

# 我院 6 种治疗药物 1886 例次血药浓度监测结果分析

王 昆, 孙洲亮( 厦门大学附属第一医院药学部 厦门 361003)

**摘要:**目的 通过对我院 2015 年 6 月~2016 年 5 月期间开展 6 种治疗药物监测(TDM)的结果进行回顾性分析,探讨 TDM 在临床上的应用价值,为临床合理用药提供参考依据。方法 应用均相酶放大免疫分析法(EMIT)测定环孢素、他克莫司、丙戊酸、甲氨蝶呤、地高辛、万古霉素 6 种药物的血药浓度,并采用系统回顾性分析对结果进行分析总结。结果 6 种治疗药物共进行 1886 例次监测。其中,丙戊酸血药浓度达到有效治疗窗范围的比例最高 72.71%,环孢素、他克莫司、地高辛、万古霉素血药浓度低于有效浓度所占的比例在 30%~40%左右;血药浓度监测对使用甲氨蝶呤的患者在解救治疗中起到重要作用。结论 治疗药物监测对临床用药剂量调整具有重要的指导意义。应根据血药浓度监测及时调整给药方案,制定合理的个体化治疗方案,最大限度保证患者用药安全、有效、经济。

**关键词:** 治疗药物监测;血药浓度;均相酶放大免疫分析

中图分类号:R969.4 文献标识码:B 文章编号:1006-3765(2016)-10-0715-0263-03

治疗药物监测(Therapeutic drug monitoring, TDM)是指在药代动力学原理的指导下,应用灵敏快速的分析技术,测定血液或其他体液中的药物浓度,研究药物浓度与疗效及毒性间的关系,进而设计或调整给药方案<sup>[1]</sup>。随着药物个体化治疗的深入,按经验用药的传统治疗观念正逐步发生改变,TDM 得到迅速的发展。目前已知公认的许多药物的治疗效果及不良反应与药物血药浓度的相关程度明显大于给药剂量<sup>[2]</sup>。通过测定患者体内药物浓度来调整给药方案,能够有效地减少了用药盲目性,从而减少药源性疾病及药物不良反应的发生。本文对我院 2015 年 6 月~2016 年 5 月期间应用均相酶放大免疫分析法(Enzyme multiplied immunoassay technique, EMIT)测定环孢素、他克莫司、丙戊酸、甲氨蝶呤、地高辛、万古霉素等 6 种药物的血药浓度的结果进行统计分析,为临床合理用药提供参考。

## 1 材料与方法

**1.1 一般资料** 搜集我院 2015 年 6 月~2016 年 5 月期间接受 TDM 的门诊及住院患者共有 1886 例,其中,门诊患者 978 例/次,住院患者 908 例/次;男性 1206 例/次,女性 680 例/次,男女比值为 1.7735;患者年龄跨度为出生 2h 到 98 岁,年龄小于 18 岁的患者 1011 例/次,成年患者 760 例/次,年龄大

于 65 岁的患者 115 例/次。

**1.2 血样采集与处理** 根据不同药物临床监测需求,在用药前后的适当时机采取静脉血 1~2mL 于乙二胺四醋酸抗凝管中,经前处理后,分别采用相应的 Emit@ 检测试剂盒,通过西门子 Syva Viva-E 临床化学分析仪进行自动检测并报告结果。

**1.3 判断标准** 根据《中华人民共和国药典临床用药须知》以及相关文献<sup>[3]</sup>和我院的参考标准,判定各类药物有效血液浓度如下表“有效血药浓度参考值”及“参考值”所示,其中,“正常”代表血药浓度达有效治疗浓度,“低”和“高”分别表示血药浓度低于或者高于有效治疗浓度。

## 2 结果

**2.1 总体监测状况** 我院 2015 年 6 月~2016 年 5 月期间对进行 6 种药物治疗的 636 位患者进行治疗药物监测 1886 例次,各种药物具体测定例数、测定次数以及测定频率分布情况(见表 1)。从监测品种看,测定次数最多的为丙戊酸(34.78%),地高辛最少,不到 5%。其中,地高辛(78.79%)单次监测比例最高,甲氨蝶呤(15.79%)最低。地高辛测定次数达 3 次以上的患者极少,而环孢素监测次数超过 3 次的患者占 44.09%。

表 1 6 种药物血药浓度监测频次分布表

药品名称	测定患者人数	测定次数		测定频率							
		次	%	1 次		2 次		3 次		3 次以上	
				人数	%	人数	%	人数	%	人数	%
环孢素	93	590	31.28	32	34.41	17	18.28	3	3.22	41	44.09
他克莫司	81	228	12.09	33	40.74	17	20.99	10	12.35	21	25.92
丙戊酸	308	656	34.78	121	39.29	77	25.00	67	21.75	43	13.96
甲氨蝶呤	57	204	10.82	9	15.79	16	28.07	14	24.56	18	31.58
地高辛	66	90	4.77	52	78.79	10	15.15	2	3.03	2	3.03
万古霉素	71	118	6.26	31	43.66	36	50.70	1	1.41	3	4.23

## 2.2 各种治疗药物监测结果

**2.2.1 稳态血药浓度分布:** 临床上进行 TDM 的目的通常是

为了监测稳态血药浓度。其中环孢素、他克莫司、丙戊酸、地高辛、万古霉素 5 种药物的稳态血药浓度分布(见表 2)。在所监测的 5 种药物中,从年龄分布上看,使用丙戊酸和万古霉素的患者绝大部分属未成年患者,采用环孢素和他克莫司治疗的患者主要为成年人,而应用地高辛的患者平均年龄则高

作者简介:王 昆(1983.7-),博士,职称:主管药师。E-mail:ribi-wang@163.com

达62岁。从5种药物的监测总体结果看,达有效血药浓度占62.25%;未达有效血药浓度占28.89%;超出有效血药浓度占8.86%。其中,丙戊酸达到有效血药浓度范围的比例最

高,达72.71%。地高辛在超出有效血药浓度范围的比重最大,达18.89%,其次为万古霉素(13.56%),他克莫司(0.88%)所占最小。

表2 5种药物的血药浓度监测结果及分布

药品名称	监测例次	平均年龄	有效血药浓度参考值	监测结果分布情况					
				低		正常		高	
				例	%	例	%	例	%
环孢素	590	36.06 ± 15.24	100 ~ 300 ng · mL <sup>-1</sup>	189	32.03	347	58.82	54	9.15
他克莫司	228	28.44 ± 18.07	5 ~ 20 ng · mL <sup>-1</sup>	97	42.54	129	56.58	2	0.88
丙戊酸	656	8.36 ± 10.73	50 ~ 100 μg · mL <sup>-1</sup>	119	18.14	477	72.71	60	9.15
地高辛	90	62.43 ± 29.68	0.8 ~ 2.0 μg · mL <sup>-1</sup> 谷: 10 ~ 20 μg · mL <sup>-1</sup>	35	38.89	38	42.22	17	18.89
万古霉素	118	2.78 ± 7.34	(儿童谷: 5 ~ 10 μg · mL <sup>-1</sup> ) 峰: 25 ~ 40 μg · mL <sup>-1</sup>	46	38.98	56	47.46	16	13.56

2.2.2 为避免严重毒副作用,甲氨蝶呤作为抗代谢药物,用大剂量进行化疗,可有效提高疗效。然而,大剂量甲氨蝶呤同时会使患者出现严重甚至致命的毒性反应。因此,专家推荐在大剂量甲氨蝶呤治疗的同时,需根据血药浓度以及相关临床毒性表现采取相应的解救措施。我院使用甲氨蝶呤的患者相关血药浓度监测统计结果如表3所示。24h血药浓度分布

以0.1 ~ 1 μmol · L<sup>-1</sup>居多,占42.86%;其次为分布在1 ~ 10 μmol · L<sup>-1</sup>之间,占38.09%。48h血药浓度分布中0.1 ~ 1 μmol · L<sup>-1</sup>的例数最多,占86.02%;72h及以上的血药浓度则较多集中于<0.1 μmol · L<sup>-1</sup>,占47.83%,其次集中在0.1 ~ 1 μmol · L<sup>-1</sup>,占30.43%。

表3 甲氨蝶呤的血药浓度监测结果及分布

时间/h	n	参考值 (μmol · L <sup>-1</sup> )	监测结果/(μmol · L <sup>-1</sup> )							
			>10		1 ~ 10		0.1 ~ 1		<0.1	
			例	%	例	%	例	%	例	%
24h	42	<10	8	19.05	16	38.09	18	42.86	0	0
48h	93	<1	2	2.15	8	8.60	80	86.02	3	3.23
72h及以上	69	<0.1	0	0	15	21.74	21	30.43	33	47.83

### 3 讨论

我院自开展TDM工作以来,监测标本数量逐年递增,由此说明临床医生对TDM的重视程度正不断提高。目前,该项工作已成为我院常规检测项目,并在临床个体化用药指导过程中起到了重要的作用。从抽样结果的年龄分布看,未成年患者监测例数远超出其他年龄层患者,这是由于我院儿科为国家重点专科,因而未成年患者就诊量较高,且因未成年患者的病理生理学特点,对其进行相关治疗药物的血药浓度监测尤为重要。

由表1可知,抗癫痫药丙戊酸在6种品种中所占比例最高,这是因为癫痫初发年龄常见于20岁以前,而我院监测该药的患者主要分布在小于18岁年龄层。6种药物中,监测品种比例靠后的为地高辛和万古霉素。我院地高辛使用者主要为老年患者,而老年患者在此次分析数据的比重较低。万古霉素监测例次较少的原因可能是因其属于特殊级抗菌药物,临床应用管理较严,使用量较低。另有研究表明,对于肌酐清除率正常的患者进行万古霉素血药浓度监测并非必要<sup>[4]</sup>。此外,从表1中可以看出,我院环孢素血药浓度的测定次数及频率也相对靠前。这是由于环孢素疗效可靠、无骨髓抑制且与同类药品相比价格较低,在临床应用中具有一定的优势,在我院主要用于骨髓移植术后以及治疗自身免疫性疾病。且治

疗剂量下,环孢素在药动学、生物利用度、血药浓度等方面具有很大个体差异<sup>[5]</sup>。因此,实现长期监测,确保血药浓度处于稳定的最适范围,对于移植术后疗效以及患者存活率极其重要。

5种监测品种的“正常”血药浓度构成比均高于“低”和“高”血药浓度构成比,由此可见,临床已意识到TDM在这些药物应用过程中的重要性,并能够充分利用监测结果,与临床药师密切配合,结合患者实际情况,对给药方案进行合理调整。目前,我院药物监测例数位于前三的品种分别是丙戊酸、环孢素和他克莫司。其中,丙戊酸监测对象主要为儿童,因其处于生长发育的特殊阶段,给药剂量与稳态血药浓度二者间存在明显的个体差异。另外,在儿童转变为成人的过程中,身高体重增长迅速,因而需对血液浓度进行监测以便及时调整给药剂量。加之,癫痫具有治疗周期长、顽固反复等特点,需长期服药,对儿童的神经发育会产生一定的影响,所以拟订治疗方案需更加慎重<sup>[6]</sup>。从监测结果看,大部分使用丙戊酸的患者能够较好的控制稳态浓度在有效治疗窗内,但仍存在超出范围的情况,究其原因,除了患者病情复杂和个体差异大,还有可能是儿童患者用药依从性相对较差,从而导致检测结果的差异。在接受环孢素和他克莫司治疗的患者中,未落在有效血药浓度范围内的标本分占41.18%和43.42%。由于

这两种药的治疗窗相对较窄,药动学个体差异大,且二者均通过肝脏细胞色素 P450 酶系进行代谢,相关基因的多态性会直接影响药物的吸收代谢,药物间的相互作用也是影响因素之一。有些患者未能遵从医嘱,服药时间随意性大,同时也存在顾虑担忧药物不良反应而自行增减剂量的情况。此外,患者本身病情存在差异,治疗目的不同,所采用的剂量也不尽相同。所以,为了能够科学准确地作出解释,在关注药物血液浓度的同时,还应了解患者病情、用药过程以及合并用药情况等信息。我院的万古霉素监测标本主要来源于婴幼儿患者,其中,血药浓度低于有效治疗水平所占比例略高,这主要与婴幼儿正处于生长发育期,代谢旺盛,给药剂量不足,排泄较快等因素有关。我院地高辛使用者主要为老年患者,血药浓度低于有效范围所占的比例略高,这可能是由于老年人机体代偿能力衰退,肝肾功能降低使得药物在体内半衰期延长。此外,老年人血浆白蛋白含量减少,游离型药物增加。老年人的血浆电解质易发生紊乱导致对药物耐受性降低<sup>(7)</sup>。建议老年患者将血药浓度调控在正常值范围的中下限,减小峰谷浓度波动,有助于提高疗效<sup>(8)</sup>。

大剂量的甲氨蝶呤对多种恶性肿瘤疗效显著,但也会抑制正常细胞的合成。因此,临床必须依靠 TDM 对达到中毒水平的患者及时采取有效的解救治疗<sup>(9)</sup>。结果表明,24h 后浓度大于中毒血药浓度  $10\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  比例达 19.05%,用药 48h 后和用药后 72h 及以上分别有 10.75% 和 52.17% 的结果高于中毒血药浓度,个体差异明显。其中一例患者未及时进行甲氨蝶呤血药浓度监测,在出现严重中毒症状后,通过持续血药浓度监测为临床抢救提供依据,最终成功解救。由此可见,大剂量使用甲氨蝶呤后,应在早期进行血药浓度监测,及时实施救援,减少毒性反应。因此,TDM 技术有助于临床指导甲氨蝶呤个体化治疗,对于提高药物疗效、降低不良反应起到极其重要的作用。

当然,除了上述所提到的影响因素外,采血时间、标本保存以及监测条件等都有可能影响到最终的血药浓度检测结

果。因此,要向临床及患者普及、强调血药浓度监测的知识及相关注意事项,可以避免因影响因素的改变而使血药浓度产生波动。

#### 4 结论

综上所述,虽然 TDM 结果未必能够完全反应临床效果,但是借助该项技术,对相关药物定期进行监测,结合患者病情、依从性、个体差异以及合并用药等多方面考虑,可为临床调整给药剂量,制定个体化治疗方案提供可靠的实验室依据,有助于提高临床治疗成功率,降低不良反应。因此临床药师应与医生沟通,加强患者用药教育,最大限度实现为患者安全、有效、经济、合理的药学服务目标。

#### 参考文献

- (1) 印晓星. 治疗药物监测 (M). 北京: 人民军医出版社, 第一版, 2015, 45.
- (2) 连秋燕, 史道华, 宋洪涛. 治疗药物监测的现状与应用进展 (J). 医药导报, 2009, 28(2): 222-224.
- (3) 中华医学会儿科学分会临床药理组. 儿童治疗性药物监测专家共识 (J). 中华儿科杂志, 2015, 53(9): 650-659.
- (4) Lee P, Dipersio D, Jerome RN et al. Approaching and analyzing a large literature on vancomycin monitoring and pharmacokinetics (J). J Med Libr Assoc, 2007, 4(95): 374-380.
- (5) 邹晓华, 俞聪聪, 谷娜. 环孢素药浓度监测及其临床意义 (J). 中国医院用药评价与分析, 2011, 11(7): 624-626.
- (6) 欧阳华, 王政, 王美芳. 我院 4 种抗癫痫药物血药浓度监测结果回顾性分析 (J). 中国药房, 2006, 17(23): 1796.
- (7) 邵志高. 治疗药物监测与给药方案设计 (M). 南京: 东南大学出版社, 第一版, 2010, 186.
- (8) 凌树森. 治疗药物监测新理论与新方法 (M). 北京: 中国医药科技出版社, 第一版, 2002, 187.
- (9) 牛晓强, 马军. 大剂量甲氨蝶呤治疗急性淋巴细胞白血病血药浓度监测及毒性反应观察 (J). 中国药物与临床, 2013, 13(4): 17-22.

## • 教学探讨 •

### 微格教学在医药类研究生教学能力培养中的作用探讨

张宏亮, 黄振光\* (广西医科大学第一附属医院药学部 南宁 530021)

**摘要:** 目的 探讨微格教学法在医药类研究生教学能力培养中的效果。方法 药学专业研究生 32 名, 随机分为实验组和对照组, 每组 16 名。实验组采用微格教学法, 对照组采用传统教学法; 课程结束后评价两组学生的教学效果。结果 与对照组相比, 实验组学生的教学技能、课堂满意度方面有明显提高 ( $P < 0.05$ )。结论 微格教学法作为以实践为导向的教学方法, 能够提高研究生的教学技能, 有效调动学习的主动性和积极性, 适合在医药类研究生教育中应用。

**关键词:** 微格教学; 教学能力; 医药研究生

中图分类号: G642.4 文献标识码: B 文章编号: 1006-3765(2016)-10-0408-0265-03

作者简介: 张宏亮, 男 (1984.4-), 职称: 主管药师。从事临床药学工作。联系电话: 13737143253

通讯作者: 黄振光。职称: 副主任药师