

· 论 著 ·

再生障碍性贫血患者环孢素 A 血药浓度监测的回顾性分析

朱愿超, 梁良, 赵明, 杨莉萍

(北京医院药学部, 药物临床风险与个体化应用评价北京市重点实验室, 北京 100730)

【摘要】 目的: 评价再生障碍性贫血 (aplastic anemia, AA) 患者环孢素 A (Cyclosporine A, CsA) 的血药浓度监测 (therapeutic drug monitoring, TDM) 和临床用药情况。方法: 收集 2004 年 1 月—2015 年 2 月我院 AA 患者 CsA 血药浓度监测资料进行回顾性分析。结果: 52 例患者共监测 CsA 血药浓度 426 例次, 其中达到有效血药浓度 ($150 \sim 250 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) 145 例次 (34.0%)。患者首次监测时, 低浓度结果占 67.3%, 随着监测次数增加, 低浓度所占比例逐渐降低, 而正常浓度和高浓度所占比例逐渐增加。本次分析还显示: CsA 日剂量和 CsA 谷浓度有弱的正相关性; 老年人达到和中青年人一样的血药浓度所需要的 CsA 日剂量少; 合用伊曲康唑、克拉霉素可显著影响 CsA 的浓度。结论: CsA 血药浓度受很多因素的影响, 分析显示: CsA 剂量、年龄、性别、合并用药、TDM 监测次数都可能对血药浓度有影响。除此之外, 服药时间、采血时间、监测时是否已达稳态、食物、剂型、患者生理病理状态等都对其有影响。

【关键词】 环孢素 A; 血药浓度; 再生障碍性贫血; 合并用药

【中图分类号】 R969.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)05-0020-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.05.005

Retrospective analysis of blood concentration monitoring of cyclosporine A in patients with aplastic anemia

ZHU Yuan-chao, LIANG Liang, ZHAO Ming, YANG Li-ping

(Department of Pharmacy, Beijing Hospital; Assessment of Clinical Drugs Risk and Individual Application Key Laboratory, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Objective: To evaluate the therapeutic drug monitoring (TDM) and the clinical drug utilization of cyclosporine A (CsA) in aplastic anemia (AA) patients. **Methods:** TDM data of CsA in AA patients was collected and analyzed from January 2005 to February 2015. **Results:** Of 426 cases (52 subjects), 145 cases (34.0%) were within the therapeutic window. Among all the first-tested TDM concentration, 67.3% of cases were below the therapeutic window. With the increasing number of TDM tests, the proportion of low concentration decreased, while the proportions of normal and high concentration increased. CsA dose and concentration of CsA had a weakly positive correlation. CsA concentration was higher in elderly people than in young people. **Conclusion:** Concentration of CsA was affected by many factors. CsA dosage, age, sex, drug combination, TDM test times are likely to impact on CsA concentration. Various methods should be used to improve compliance rate, such as the use of drug-drug interactions.

【Keywords】 cyclosporine A; drug blood concentration; aplastic anemia; drug combination

再生障碍性贫血 (aplastic anemia, AA) 是由于骨髓造血干细胞质的异常、免疫和造血微环境的异常所造成的骨髓造血功能衰竭的异质性疾病。目前, 造血干细胞移植和免疫抑制治疗同为 AA 的一线疗法^[1]。环孢素 A (cyclosporine A, CsA) 是

临床常用的免疫抑制剂, 在 AA 的治疗中获得较确切的疗效^[2]。CsA 药代动力学及药效学个体差异大、不良反应多、治疗窗窄, 需进行血药浓度监测 (therapeutic drug monitoring, TDM)。但 CsA 的有效血药浓度可被多种因素影响, 波动较大, 监测

[收稿日期] 2015-05-22

[基金项目] 临床药学科国家临床重点专科建设项目 (2014-2018 年)

[作者简介] 朱愿超, 女, 硕士, 药师, 研究方向: 临床药学, E-mail: yczhu-2009@163.com

比较困难。目前关于CsA治疗AA的血药浓度监测情况的研究很少,现对我院AA患者的CsA血药浓度监测情况进行分析。

1 病例与方法

1.1 病例资料

通过检索我院治疗药物监测系统,查阅2004年1月至2015年2月的监测CsA血药浓度的AA患者共52例。查阅门诊、住院病历,了解患者情况。统计患者的年龄、性别、CsA监测次数、CsA日剂量、合并用药情况、CsA浓度监测结果。

1.2 入选病例标准

所有患者均经过血常规、骨髓形态学、骨髓活检等检查确诊,符合AA的诊断标准^[1]。

1.3 治疗方案

所有患者均接受口服CsA治疗AA,联合或不联合其他药物。CsA初始剂量在100~250 mg·d⁻¹范围内,使用期间根据CsA血药浓度调整剂量。

1.4 血药浓度测定方法和判定标准

血样均为下次服药前空腹取血,即都是谷浓度,血样随到随测。对于怀疑中毒者,随时测定。采取荧光偏振免疫法测定全血CsA的谷浓度。

中国再生障碍性贫血诊断治疗专家共识^[3]提出成人CsA的目标血药浓度(谷浓度)为150~250 μg·L⁻¹。本次研究以此为标准,将全血CsA谷浓度150~250 μg·L⁻¹记为正常,大于250 μg·L⁻¹者,记为高浓度;<100 μg·L⁻¹者,记为低浓度。

1.5 统计学方法

应用SPSS 15.0软件进行统计分析,以 $P<0.05$ 表示统计学有显著性差异。

2 结果

2.1 一般结果

共纳入患者52例,其中男性24例,女性28例。年龄12~87岁(3例患者<18岁),平均年龄为(56.6±19.6)岁。男性和女性的年龄分布无显著差异($P>0.05$)。共监测426例次,每个患者平均监测(8.2±8.2)次。CsA的日剂量范围0~400 mg·d⁻¹ bid,平均剂量为(195±79) mg·d⁻¹。每次监测时,患者平均合并使用其他药品(11.2±5.5)种。

2.2 患者TDM测定次数统计

患者测定次数的具体分布情况见表1。其中,23.1%的患者仅监测1次,21.1%的患者监测2~4次,而测定5~16次的患者人数分布则比较平均,可以看出一部分患者治疗初始时放弃在我院继续治疗(如在我院用药,医生会监测其血药浓度),治疗开始时能坚持监测的患者,长期坚持的依从性一般较好。

2.3 血药浓度达标率的分析

426例次血药浓度测定结果在0~800 μg·L⁻¹之间,平均浓度为(177±119) μg·L⁻¹。其中达到有效血药浓度(150~250 μg·L⁻¹) 145例次(34.0%),平均浓度为(194±27) μg·L⁻¹;低于有效血药浓度203例次(47.7%),平均浓度为(92±38) μg·L⁻¹;高于有效血药浓度78例次(18.3%),平均浓度为(365±132) μg·L⁻¹。

为了更好的分析患者治疗监测过程中CsA血药浓度的变化,观察患者首次监测和其后多次监测的结果有没有区别,我们分别比较了第1次~第8次监测的血药浓度,结果见表2。采用单因素方差分析对不同测定次数的浓度进行比较,结果见表3,显示8组血药浓度没有显著差异($P>0.05$),但是可以从数据看出,首次监测时,低浓度结果占绝大部分,随着监测次数增加,低浓度所占比例逐渐降低,而正常浓度和高浓度所占比例逐渐增加。

表1 52例患者进行CsATDM的测定次数分布统计

项目	测定次数/次					
	1	2~4	5~8	9~12	13~16	≥17
人数(n)	12	11	8	7	6	8
构成比(%)	23.1	21.1	15.4	13.5	11.5	15.4

表2 CsA第1次~第8次TDM的血药浓度分布

测定次数	患者数(n)	结果判定		
		低(n, %)	正常(n, %)	高(n, %)
第1次	52	35 (67.3)	11 (21.2)	6 (11.5)
第2次	40	24 (60.0)	9 (22.5)	7 (17.5)
第3次	40	22 (55.0)	12 (30.0)	6 (15.0)
第4次	32	19 (59.4)	12 (37.5)	1 (3.1)
第5次	29	16 (55.2)	10 (34.5)	4 (13.8)
第6次	25	11 (44.0)	8 (32)	6 (24.0)
第7次	22	9 (40.9)	9 (40.9)	4 (18.2)
第8次	21	9 (42.9)	8 (38.1)	4 (19.0)

2.4 CsA 日剂量对血药浓度的影响

对 CsA 的日剂量和血药浓度进行相关性分析, 结果显示两者有显著正相关性 ($P < 0.05$), 相关系数 $r = 0.194$, 相关性较弱。

2.5 性别对血药浓度的影响

按性别将患者分成男女两组, 男性 24 例, 共监测了 236 例次; 女性 28 例, 共监测了 188 例次。用 t 检验比较两组患者的血药浓度、CsA 日剂量, 其浓度、日剂量、浓度 / 日剂量均无明显差别 ($P > 0.05$)。

2.6 年龄对血药浓度的影响

按年龄将患者分为中青年组 (18~65 岁) 和老年组 (≥ 65 岁)。中青年组 25 人, 共监测 179 例次, 老年组 24 人, 共监测 215 例次。用 t 检验比较两组患者的血药浓度、CsA 日剂量。结果如表 4 所示, 两组患者的浓度、CsA 日剂量均有明显差异 ($P < 0.05$)。老年组比中青年组患者的血药浓度高, 且 CsA 日剂量更小。

2.7 合并用药情况及其对血药浓度的影响

笔者统计了每次监测时患者的合并用药情况, 统计药品的品种和使用次数。总共监测 426 例次, 每次监测时合并使用其他用药品 0~39 种, 平均为 (11.2 ± 5.5) 种, 共使用药物种类 294 种。具体药物使用频次见表 5、表 6。

从表 5 可以看出, 合用使用最多的药物类别为止血促凝药物, 平均每例次使用 2.1 种, 即患者平均使用 2.1 种止血促凝药物。表 6 显示使用频次前 10 名药物就有 4 种止血促凝药物, 分别为复方

表 3 CsA 第 1 次 ~ 第 8 次 TDM 的血药浓度统计结果 / $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$

测定次数	均值	最小值	最大值	95%CI
第 1 次	144 ± 117	22	717	112~177
第 2 次	173 ± 132	0	573	131~215
第 3 次	177 ± 157	0	717	127~228
第 4 次	141 ± 65	8	290	117~164
第 5 次	166 ± 145	23	800	111~221
第 6 次	202 ± 149	40	800	141~263
第 7 次	197 ± 142	59	742	134~260
第 8 次	171 ± 120	7	498	116~225

表 4 不同年龄组 CsA 血药浓度和剂量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	中青年组	老年组	P 值
浓度 ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	163 ± 98	188 ± 125	0.03
每日剂量 ($\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$)	211 ± 68	186 ± 85	0.00

表 5 与 CsA 联合应用的药品分类的统计

排名	药品分类	平均使用次数
1	止血促凝药物	2.1
2	保肝药物	1.6
3	维生素及营养药物	1.2
4	促进造血药物	0.8
5	抗微生物药物	0.8
6	抗高血压药物	0.7
7	外用药物	0.5
8	抗胃酸药物	0.5
9	降糖药物	0.4
10	补钙药物	0.3
11	性激素类药物	0.3
12	糖皮质激素类	0.2

注: 平均使用次数 = 药品使用总次数 / 监测总例次。

表 6 与 CsA 联合应用的药品品种的统计

排名	药品名称	用药例次	占总例次的比例 / %
1	复方芦丁片	277	65.0
2	肾上腺色腺片	245	57.5
3	双环醇片	199	46.7
4	维生素 C 片	189	44.4
5	水飞蓟宾葡甲胺片	162	38.0
6	云南白药胶囊	149	35.0
7	重组人促红素注射液	127	29.8
8	醋酸氯己定溶液	126	29.6
9	葡萄糖内酯片	114	26.8
10	注射用卡络磺钠	113	26.5
11	碳酸钙片	108	25.4
12	复合维生素 B 片	97	22.8
13	盐酸雷尼替丁胶囊	84	19.7
14	酚磺乙胺注射液	84	19.7
15	苯磺酸氨氯地平片	69	16.2
16	甲钴胺片	68	16.0
17	醋酸泼尼松片	65	15.3
18	阿卡波糖片	64	15.0
19	利可君片	62	14.6
20	司坦唑醇片	61	14.3

芦丁片、肾上腺色腺片、云南白药胶囊和注射用卡络磺钠。由于 CsA 对肝脏有一定毒性, 且患者合并用药也多通过肝脏代谢, 保肝药的使用频次也非常高。表 6 显示使用频次前 10 名药物有 3 种保肝药物, 分别为双环醇片、水飞蓟宾葡甲胺片和葡萄糖内酯片。AA 患者三系降低, 营养药物及维生素类药品应用也较多。

3例患者合并使用了影响CsA血药浓度的药物:1例合用伊曲康唑后,CsA血药浓度是用前的3.2倍;2例合用了克拉霉素,CsA浓度分别为用前的2.9倍和3.6倍。

对合并用药的品种数和血药浓度进行相关性分析,结果显示两者无显著相关性($P>0.05$)。用 t 检验比较不同性别的合并用药品种数,结果显示有显著差别($P<0.05$):男性监测236例次,平均合并用药(12.6 ± 5.3)种;女性监测188例次,平均合并用药(9.4 ± 5.2)种。

3 讨论

CsA血药浓度个体差异性大,因此必须进行血药浓度监测。CsA浓度早日达标是AA疗效的重要指标,对AA的治疗和预后有重要意义^[4-7]。因此,全面评估影响CsA浓度的原因,对CsA浓度达标有重要意义。

CsA的生物利用度和药动学参数个体差异较大^[3,8]。口服CsA在体内的吸收受小肠壁上皮细胞中P-糖蛋白的影响,代谢则主要通过肝脏中的CYP3A酶系完成。有研究表明肾移植患者生物利用度范围为5%~68%^[9],CYP3A酶系基因型的差异也会显著影响CsA浓度^[9]。因此CsA剂量和浓度的相关性不强,本研究也证实了这一点。此外,CsA血药浓度与血中红细胞数(RBC)、血红蛋白(HGB)均有显著正相关^[7],AA患者的RBC、HGB含量往往很低,因此AA患者的CsA血药浓度可能会更难达标。本研究中CsA血药浓度总达标率仅34.0%,剂量和血药浓度相关系数 $r=0.194$ 。而对肾移植患者进行的研究显示CsA血药浓度达标率为64.0%,剂量和血药浓度相关系数 $r=0.89$ ^[10]。因此相对于肾移植术后患者,AA患者CsA剂量和血药浓度的相关性更低。

性别对CsA浓度的具体影响,现有文献无统一见解。男性与女性在CYP3A酶的活性和器官功能等方面不完全相同,相应的CsA的吸收、代谢会受到影响,CsA的浓度会显著不同。有研究发现在使用相同剂量的情况下,男、女CsA血药浓度有显著性差异,男性患者的CsA血药浓度水平要低于女性患者^[7-8]。本研究中,男女患者剂量不同,无法比较。可以到看男性患者的平均日剂量略高于女性患者,平均血药浓度略低于女性患者。

一般认为,老年人药物清除率低、半衰期短、分布容积小,血药浓度会相对较高。有研究发现肾移植患者中,45岁以上者CsA的清除率低30%、AUC上升50%。其机制尚不十分明确,可能与年龄有关的器官功能的降低以及随着年龄的增长脂蛋白水平的提高有关^[3,7]。本次分析中,老年组比中青年组患者的血药浓度高,且CsA日剂量更小,也证明了这一观点。

此外,药物相互作用也可显著影响CsA的血药浓度。本试验中有3例患者采用这种方式使血药浓度达标。究其原因,这类药物作用于CYP3A酶系和P-gp,增加了CsA的吸收并抑制其代谢,从而提高CsA浓度^[11-12]。Nara等^[11]研究发现伊曲康唑与CsA联合应用后7d后CsA谷浓度增加2.7倍以上。接受器官移植的患者,加用克拉霉素2~4d就显著增加CsA浓度,达稳态可以使环孢素的浓度增加1倍,平均CsA服药量可减少33%^[13]。本研究中1例患者伊曲康唑与CsA联用后CsA谷浓度是原来的3.2倍。2例合用了克拉霉素,血药浓度分别为使用前的2.9倍和3.6倍。证明了药物相互作用对CsA浓度的显著影响。氟康唑、阿昔洛韦、口服避孕药、克霉唑、尼卡地平、地尔硫草也可升高CsA浓度。而利福平、苯巴比妥、苯妥英钠、卡马西平等CYP3A酶的诱导剂则会降低CsA浓度。临床工作中应评估药物相互作用的影响,还可以利用药物相互作用升高CsA的血药浓度^[6-7]。

综上所述,CsA浓度的影响因素多,本试验显示CsA剂量、年龄、性别、合并用药、TDM监测次数都可能对血药浓度有影响。除此之外,服药时间、采血时间、监测时是否已达稳态、食物、剂型、患者生理病理状态等都对环孢素浓度有影响^[4],导致浓度和剂量的正相关性差。临床治疗时应该综合考虑各种因素的影响,积极采用多种方法使CsA血药浓度尽早达标。

【参考文献】

- [1] Scheinberg P, Young N S. How I treat acquired aplastic anemia[J]. Blood, 2012, 120(6):1185-1196.
- [2] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组.再生障碍性贫血诊断治疗专家共识[J].中华血液学杂志,2010,31(11):790-792.
- [3] 卫华,董亚琳,王茂仪,等.老年与中青年肾移植患者环孢素A血药浓度比较分析[J].中国药房,2005,16(10):762-764.

- [4] Song M K, Chuang J S, Joo Y D, et al. Is the early cyclosporine A level predictive of the outcome of immunosuppressive therapy In severe aplastic anemia? [J]. Eur J Haematol, 2009, 83(1):72-78.
- [5] 梁立艳, 张莉, 井丽萍, 等. 环孢素血药浓度水平对重型再生障碍性贫血患者免疫抑制治疗近期疗效的影响 [J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(11):766-771.
- [6] 黄玉芳, 周鹭, 王晗. 再生障碍性贫血患者血清环孢素浓度的影响因素与疗效分析 [J]. 广东药学, 2014, 35(17):2750-2753.
- [7] 万元胜, 师少军, 吴伶, 等. 环孢素 A 血药浓度影响因素综述 [J]. 药物不良反应杂志, 2006, 15(3):152-154.
- [8] 陈莲珍, 王育琴. 影响环孢素 A 血药浓度的因素和干预对策 [J]. 中国药理学杂志, 2001, 36(4):277-279.
- [9] Niioka T, Kagaya H, Saito M, et al. Capability of utilizing CYP3A5 polymorphisms to predict therapeutic dosage of tacrolimus at early stage post-renal transplantation[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(1):1840-1854.
- [10] 傅若秋, 孟德胜, 陈亮. 肾移植术后环孢素 A 的使用及其血药浓度监测情况分析 [J]. 中国医院药学杂志, 2003, 23(3):160-163.
- [11] Nara M, Takahashi N, Miura M, et al. Effect of itraconazole on the concentrations of tacrolimus and cyclosporine in the blood of patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplants[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2013, 69(6):1321-1329.
- [12] Katayama M, Nishijima N, Okamura Y, et al. Interaction of clarithromycin with cyclosporine in cats: pharmacokinetic study and case report[J]. J Feline Med Surg, 2012, 14(4):257-261.
- [13] Sádaba B, López de Ocariz A, Azanza J R, et al. Concurrent clarithromycin and cyclosporine A treatment[J]. J Antimicrob Chemother, 1998, 42(3):393-395.

培美曲塞联合铂类药物治疗老年晚期肺腺癌的疗效与安全性分析

刘雨桃, 胡兴胜, 李峻岭, 王子平, 王燕, 郝学志, 石远凯*

(中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科, 抗肿瘤分子靶向药物临床研究北京市重点实验室, 北京 100021)

【摘要】 目的: 本试验旨在评价 70 岁以上老年晚期肺腺癌患者一线应用培美曲塞联合铂类药物化疗的疗效和安全性。方法: 试验纳入 70 岁以上ⅢB 或Ⅳ期、既往未接受过化疗的晚期肺腺癌, 接受培美曲塞联合顺铂或卡铂每 3 周 1 次治疗直到病情进展, 对其疗效和安全性进行回顾性分析。结果: 研究共入组 22 例老年患者, 疗效评价完全缓解 0 例, 部分缓解 8 例 (36.4%), 稳定 12 例 (54.5%), 进展 2 例 (9.1%), 疾病控制率 90.9%。全组患者的中位 PFS 为 5.9 个月。18 例 (86.4%) 出现 1/2 级的血液学或非血液学毒性, 3 例 (13.6%) 出现 3/4 级血液学毒性 (中性粒细胞减少或贫血) 和 3 级胃肠道反应。结论: 培美曲塞联合铂类药物化疗方案对一般状态好的 70 岁以上老年晚期肺腺癌患者有较好的疗效和耐受性, 可以作为其一线化疗的治疗选择。

【关键词】 培美曲塞; 非小细胞肺癌; 老年

【中图分类号】 R734.2

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015) 05-0024-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.05.006

Efficacy and safety of platinum-based pemetrexed for elderly patients with advanced adenocarcinoma lung cancer

LIU Yu-tao, HU Xing-sheng, LI Jun-ling, WANG zi-ping, WANG Yan, HAO Xue-zhi, SHI Yuan-kai*

(Department of Medical Oncology, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College; Beijing Key Laboratory of Clinical Study on Anticancer Molecular Targeted Drugs, Beijing 100021, China)

【收稿日期】 2015-08-17

【基金项目】 北京市科学技术委员会肺癌早期发现和规范化治疗关键技术研究 (D141100000214005); 科学技术部国家科技支撑计划恶性肿瘤转化医学和综合防控研究 (2014BAI09B01)

【作者简介】 刘雨桃, 女, 主治医师, 研究方向: 肿瘤内科, Tel: (010) 87787471, E-mail: liuyutao2529@126.com

【通讯作者】 * 石远凯, 男, 主任医师, 教授, 研究方向: 肿瘤内科, Tel: (010) 87788293, E-mail: syuankai@cicams.ac.cn