

治疗药物监测工作规范专家共识(2019版)

中国药理学治疗药物监测研究专业委员会

中图分类号 R97 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2019)08-0897-03

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2019.08.001



摘要 为了指导和规范医疗机构和医疗咨询机构开展治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)工作,中国药理学治疗药物监测研究专业委员会制定了《治疗药物监测工作规范专家共识》。该共识明确了TDM的概念、理论基础及研究方法,统一规范了对TDM学科涵义及工作范围的认识;规定了实施TDM的分析检测、临床干预及质量控制的技术环节,以保障检测结果的准确性和用药干预的合理性;阐明了TDM实施的法理依据和纳入药事管理的必要性,为TDM工作的合法开展和质量考核提供基础。该共识对推动TDM工作在医疗机构内科学、合理、合法开展有重要的规范和指导意义。

关键词 治疗药物监测; 医疗机构; 医院药学; 专家共识

The Expert Consensus on the Standards of Therapeutic Drug Monitoring(2019 Edition)

Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society

ABSTRACT In order to guide and standardize the routine workflow of Therapeutic Drug Monitoring(TDM) in medical institutions and medical consultation institutions, the Professional Committee of Therapeutic Drug Monitoring Division, Chinese Pharmacological Society has formulated "The Expert Consensus on the Standards of Therapeutic Drug Monitoring". This consensus clarified the concept, theoretical basis and research methods of TDM, and standardized the meaning and scope of TDM subject, and regulated the technical workflow of the analysis, detection, clinical intervention and quality control during the implementation of TDM, aiming to ensure the accuracy of test results and the rationality of clinical interventions. It also clarified the legal basis for the implementation of TDM. According to the necessity of incorporating drug administration, it provides a basis for the legal development and quality assessment of TDM. This consensus has important normative and guiding significance for promoting the development of TDM in medical institutions in internal medicine, reasonably and legally.

KEYWORDS Therapeutic drug monitoring; Medical institutions; Hospital pharmacy; Expert consensus

为指导和规范医疗机构和医疗咨询机构开展治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)工作,以保证TDM的科学性、伦理性、合法性,使患者最大程度获益,从专业技术角度组织全国范围的TDM、药事管理、循证药学以及医学专家,就相关问题加以学术讨论,历经5年余就TDM工作规范达成共识。

1 TDM 概念

(1) TDM 是一门研究个体化药物治疗机制、技术、方法和临床标准,并将研究结果转化应用于临床治疗以达到最大化合理用药的药学临床学科。通过测定患者体内的药物暴露、药理标志物或药效指标,利用定量药理模型,以药物治疗窗为基准,制订适合患者的个体化给药方案。其核心是个体化药物治疗。

(2) TDM 工作内容包括药物(及其代谢物、药理标志物)分析、定量计算、临床干预三部分。

(3) TDM 基础主要涉及药理学、药剂学、药物分析学、生物化学与分子生物学、流行病学与卫生统计学等多门二级学科。

(4) 患者存在个体差异、药物治疗窗窄、药物毒性反应难以判断、药物暴露受多种因素影响是开展TDM的主要临床指征。

(5) TDM 的临床意义在于能够优化药物治疗方案,提高药物疗效、降低毒副作用,同时通过合理用药最大化应该能节

省药物治疗费用。

2 TDM 理论及方法

(1) 药物治疗的基本要素是基于患者及其疾病的药品选择和药品定量,因此,患者、药物、效果的关系问题是TDM研究的主要目标。

(2) 药物代谢动力学(简称药动学)是研究药物在机体内吸收、分布、代谢、排泄处置过程的学科,是药理学的主要内容,药时曲线是其主要表现标志。

(3) 药物效应动力学(简称药效学)是研究药物随暴露量变化在机体内产生药理效应定量变化的学科,是药理学的主要内容,量效曲线是其主要表现指征。

(4) 定量药理学是基于生理学、药理学和治疗学,研究药物和疗效之间数学关系的药理学分支学科,常以建立模型来描述和量化药物在体内的处置和产生药效的过程。

(5) 循证药学是指运用循证医学的理念和方法解决药学各领域实践和研究中的问题,是流行病学的主要内容和药学边缘学科,TDM将其用于方法、标准和效益评价等,并获得最佳证据。

(6) 药物分析学是研究药物化合物定性、定量测定方法及

其应用技术和质量标准的药理学学科,为 TDM 分析体内药物(包括代谢物)及药理效应标志物暴露提供理论和方法。

(7) 分子生物学是研究核酸和蛋白质等生物大分子结构及其在遗传信息传递和细胞信号转导中作用的学科,是 TDM 考虑遗传因素影响的重要理论和方法工具。

(8) 其他学科,如生物信息学、药物经济学、药物治疗学、中药学等都对 TDM 具有基础支撑作用。

3 TDM 技术

(1) 药物暴露是 TDM 基础指标,是优化药物治疗方案的物质基础。血药浓度、生物标志物、药物基因等,在明确定量药理学关系的基础上,才能作为个体化用药参考指标。

(2) 测定生物样本中药物浓度(血药浓度、尿药浓度、其他组织液或匀浆药物浓度)的分析技术主要有光谱分析、色谱分析、液相色谱-质谱联用技术、免疫学检测技术等分析方法,从药物专属性上推荐采用液相色谱-质谱联用技术和高效液相色谱技术。

(3) 测定药物功能蛋白质(酶)推荐使用免疫学技术、凝胶色谱技术和液相色谱-质谱联用技术等分析技术。

(4) 检测药物相关基因推荐使用荧光定量聚合酶链式反应、荧光原位杂交、基因芯片、基因测序技术以及飞行时间质谱技术。

(5) TDM 新的分析技术和方法在临床应用要通过专业组织和机构专家的可行性评估,提倡建立技术、风险评价等级指标。

(6) 从事 TDM 的实验室需符合临床实验室建设规范要求,具有临床实验室生物安全防护设施、设备和防护用品。

4 TDM 临床干预

(1) TDM 临床干预的基本条件包含:合格的技术,专业的药师,符合监测指征的患者,合理的药物治疗优化方案。

(2) 制定医院特色、具体的 TDM 指征,要符合安全、有效、经济的临床药物治疗原则,符合药物个体化治疗为核心的 TDM 目标。

(3) 开展临床干预应建立由医学、药学、护理、信息等多学科共同参与的临床路径。

(4) 样本测定应建立 TDM 实验室及技术员相关的系列标准操作规程(standard operation procedure, SOP),SOP 应符合行业相关标准。

(5) 定量计算应建立测定数据收集、分析和管理的 SOP。

(6) 建立 TDM 药师报告和临床干预的 SOP,建立临床药师应用 TDM 进行药学服务的临床路径。

(7) TDM 工作指导文件(如 SOP、临床路径、指南等),应由 TDM 专业部门和药学技术人员制定,通过医、药、护、管专家评价,报药事管理与药物治疗学委员会批准后方可执行。

5 TDM 质量控制

(1) TDM 方法应涵盖药物体内分析技术、质量控制标准、临床干预方案三部分。

(2) 药物体内分析技术应包括专属性(特异性)、灵敏度、准确度、重现性和稳定性等指标考察。

(3) TDM 质量控制标准至少应含有:分析测定方法的室内、室间质控指标,专业人员上岗资格认定,TDM 相关 SOP 和临床路径。

(4) TDM 实验室应设有专门质量控制负责人和/或质控员,参加 TDM 专业组织或政府授权相关质量管理机构的质评

活动,并达到要求。

(5) 开展 TDM 应制定相关技术指导文件、质量控制方案和临床干预指南(或临床路径)。

(6) 质量控制文件应由岗位技术人员起草,TDM 负责人审核批准,药事管理与药物治疗学委员会通过,方可在 TDM 工作开展中实施。

6 TDM 方法评价

(1) TDM 方法评价方式为组织专家鉴定、医学伦理委员会审核,其目的是保证方法的科学、有效,符合伦理道德要求。

(2) TDM 方法从治疗作用、学科发展、成本控制方面考虑,要有临床必要性。

(3) TDM 方法从技术操作、医/药/护/患依从、经济成本承受诸方面考虑,要有可行性。

(4) TDM 涉及临床医师、护士和临床药师的工作,应考虑他/她们对方法的意见和评价。

(5) TDM 方法应随着学科发展和工作实践验证,通过规范的程序持续完善或修订。

7 TDM 开展的法理依据

(1) 国家法律及药政法规是指导 TDM 工作的上位法理依据,应在其许可范围内制定适应的 TDM 规章制度。

(2) 经国家及地方政府部门和行政机构依法批准的药品、试剂及仪器设备等产品说明书,是开展 TDM 的依据之一。

(3) 我国教育部门组织编制的统一专业教材或认可的教学工具书,可作为开展 TDM 的依据。

(4) 国家一级学术或行业团体、全国二级专业学术组织依照国家法规制定并发布的团体标准,可以作为开展 TDM 的依据和遵循标准。

(5) 国际卫生组织、发达国家卫生/药品监督管理部门发布的政策法规及指导性文件,及其批准的相关产品说明书,可以作为国内依据空白的补充用于指导必要的 TDM 工作开展。

(6) 国内外专业学术组织和行业团体制定的专业指南、专家共识,可以作为国内依据缺乏时的有益补充,用于 TDM 开展指导。

(7) 学术论文、文献资料及专家组建议,对于缺乏有效治疗办法、患者生命受到已知威胁时,在患者或其监护人充分知情情况下,可以作为 TDM 依据。

8 TDM 药事管理

(1) TDM 作为医疗活动中药物治疗的重要药事内容,必须纳入医疗机构药事管理与医疗质量控制体系中。

(2) TDM 的药事管理基本内容包括:资格认定,项目审批,质量控制。

(3) 开展 TDM 必须按照医院药事管理与药物治疗学委员会规定程序进行申报,申报资料包含 TDM 方法学评价、质量控制方案、临床指南和路径等,批准后方可实施。

(4) 基于个体化数据分析解读的药物治疗个体化方案优化是 TDM 的必要环节,TDM 报告的临床干预效果应作为 TDM 质量持续改进指标纳入药事管理考评。

(5) 开展 TDM 实践中,推荐开展相应的经济学评价,结果上报药事管理与药物治疗学委员会。

(6) 在开展 TDM 实践中,倡导从临床医护、患者和医务管

(下转第 902 页)

- [8] 崔佳韵, 梁建芬. 不同年份新会陈皮挥发油的抗氧化活性评价[J]. 食品科技, 2019, 44(1): 98-102.
- [9] 张小英, 周林, 黄庆华, 等. 茶枝柑皮多糖对 PC12 细胞氧化损伤的保护作用[J]. 食品工业科技, 2013, 34(18): 99-101, 105.
- [10] 莫云燕, 黄庆华, 殷光玲, 等. 新会陈皮多糖的体外抗氧化作用及总糖含量测定[J]. 今日药学, 2009, 19(10): 22-25.
- [11] 罗璇捷, 罗美霞, 杨宜婷, 等. 不同产地广陈皮水提物的祛痰、理气功效比较研究[J]. 湖北中医药大学学报, 2018, 20(5): 48-50.
- [12] 刘素娟, 王智磊, 伍清芳, 等. 不同贮藏年限广陈皮对兔离体肠肌运动的影响及祛痰作用研究[J]. 中药与临床, 2017, 8(6): 50-53.
- [13] 傅曼琴, 肖更生, 吴继军, 等. 广陈皮促消化功能物质基础的研究[J]. 中国食品学报, 2018, 18(1): 56-64.
- [14] 王宏. 广陈皮植物化学物生物活性及橙皮素抑制乳腺癌细胞活性机理研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2017.
- [15] 高蓓. 广陈皮黄酮类化合物和挥发油成分及其活性研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2011.
- [16] 陈文铭, 葛文俊, 余蓉卿. 广陈皮[J]. 中药通报, 1958, 4(12): 418-419.
- [17] 清·姚澜. 本草分经[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2001: 76.
- [18] 清·凌奂著. 本草害利[M]. 北京: 中医古籍出版社, 1982: 61-62.
- [19] 魏裕涛, 魏佳娜, 庞玉思, 等. 浅谈道地广陈皮与普通陈皮之差别[J]. 中国民间疗法, 2013, 21(9): 52-53.
- [20] 李景新, 邱国海, 唐荣德, 等. 20 年新会陈皮治疗功能性消化不良的临床研究[J]. 新中医, 2011, 43(4): 7-10.
- [21] 邱国海, 李景新, 唐荣德, 等. 10 年新会陈皮治疗功能性消化不良临床研究[J]. 新中医, 2010, 42(4): 21-23.
- [22] 邱国海, 李景新, 唐荣德, 等. 5 年新会陈皮治疗功能性消化不良的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(2): 346-348.
- [23] 李景新, 唐荣德. 新会陈皮临床应用与研究[C]//第三届中国·新会陈皮产业发展论坛论文集, 2011: 145-150.
- [24] 胡晓峰. 石英参芪汤治疗支气管哮喘 62 例[J]. 实用中医内科杂志, 2004, 18(5): 438.
- [25] 何昌生, 王明福, 贾晨光, 等. 加味参苏饮治疗感冒后咳嗽风寒夹湿型 60 例临床观察[J]. 中国医药导报, 2014, 11(5): 102-104.
- [26] 房淑英. 中药治疗小儿腹泻 117 例[J]. 山东医药, 1999, 39(11): 14.
- [27] 徐玮华, 徐金兰. 辨证治疗小儿厌食症 245 例临床分析[J]. 江西中医药, 1994, 25(1): 30.
- [28] 蔡江, 伍利芬. 痛泻药方治疗小儿胃脘痛[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(44): 91.
- [29] 吴德强. 陈草汤治疗急性乳腺炎 13 例介绍[J]. 广东医学: 祖国医学版, 1965, 1(6): 18.
- [30] 侯萍. 益气通闭汤治疗产后尿潴留 29 例[J]. 内蒙古中医药, 1997, 15(S1): 7.
- [31] 赖昌林. 中药广陈皮与新会皮历史考论[D]. 广州: 华南农业大学, 2018.
- [32] 黄庆华. 新会陈皮原料茶枝柑的综合利用开发[C]//第三届中国·新会陈皮产业发展论坛论文集, 2011: 53-55.
- [33] 黄鹤群. 地域文化特征在陈皮普洱茶包装设计中的应用研究[D]. 广州: 广州大学, 2016.

(收稿日期: 2019-06-14)

(上接第 898 页)

理多角度, 开展社会药学评价。

(7) 建议现阶段 TDM 工作应编制年度报告, 作为专业工作持续质量改进的自觉监督。

9 附则

(1) TDM 工作规范为指导药物个体化治疗工作开展的专业管理指南文件, 根据编定时程分专家共识、快速指南和标准指南三个阶段。

(2) 该规范制定起始于 2014 年 5 月, 经历数场学术研讨、内容修订, 2019 年 4—5 月采用德尔菲法进行了两轮专家咨询, 2019 年 7 月修订完成, 拟定 2019 年 8 月发布。

(3) 文件发布后将由研究小组后续编订《医院治疗药物监测规范制定解读》在指南完成发布前拟对共识每年进行集中修订。

(4) 致谢中日友好医院药学部 TDM 科、北京卫新医药技术发展研究中心 TDM 办公室全体人员; 致谢中国药理学会张永祥理事长、杜冠华副理事长、张永鹤秘书长、穆鑫博士以及药理学办公室全体人员。

文件执笔人:

张相林(中日友好医院)

缪丽燕(苏州大学附属第一医院)

陈文倩(中日友好医院)

共识专家:

赵志刚(首都医科大学附属北京天坛医院)

郭瑞臣(山东大学附属齐鲁医院)

肇丽梅(中国医科大学附属盛京医院)

赵荣生(北京大学第三医院)

张伶俐(四川大学华西第二医院)

刘皋林(上海交通大学附属第一人民医院)

王卓(海军军医大学附属长海医院)

李晓宇(复旦大学附属中山医院)

陈万生(海军军医大学附属长征医院)

丁玉峰(华中科技大学武汉同济医院)

姜玲(中国科学技术大学附属第一医院/安徽省立医院)

张弋(天津市第一中心医院)

张峻(昆明医科大学第一附属医院)

武新安(兰州大学第一医院)

王晓玲(首都医科大学附属北京儿童医院)

李文标(首都医科大学附属北京安定医院)

果伟(首都医科大学附属北京安定医院)

周颖(北京大学第一医院)

宋洪涛(解放军第九〇〇医院)

陆进(中日友好医院)

顾健(北京大学人民医院)

张志清(河北医科大学附属第二医院)

闫素英(首都医科大学附属宣武医院)

张毕奎(中南大学湘雅二医院)

刘茂柏(福建医科大学附属协和医院)

杨志福(空军军医大学附属西京医院)

柴栋(解放军总医院第一临床中心)

邱峰(重庆医科大学附属第一医院)

蔡本志(哈尔滨医科大学附属第二医院)

董梅(哈尔滨医科大学附属第三医院)

李朋梅(中日友好医院)

(收稿日期: 2019-07-30)