。血药浓度达到治疗范围后,肝脏羟基化能力达到饱和,苯妥英在体内呈非线性药代动力学过程。此时,增加苯妥英剂量肝脏不能增加羟基化能力,大量的苯妥英停留在血液中,血液中苯妥英浓度增加很多。苯妥英的最适血药浓度范围比较窄(10~20 $\mu\text{g/mL}$),同时血药浓度与疗效、毒副作用密切相关。此外,苯妥英剂量与血药浓度关系存在一定的个体差异,苯妥英血药浓度往往受其他药物影响。因此,目前认为苯妥英是最需要进行血药浓度监测的 AED。

苯妥英口服后主要在小肠吸收,3~9h 达到峰值,消除半衰期个体差异较大,平均 22h。Vd 0.65L/kg 左右。重复给药,5~7d 达到稳态水平。有效血浓度在 10~20 $\mu\text{g/mL}$ 之间。苯妥英的用量一般在 4~5mg/(kg·d)(成人 200~300mg/d)。血药浓度在 5~10 $\mu\text{g/mL}$ 时,为了提高血药浓度,苯妥英的增加不要超过 1mg/(kg·d);血药浓度已达到 10 $\mu\text{g/mL}$ 时,如想再提高血药浓度,增加剂量不要超过 0.5mg/(kg·d)。

4.2 卡马西平 (CBZ) 给药方案

CBZ 难溶于水,口服吸收慢,个体差异大。Vd 1.25L/kg 左右。CBZ 在体内的代谢具有自身诱导作用,即用药后肝脏对该药的代谢能力增强,清除率增加,半衰期随着服药时间的延长而逐渐缩短。CBZ 自身诱导作用发生在服药初期,4 周左右自身诱导达最大,血药浓度降低。因此,可以导致部分患者开始治疗时有效,服药 3~4 周后药效降低或丧失。CBZ 血药浓度还受年龄、性别、合并用药的影

响；口服剂量往往与血药浓度不成比例，是一个需要监测血药浓度的药物。卡马西平最适血药浓度为4~10 $\mu\text{g/mL}$ 。

卡马西平半衰期短，3~4d可以达到稳态血药浓度。儿童对卡马西平的代谢速率比成人快，2~3d可以达稳态血药浓度。一般用药4~5d测定一次血药浓度，了解病人初次稳态血药浓度。给药4周左右，自身诱导达最大时，应再测一次血药浓度。血药浓度降低需要增加剂量，可以根据以下公式计算：新剂量=现用剂量 \times 预达血药浓度/现测血药浓度。

调整剂量3~4d后最好再测一次血药浓度，看是否达到要求。确定病人最适剂量不但可以提高疗效，也减轻了病人经济负担，对病人遵医嘱服药起督促作用。

4.3 丙戊酸给药方案

丙戊酸钠吸收快，服药后2h达峰浓度。 V_d 0.2L/kg左右。丙戊酸属一级线性药代动力学药物，理论上血药浓度与剂量呈正比关系。丙戊酸有效血药浓度为50~100 $\mu\text{g/mL}$ 。但是丙戊酸的剂量与血药浓度关系有较大的个体差异。丙戊酸与CBZ、苯妥英或苯巴比妥等具有肝酶诱导作用的AED合并应用时，丙戊酸半衰期会缩短，血药浓度降低。临床上有些病人服常规剂量丙戊酸，但血药浓度很低，而有些病人可以达到较高浓度。因此，丙戊酸的血液浓度监测也是十分必要的。

4.4 苯巴比妥给药方案

苯巴比妥最适血药浓度为20~40 $\mu\text{g/mL}$ 。苯巴比妥为一级线性药代动力学的药物，药物剂量和血药浓度呈线性关系。可以根据某一剂量所达到的稳态血药浓度推算欲达血药浓度所需剂量。与丙戊酸相似，苯巴比妥也有一定的个体差异，测定血药浓度有助于调整药物剂量。苯巴比妥半衰期长，往往需要3~4周才能达稳态，应该掌握好测定血药浓度时间。达稳态后再调整剂量，计算方法与卡马西平相同。儿童的代谢速率快，年龄越小按公斤体重计算所需的维持剂量越大。

AED最适血药浓度是根据大量病人血药浓度与病情综合分析得出的，即90%发作得到控制的病人，血药浓度在此范围内。确定最适血药浓度原则是最低浓度可以控制发作即可；不能控制发作时可以增加剂量提高血药浓度。因此，测定数据必须与病人临床表现相结合，抗癫痫药对发作的控制因人而异，有个体差异。不要将最适血药浓度范围与血液其他生化指标等同看待。

5 结果分析和处理

TDM目的是为临床服务，为病人提供合理的治疗方案。血药浓度测定结果必须结合病人实际情况进行分析。首先要掌握病人病理和生理状况，详细了解病人服药剂量与时间。第二要弄清该药最适血药浓度范围和基本药代动力学参数，根据病人所服药物剂量可以预测病人血药浓度。第三要将实测结果与预测结果进行比较分析。

实测结果高于或低于预测结果，可以从以下几方面找原因：①病人是否按医嘱服药；②病人是否同时服其他药物；③病人是否同时患其他疾病或肝肾功能不良；④测定方法、操作、报告填写是否有误；⑤药物制剂生物利用度偏高或偏低。找不到原因时可以考虑个体差异所致。

无论测定结果是否在最适血药浓度范围，都应该结合病人临床症状来决定是否需要调整药物剂量。测定结果在最适血药浓度范围内，临床有效，维持原治疗方案；临床无效，适当增加剂量，密切观察病情变化。测定结果低于最适血药浓度范围，临床无效，应根据参数增加剂量；临床有效，先维持原治疗方案，注意病情变化。测定结果超出最适血药浓度范围，详细检查病人有无毒副反应和肝肾功能状况，临床有效，且未发现毒副反应，可以维持原方案；如出现毒副反应，应减量并继续观察监测。总之，在TDM过程中不要盲目追求最适血药浓度范围。医疗是一种团队工作，每一位TDM的工作人员都是团队中的一员，必须经常和临床医师沟通，了解病情，结合药物动力学和药效学知识，为病人提供治疗建议。