

3.用DNA來診斷，祇能診斷出 current infection

4. sensitivity的問題。

Conclusion，最後一點。

目前長庚醫院在生物科技研究室中，用DNA可以診斷出來的Virus有：

1. HBV

2. CMV (和新生兒的畸型有關)

3. Herpes Virus (type 2)

4. Human papillo Virus (type 16)，
(和Cervix Ca有關)

5. EB Virus (和NPCA有關)

6. Human T-cell lymphotropic Virus
(type 3)

另外可診斷出來還包括有 chlamydia trachomatis (介於細菌和Virus之間) 和 Mycobacterium tuberculosis 在 prenatal genetic evaluation 方面，DNA probe 在應用在 Fetal sex determination，RFLP analysis of thalassemia RFLP analysis of Hemophilia A

一句話

閣下：假如視力有任何問題
或眼鏡有任何毛病!?

請到上上，為您作最完善的
服務。保證一切OK謝謝!

技術至上
品質至上
服務至上

請大家告訴大家
上上隱形眼鏡公司

台中市學士路180號
服務電話：(04)2357168

Therapeutic Drug Monitoring

(T.D.M)

療效監測

演講者 ■ 余秀英 教授

余秀英教授現任教於台大醫學院。



△何謂T.D.M.

定量病人體液中(通常為血漿或血清)之藥品或其他代謝物濃度，再根據藥品動力學及藥品動態學之原則，闡釋所得結果。其目的在對病人個別提供最適當劑量。

TDM主要強調是個別的，要一般資料在書上可找到，但對個別的病人往往造成不適當的情況。我們可以根據所得的 data 解釋其所代表的意義。

△何時最能表現TDM的功用?

(一)藥品濃度與療效及(或)毒性之相關性良好者，可憑TDM得到最安全有效的藥品治療。

(二)缺少劑量指南時，TDM成為劑量憑據。

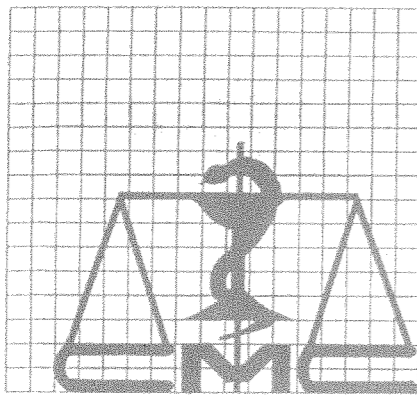
(三)存在或預料會發生治療問題時，TDM有助於解決或預防。

(四)曾有不遵守醫囑服藥或出現過生體使用有問題的病患，TDM可使問題明朗。

若藥效可由臨床檢查測定者，例如降血糖劑的療效，可由檢查血糖得知，則TDM較不能顯出其重要性。

△TDM摻合下列各門：

- Drug metabolism 藥物代謝
- Pharmacokinetics 藥品動力學
- Pharmacodynamics 藥效學
- Pathophysiology 病體生理學



Drug analysis (要測血中濃度) 藥物分析
 Clinical chemistry 臨床化學
 Clinical toxicology 臨床毒物學
 Clinical pharmacokinetics 臨床藥品動力學

以一個藥師的身分不可能專精於每一件事，故需要各方面的專業人才來參與才能達成並做好這件工作。

△臨床上標準劑量，在病人各別間發生動態及血中濃度差異之因素：

- (一)藥品代謝或排泄能力之個別差異(天下沒有兩個完全一樣體質的人)。
- ◎(二)不同廠牌、不同劑型之吸收差異。(各廠牌之藥劑成分和效價或多或少有些不同)
- ◎(三)病況。(病情加重或同時有其他疾病存在時，會影響藥物的代謝、吸收、排除，如有些藥物必須經由肝臟代謝，而此時肝臟病變，就可能減少其代謝速率。)
- ◎(四)年齡、體重、種族或其他差異。
- ◎(五)藥品交互作用(藥品在體內會互相影響或作用，如：併用 Coumarin 於 Furosemide 中會增加 Furosemide 在血漿中的濃度；因 Furosemide 和血液中的蛋白高率結合。當有 Coumarin 存在時，會競爭其和蛋白結合的位置，令 Furosemide 在血

漿中的濃度增高。)
 (六)是否遵照藥師、醫師的囑咐來服藥。

△藥品代謝物與 TDM 之關係：

- (一)代謝物為活性或毒性須考慮。
- (二)主要不活性代謝物。

1. 可能干擾主藥之定量。
2. 可間接測定主要在體之命運。

(三)間接了解代謝酵素之活性。

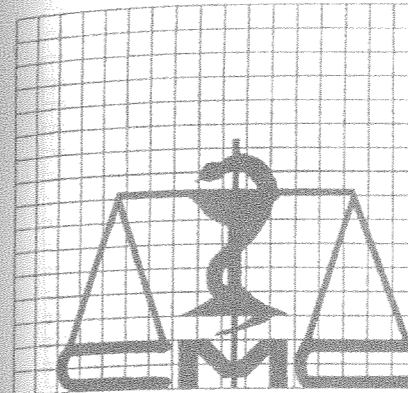
譬如：病人在服藥治療其間，並沒有達到預期的血中濃度，其原因可能是：

- (一)病人未照醫師指示服藥。
- (二)病人之代謝或排泄機能特別旺盛，使血中濃度降低。
- ◎(三)吸收不好(口服投藥時)。

因此，由測藥品代謝物濃度可了解該病人屬於上述何種情況。若藥品代謝物濃度亦很低，則屬於第一種情況，要督促病人遵醫囑服藥；若藥品代謝物濃度相當高，則屬第二種情況，要增加劑量。

此外，由代謝物可了解代謝途徑，是經由氧化代謝呢？還是他種代謝形式？

並非每種藥都要做 TDM，對於安全性高的藥品不必做。因為 TDM 增病人經濟(檢查費)、時間(等待結果)、身體(抽血)之負擔，也增加醫院人員、場地、設備之負擔，故必須衡量



TDM 的醫療效益。

△選擇 TDM 藥品的原則：

- (一) Therapeutic index 狹窄的藥品。
- (二)達到中毒濃度時立刻有嚴重副作用之藥品。(要注意使藥品血中濃度保持在中毒濃度之下)
- (三)藥理效應不易判斷之藥品。
- (四)特殊情況下使用藥品。(例如：嬰兒、不尋常藥品反應，不遵囑之病人。)

△何種藥品在何種情況下需要 TDM？

- (一) Tricyclic antidepressants
 服用 nortriptyline 之病人有下列情況時要測血中濃度：心臟病、老人服大劑量，小劑量出現明顯副作用，標準劑量出現不適當效應，欲儘快達到治療效果。
- (二) Antiepileptic drugs.
 TDM 可增加治療效果及減少合藥療法，已被公認。包括 Phenytoin, carbamazepine, ethosuximide, Phenobarbital(治療疾病的原則，用藥越少越好。因為每種藥都有其副作用，最好儘量減少我們身體的負擔。因此用藥之種類愈少愈好。)
 Valproate 之血清濃度與效力之相關性不好，由於 Valproate 之血漿蛋白結合變動較大，游

離濃度與藥理效力之相關性預料較好。

Phenytoin 之血漿蛋白結合率亦很高，此二藥對尿毒病人及有蛋白結合置換藥品存在時，測游離濃度比測總濃度可能較有用。

(三) Digoxin

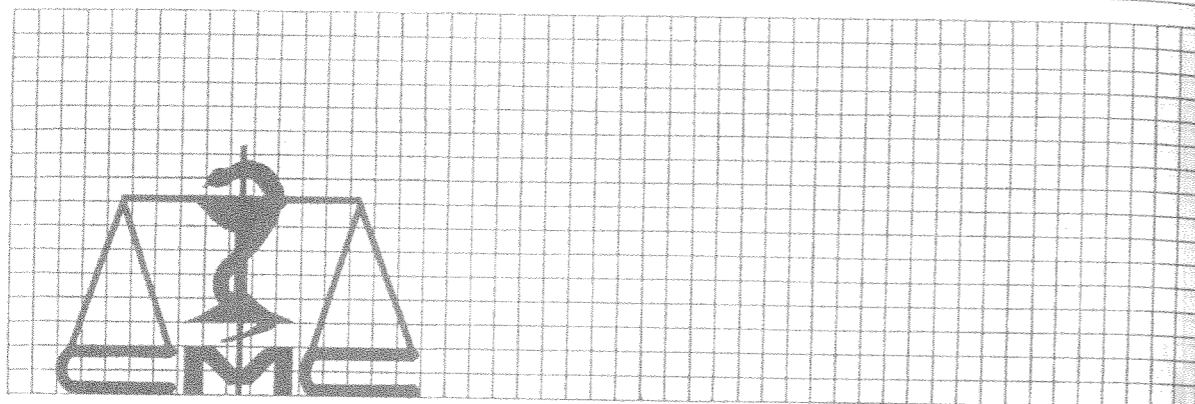
TDM 對確定 Digoxin 中毒很有用。Digoxin 之治療濃度範圍狹——達毒性濃度立刻出現毒性反應(中毒發現時即已太遲) TDM 可預防中毒及未達治療濃度，若只憑臨床反應，無法及早發現，又血中濃度與治療效果，病人個別間亦有差異。

(四) Theophylline (此藥改善呼吸、治療氣喘、使氣管擴張)本藥的安全範圍小(Therapeutic index 狹)，副作用嚴重，個體間代謝速率差異大。(此藥用於每一個人，可能血中濃度皆不一樣)故 TDM 很有用。又，慢性病人的中毒徵狀與疾病本身症狀極易混淆時，TDM 特別有用，小兒科病人尤其要 TDM (因小孩的代謝能力較差，而生命較為脆弱。)

(五) Aminoglycoside antibiotics
 本類對 kidney 及聽覺有嚴重毒性，造成永久性聽覺傷害。

血中濃度與療效毒性之關係密切，故 TDM 對病人個別治療很有價值。

須 TDM 之情況如下：



1. 嚴重感染 (因劑量高, 故易中毒。)
2. 尿路機能忽然變化 (可能藥的毒性顯現出來了, 或代謝速率變小, 血中濃度增高, 更易出現毒性。)
3. 有 furosemide 等加重毒性之藥品存在 furosemide 會加重。aminoglycoside antibiotics (如 gentamicin) 對聽神經之毒性。
4. 治療超過七天。(一定要測血中濃度)
5. 劑量與血中濃度之相關性很大——如肥胖症。(因肥胖症, 其體內肌肉, 脂肪和常人不一樣, 相對的藥物在體內的分佈也不一樣, 我們就不能用一般的測血中濃度與劑量關係來應用之, 故必須小心測量。)
6. Anticancer drug
本類之安全濃度範圍小, 且口服後藥品動態之個別差異大。TDM 對其劑量調整及治療過程很有用, 在 high dose methotrexate (or vincristin) —— leucovorin rescue treatment 過程中 methotrexate or vincristin 之 TDM 很重要。
7. 抗心律不整之 drug: 正在研究中。

△ TDM 與治療計畫:

(一定要長期治療的病人才可能做如此的試驗

。若效果不好或反應不佳, 則必須重新設計給藥。)

診斷 (醫師)



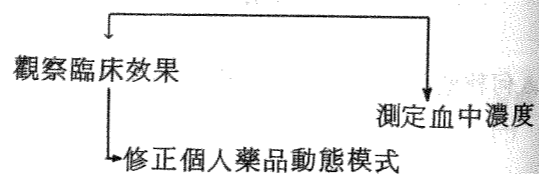
選藥



根據病人臨床資料預測及個人藥品動態模式



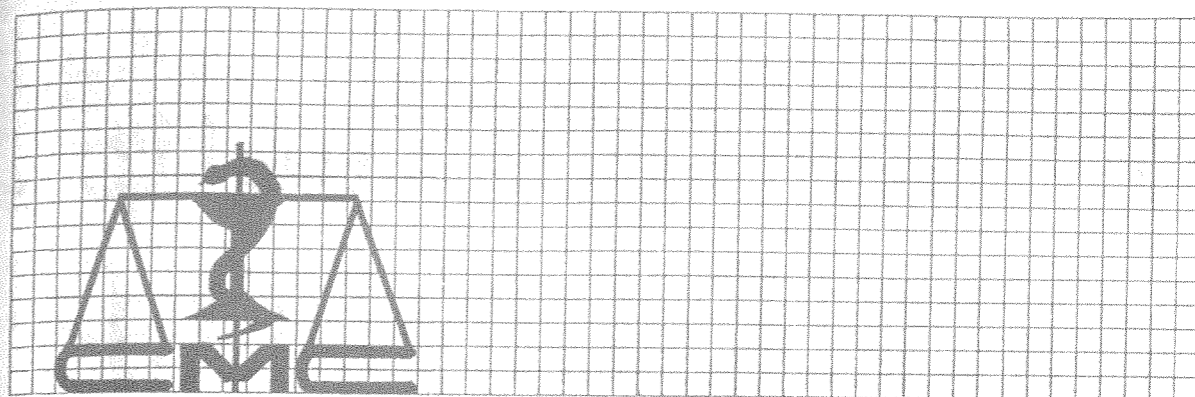
設計欲達到目的血中濃度之劑量時刻表並計算劑量



△ TDM 結果與臨床意義發生偏差之因素:

- (一) 藥品濃度定量不精確 (這責任由藥師負責)。
- (二) 所根據之資料不正確, 例如劑量時刻表, 最後服藥時間、採血時間 (這樣會造成很大的變化, 最好的抽血時間為早餐服藥前, 因為此時血中濃度最低)。
- (三) 不了解藥品與血漿蛋白結合之變化。
- (四) 不了解活性代謝物。
- (五) 藥品動態條件設計錯誤。

Plasma protein binding and TDM

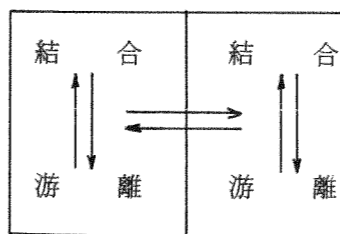


— 血漿蛋白結合與 TDM —

△ Plasma protein 有 60 種以上, 其中 Albumin 最多, 佔 50 ~ 65%。在 plasma 中之濃度為 3.4 ~ 4.5 g/dl (故其與藥結合的比例最大, 影響也最大。但並非所有藥皆會和 plasma protein 結合)。

△ 只有未結合藥品 (游離藥品) 會移行透過血管壁至組織。

血 漿 組 織



(如同化學反應一樣有可逆的現象)

△ 何種藥品在何種情況需測游離濃度?

- (一) 蛋白結合率高且懷疑其發生變動之情況。
 - (二) 蛋白結合率高且變動較大之產品。
- 為什麼不每種藥都測量它們的游離限度呢?

可能理由有為:

- (一) 游離濃度非常低, 要測很難。
- (二) 爲了要測游離限度, 會延長測定時間。

△ 影響藥品——血漿蛋白結合之因素:

結合率降低的原因:

- (一) 酒精造成肝硬化。
 - (二) 腎臟炎時。
 - (三) 多藥服用時對蛋白結合之爭競。
 - (四) 食物的影響, 如游離脂肪酸。
 - (五) 尿毒症: 血中廢物濃度增加, 這些廢物有些會競爭蛋白結合。
 - (六) 血液經透析後。
 - (七) 換腎排泄機能減退。
- 藥品濃度高, 不結合的藥物會增加。