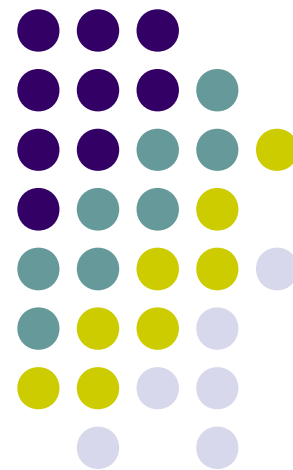


基础药学服务

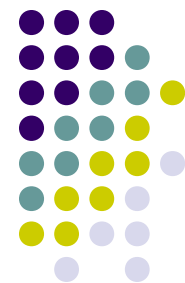
Basic pharmaceutical care

项目七 血药浓度的监测

药学教研室



学习目标



●知识目标:

掌握 TDM 概念和 TDM 的意义;

熟悉影响血药浓度与药理效应的因素;

熟悉何种情况下需要做 TDM 和临床常进行 TDM 及给药方案调整的药物名称;

掌握 TDM 实施的方法和步骤, 并了解对 TDM 结果进行分析的方法;

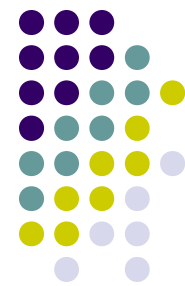
通过地高辛、氨茶碱 TDM 实例进一步熟悉治疗药物监测的方法。

●能力目标:

熟悉临床需要做 TDM 的药物, 能进行 TDM 基本操作, 并能初步根据测定结果进行用药剂量调整。

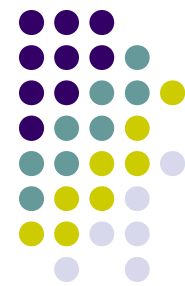
●素质目标:

培养学生以患者为中心的药学服务理念, 懂得 TDM 与用药安全性的关系。



学习任务

- 任务一、认识治疗药物浓度监测的意义
- 任务二、哪些因素影响血药浓度与药理效应
- 任务三、如何依据 **TDM** 进行给药方案的调整
- 任务四、如何实施治疗药物浓度监测及结果分析
- 任务五、治疗药物浓度监测的案例



导入案例:

45 岁，60 kg，男性。诊断为支气管肺癌，原发性、中央型、左肺、低分化，已行 3 次化疗。入院后患者持续高热，体温达 39.2°C 。血培养结果为金黄色葡萄球菌，给予万古霉素，0.5 g，q8h，静脉滴注。用药后监测万古霉素血药浓度，血药浓度结果显示谷浓度 $3.3 \mu\text{g/mL}$ （有效浓度范围 $5 \sim 15 \mu\text{g/mL}$ ），峰浓度 $15.3 \mu\text{g/mL}$ （有效浓度范围 $25 \sim 40 \mu\text{g/mL}$ ）。药师根据血药浓度结果建议加大用量，将用法改为 0.5 g，q6h，静脉滴注 60 min。再次监测血药浓度，结果显示谷浓度 $10.3 \mu\text{g/mL}$ ，峰浓度 $30.3 \mu\text{g/mL}$ 。4 天后患者体温恢复正常，感染得到控制。

药物血药浓度达到有效浓度范围是患者的感染得到控制的关键。

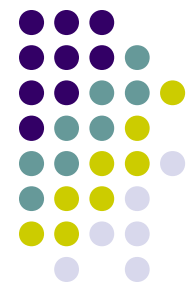
任务一、认识治疗药物浓度监测的意义

1.1 为什么要做血药浓度监测



TDM 即治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring) , 又称为临床药代动力学监测 (clinical pharmacokinetic monitoring , CPM) 。指的是通过灵敏可靠的方法, 检测病人血液或其它体液中的药物浓度, 获取有关药动学参数, 应用药代动力学理论, 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, 以保证药物治疗的有效性和安全性。





传统的给药方式

医生经验、教科书、说明书

VS

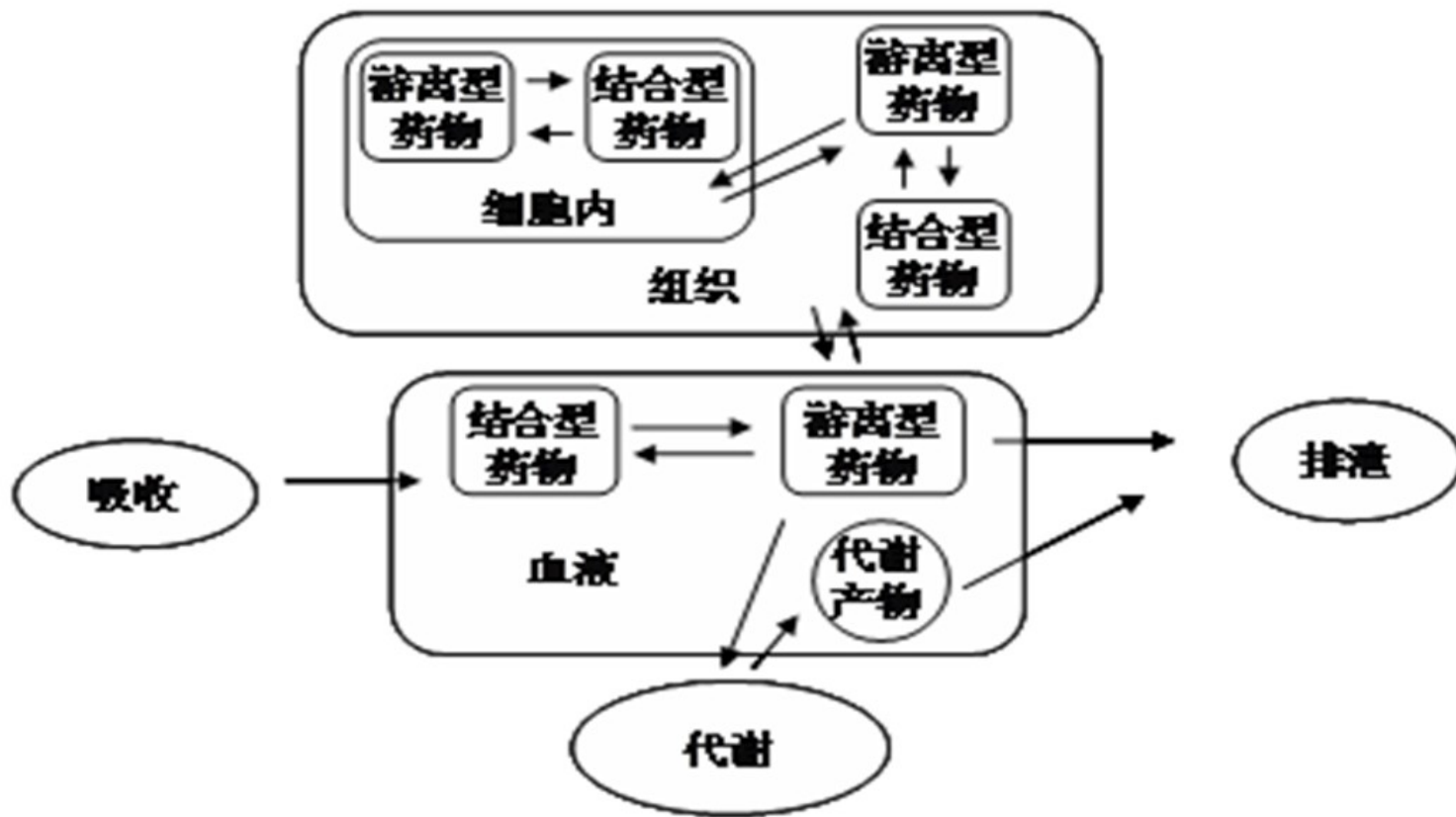
个体差异

不能得到有效治疗

达到预期治疗效果

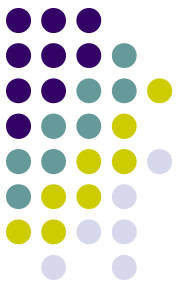
产生中毒反应





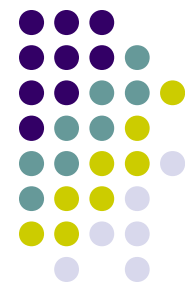
图：药物在体内的代谢过程

药物剂量 正比 血药浓度 正比 药理作用



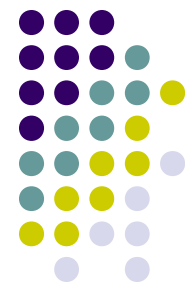
1.2 治疗药物浓度监测的意义

1. 制定个体化的给药方案
2. 判断药物过量中毒
3. 确定合理的给药间隔时间
4. 选择合理的给药方案
5. 降低患者的治疗费用



学习任务

- 任务一、认识治疗药物浓度监测的意义
- 任务二、哪些因素影响血药浓度与药理效应
- 任务三、如何依据 **TDM** 进行给药方案的调整
- 任务四、如何实施治疗药物浓度监测及结果分析
- 任务五、治疗药物浓度监测的案例



任务二、影响药物效应的因素

2.1 影响药物效应机体方面的因素

1、年龄与体重 { 老人
 儿童

2、性别因素 男女差别、女性特殊生理期

3、遗传因素 遗传药理学

4、病理因素

2.2 影响药物效应的药物方面因素



1、药物剂
型

2、给药途
径

3、药物的首关效
应



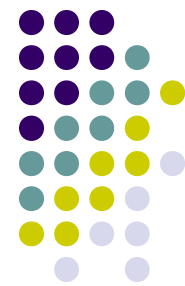
2.3 药物之间的相互作用

1、吸收 胃排空、导泻、络合作用

2、分布 血浆蛋白结合率

3、代谢 肝药酶

4、排泄 肾小管分泌竞争、尿液酸碱度



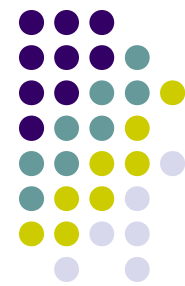
课堂案例讨论

- **案例 1.** 某患者，经常头晕、体力不支，经诊断为中度贫血，医生开出蛮力菲和 VC。这 2 种药物一起服用，有何原因？如果不开 VC，服药时你有何建议？
- **案例 2.** 患者患有房颤、心衰合并肺炎军团菌感染。

地高辛 0.25mg 1 次 / 日 × 5 日

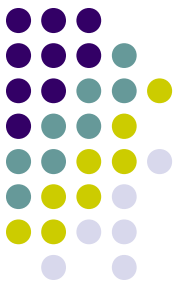
红霉素 250mg 4 次 / 日 × 5 日

上述药物在治疗的第 4 日，患者出现厌食、恶心、腹泻等症状。 查询相关文献后，分析原因。



学习任务

- 任务一、认识治疗药物浓度监测的意义
- 任务二、哪些因素影响血药浓度与药理效应
- 任务三、如何依据 **TDM** 进行给药方案的调整
- 任务四、如何实施治疗药物浓度监测及结果分析
- 任务五、治疗药物浓度监测的案例



任务三、TDM 与给药方案调整

3.1 需要进行血药浓度监测的情况

共 9 类

治疗指数低，安全范围较窄的药物

具有非线性药代动力学特征药物

个体差异大的药物

药物中毒

疗效分析

肝肾功能不全

合并用药

毒性诊断

个体化治疗方案

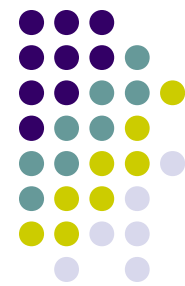


3.2 常见需调整给药方案的药物

表 7-1. 临床常进行 TDM 及给药方案调整的药物

作用类别	药物
强心苷类	洋地黄毒苷, 地高辛
抗心律失常药	普鲁卡因胺, 丙吡胺, 利多卡因, 奎尼丁, 胺碘酮
抗癫痫药	苯妥英钠, 苯巴比妥, 丙戊酸钠, 酰胺咪嗪, 扑米酮, 乙琥胺, 卡马西平
三环类抗抑郁药	阿米替林, 去甲阿米替林, 丙咪嗪, 去甲丙咪嗪
抗躁狂药	锂盐
抗哮喘药	茶碱
氨基糖苷类抗生素	庆大霉素, 妥布霉素, 卡那霉素, 丁胺卡那霉素, 链霉素
其他抗生素	氯霉素, 万古霉素
抗肿瘤药	甲氨喋呤
免疫抑制剂	环孢素
解热镇痛抗炎药	水杨酸

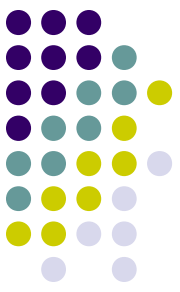
3.3 重要药物的有效血药浓度范围 见书 p.113



学习任务

- 任务一：认识治疗药物浓度监测的意义
- 任务二：哪些因素影响血药浓度与药理效应
- 任务三：如何依据 **TDM** 进行给药方案的调整
- 任务四：如何实施治疗药物浓度监测及结果分析
- 任务五：治疗药物浓度监测的案例

任务四、如何实施治疗药物浓度监测及结果分析

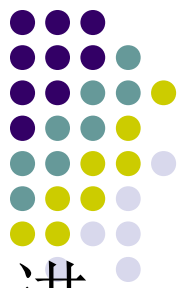


4.1 治疗药物浓度监测的方法和步骤

治疗药物浓度监测的基本硬件条件



治疗药物浓度监测的方法和步骤



1. 根据 TDM 的临床指征，确定某病人需要进行 TDM ；
2. 设定目标效应，即明确某药物治疗具体病人所需要达到的治疗效应；
3. 设定目标浓度；
4. 制定初步给药方案；
5. 确定所要测定的样品；
6. 在事先设计的时间点采集标本；
7. 测定血药浓度，调整用药剂量；
8. 注意观察药物的疗效、毒副作用和其他临床指标。

4.2 TDM 采样注意事项



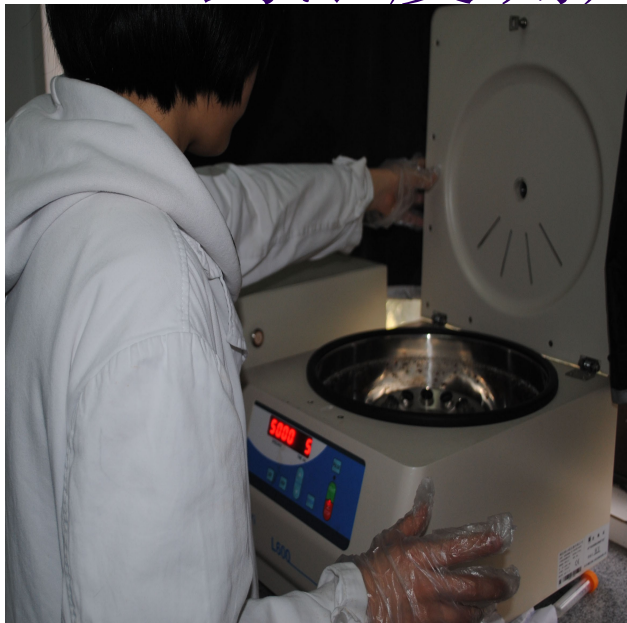
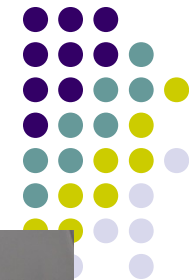
1. 确定采血时间需要考虑下述因素

- (1) 多剂量给药时，在血药浓度达到稳态后采血，以考察与目标浓度（安全有效范围）的符合程度；
- (2) 用于设计给药方案时，必须按照各方法的不同要求采血；
- (3) 当怀疑病人出现中毒反应或急救时，可以随时采血。

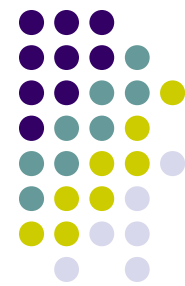
2. 注意事项

- (1) 准确记录病人服药时间及采血时间，避免测得结果难以分析和解释；
- (2) 血样应立即送检测部门处理，避免溶血及放置过程中出现分解，影响药物的测定结果；
- (3) 采血试管不可随意代用，避免药物被塑料试管吸附，影响结果的准确性。

4.3 血药浓度测定的基本方法







5. 治疗药物浓度监测结果分析

5.1 TDM 相关资料的收集

年龄

身体情况和病史

合并用药

剂量、服药时间、采血时间

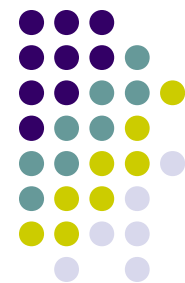
治疗药物浓度范围

患者的依从性

其他疾病的影响

特殊患者群体

请联系前述“需要进行血药浓度监测的情况”



5.2 治疗药物浓度监测结果的解释

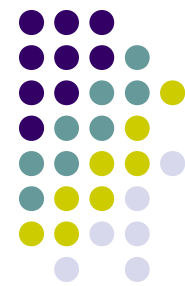
表 1 血药浓度实测值与预测值的比较

比较结果	结果分析
实测值 > 预测值	患者是否按医嘱用药（用药量增加）
	药物制剂的生物利用度偏高
	蛋白结合率增加，游离型药物减少，影响分布与代谢，以致血药浓度升高
	分布容积（ V_d ）比预计的小
	消除速率下降
实测值 < 预测值	患者是否按医嘱用药（用药量减少）
	药物制剂的生物利用度偏低
	蛋白结合率下降，游离型药物增加，以致血药浓度下降
	分布容积（ V_d ）比预计的大
	消除速率增加



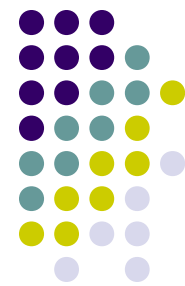
表 2 患者的药动学参数与已知值的比较

比较结果			处理意见
实测血药浓度 (C_p)	临床疗效	患者药动学参数	
C_p 在有效范围内	有效	与文献一致	给药方案合适, 无需修改
$C_p <$ 有效范围	不佳	与文献不一致	给药方案不合适, 需修改; 再监测
$C_p <$ 有效范围	有效	与文献不一致	给药方案合适, 待病情有变化时再监测
$C_p <$ 有效范围	无效	与文献不一致	根据新参数修改给药方案; 再监测
C_p 在有效范围内	不佳	与文献一致	修改给药方案; 谨慎提高血药浓度, 密切观察病情变化



学习任务

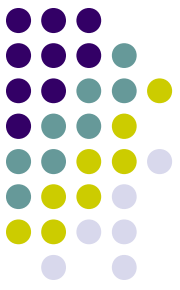
- 任务一：认识治疗药物浓度监测的意义
- 任务二：哪些因素影响血药浓度与药理效应
- 任务三：如何依据 **TDM** 进行给药方案的调整
- 任务四：如何实施治疗药物浓度监测及结果分析
- 任务五：治疗药物浓度监测的案例



课堂讨论案例

案例 1：16 岁，40kg，男。4 月前首次出现癫痫大发作，服苯妥英钠 0.3g/d。近 1 周来患者表现精神不振，懒言少语，问之不答，纳差，头晕等症状，入院治疗，查苯妥英钠血药浓度 52.78 $\mu\text{g/mL}$ （有效浓度范围 10 ~ 20 $\mu\text{g/mL}$ ），停药 5 天后再查血药浓度降至 39.08 $\mu\text{g/mL}$ ，此时患者精神明显较前好转，能对话。出院后改服苯妥英钠剂量 0.2g/d，1 月后复诊，患者精神良好，无发作，查血药浓度为 15.25 $\mu\text{g/mL}$ 。

要点：血药浓度超出有效浓度范围！



案例 2

81 岁， 52kg， 男。近 10 年癫痫病史，服苯妥英钠 0.25g/d，早晚分服，2 月前大发作入院治疗，查苯妥英钠血药浓度 7.82 $\mu\text{g/mL}$ ，使用安定等药物对症治疗后，症状得到控制，继续服用苯妥英钠，利用列线图法调整剂量 0.33g/d，估算浓度为 15 $\mu\text{g/mL}$ ，1 月后实测浓度为 17.68 $\mu\text{g/mL}$ ，患者出院。

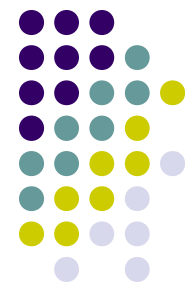
关键点：血药浓度未达到有效血药浓度范围！



案例 3

25 岁，43 kg，女性。癫痫强直阵挛发作，医生给予负荷剂量静脉注射苯妥英钠 800 mg 和开始口服维持剂量 250 mg/d，达稳后测得苯妥英的总血药浓度是 26.5 $\mu\text{mol/L}$ （治疗浓度范围是 40 ~ 80 $\mu\text{mol/L}$ ），医生见还没达到治疗浓度范围，就给患者升高剂量到 400 mg/d。患者出现了两侧肢体痉挛类似癫痫发作的症状。医生依据患者新的血药浓度在治疗浓度范围的低端（43.6 $\mu\text{mol/L}$ ），打算进一步升高苯妥英钠的剂量。临床药师查得病人的白蛋白为 2.0 g/L（正常范围 34 ~ 48 g/L），知道她有低蛋白血症，且非常的低，于是推荐检测患者的游离苯妥英浓度。结果是 19.6 $\mu\text{mol/L}$ （游离苯妥英治疗浓度范围是 4 ~ 8 $\mu\text{mol/L}$ ），因此说服医生降低口服苯妥英的剂量到 250 mg/d。其后，患者苯妥英中毒症状消失，也没有癫痫发作的活动。

分析要点：监测游离药物血药浓度！



课后练习

案例讨论：75岁，65kg，男。诊断支气管哮喘，氨茶碱为100mg，q8h。患者测谷浓度为19.30 $\mu\text{g/mL}$ 。临床表现为恶心、呕吐，测峰浓度为29.66 $\mu\text{g/mL}$ ，远远超出了安全范围，查阅病历，患者由于痛风发作同时口服别嘌醇0.1g，tid，于是调整用药方案改氨茶碱为50mg，q8h。三天后复查，峰值16.42 $\mu\text{g/mL}$ ，谷值15.37 $\mu\text{g/mL}$ ，症状控制良好。

问题：为何药师要调整氨茶碱的给药剂量？



謝

謝