

66例小儿急淋白血病大剂量甲氨蝶呤化疗血药浓度监测及个体化给药

唐薇^a, 张瑛^b, 杨龙^c, 张峻^c (昆明医学院第一附属医院 a. 药品临床研究基地 b. 儿科 c. 药剂科, 昆明 650032)

摘要:目的 考察小儿急性淋巴细胞白血病大剂量甲氨蝶呤 (MTX) 化疗时 MTX 血药浓度的变化规律, 为临床制定个体化给药方案提供依据。方法 以接受 66 例次 $2.0 \sim 4.0 \text{ g} \cdot \text{m}^{-1}$ 的大剂量 MTX 化疗的小儿急性淋巴细胞白血病患者为研究对象, 给药后定时采血测定血药浓度, 根据消除末端血药浓度结果决定甲酰四氢叶酸钙 (CF) 救援方案, 观察不良反应进行安全性评价。结果 MTX 化疗后同一时间不同个体间血药浓度水平差异较大, 尤以消除末端血药浓度差异显著。12 例患儿 MTX 剂量从 $3.0 \text{ g} \cdot \text{m}^{-1}$ 增至 $4.0 \text{ g} \cdot \text{m}^{-1}$ 时, 初始血药浓度 (0 ~ 24h) 随给药剂量增加而升高, 而消除末端的血药浓度 (44h 以后) 与 MTX 给药剂量无显著相关性, 所有病例无不可逆的严重不良反应发生。结论 大剂量 MTX 化疗时, 有必要进行血药浓度监测, 以制定个体化给药方案, 从而将 MTX 剂量增至患儿可耐受剂量。消除末端 (44h 以后) 是血药浓度监测的主要取血点。

关键词: 血药浓度监测; 甲氨蝶呤; 白血病; 儿童; 个体化用药

中图分类号: R969.11 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2006)06-0508-03

66 monitoring drug concentration and individual administering in acute lymphoblastic leukemia children received high dose of methotrexate chemotherapy

TANG Wei^a, ZHANG Ying^b, YANG Long^c, ZHANG Jun^c (a. Department of Clinical Trials for Human Used Drug, b. Department of Pediatrics, c. Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming 650032, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To give clinical reference to determine individual remedy, the metabolic regularity of methotrexate (MTX) were studied. **METHODS** 27 acute lymphoblastic leukemia children received 66 courses HD-MTX ($2.0 \sim 4.0 \text{ g} \cdot \text{m}^{-1}$) treatment were involved in this study. The serum samples were collected at different time after infusion started. The citrovorum factor rescue schema were determined with the result of MTX serum concentration in terminal elimination phase. The adverse reaction were also monitored to evaluate the remedy safety. **RESULTS** MTX concentration in serum had great imparity among individuals, especially with the serum concentration of terminal phase. When MTX dosage of 12 patients increased from $3.0 \text{ g} \cdot \text{m}^{-1}$ to $4.0 \text{ g} \cdot \text{m}^{-1}$, the concentration of the initial phase (0h ~ 24h) increased with MTX dosage added, but the concentration of the terminal phase (after 44h) showed no correlation with MTX dosage. No severe irreversible adverse reaction were observed. **CONCLUSION** It's necessary to determine individual remedy by serum concentration monitoring for adding MTX dosage to the extent that can be tolerated by ALL children. Terminal phase (after 44h) should be taken more care about in the therapeutic drug monitoring.

KEY WORDS: serum concentration monitoring; methotrexate; leukemia; children; individual administering

儿童急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是儿童恶性肿瘤性疾病中发病率占首位的疾病。甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 为叶酸拮抗剂, 是小儿 ALL 化疗后预防中枢神经系统白血病 (central nervous system leukemia, CNSL) 防止髓外复发的首选药物^[1]。由于 MTX 对细胞的毒性是不可逆的, 药物自体内消除后, 它对细胞的毒性作用依然存在, 而且持续很长的时间, 严重者甚至导致死亡^[2], 因此, MTX 的使用一直被严格限制在小剂量范围内。研究发现, MTX 化疗效果和不良反应与血药浓度密切相关^[3-4], 本研究通过动态监测 MTX 的血药浓度, 并测定脑脊液中浓度, 为临床制定合理的给药方案提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料

1998 年 1 月至 2002 年 8 月住院患者 27 例, 男 16 例, 女 11 例, 年龄 3 ~ 14 岁, 平均 (6.5 ± 3.5) 岁, 均为经骨髓检查确诊, 处于缓解期的急性淋巴细胞性白血病儿童, 巩固治疗后应用大剂量 MTX (共 66 例次) 预防髓外白血病。

1.2 MTX 给药方案

于巩固治疗休息 1 ~ 3 周后, 视血象恢复情况, 待中性粒细胞 (ANC) 计数 $> 1.5 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 白细胞计数 (WBC) $\geq 3 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$, 肝、肾功能无异常时尽早开始。MTX 总量 $2.0 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ 4 例, $3.0 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$ 38 例, 另 12 例患者分别应用 $3.0 \text{ g} \cdot$

作者简介: 唐薇, 女, 药理学硕士, 主管药师, 电话: 0871-5320841

m^{-2} , $4.0 g \cdot m^{-2}$ 两个剂量以进行自身对照研究,每次化疗间隔 14d, MTX总量的 1/5量作为冲击量在 30min内快速静脉滴入,余量溶于 1 500mL 10%葡萄糖注射液 12h内均匀静滴。冲击量 MTX滴入 2h内,行三联鞘注 1次(阿糖胞苷 $1 mg \cdot kg^{-1}$,地塞米松 2~5mg, MTX10~12.5mg)。

1.3 四氢叶酸钙(CF)“解救”方法

开始滴入 MTX第 25h后用 CF解救,剂量为首次 $30 mg \cdot m^{-2}$,以后 $15 mg \cdot m^{-2}$,每隔 6h肌注 1次,常规救援 9次,根据血药浓度监测结果决定最终救援次数:如监测中 MTX血药浓度过高($72h > 0.1 \mu mol \cdot L^{-1}$ 或 $44h > 10 \mu mol \cdot L^{-1}$, $68h > 1 \mu mol \cdot L^{-1}$),则追加 CF,并继续监测 MTX血药浓度,当血药浓度小于 $0.10 \mu mol \cdot L^{-1}$ 时结束救援。

1.4 MTX血药浓度测定方法

1.4.1 药品与试剂 注射用 MTX及 CF(奥地利 Ebewe药厂),快速血药浓度测定仪(TDX)及 MTX试剂盒(美国 Abbott)。

1.4.2 血药浓度测定 12例自身对照的 MTX剂量研究组表 1 2.0, $3.0 g \cdot m^{-2}$ 剂量组不同时间 MTX血药浓度($n=42$)

Tab 1 MTX serum concentration of 2 dosage groups($n=42$)

剂量 ($g \cdot m^{-2}$)	例次		不同时间(h)血清中浓度($\mu mol \cdot L^{-1}$)				
			0.5	12	24	44	68
2.0	4	$\bar{x} \pm s$	66.00 \pm 34.78	28.09 \pm 17.25	1.58 \pm 0.48	0.55 \pm 0.37	0.13 \pm 0.14
		RSD%	52.69	61.40	30.37	67.27	107.69
3.0	38	$\bar{x} \pm s$	110.03 \pm 34.16	62.88 \pm 32.74	2.01 \pm 1.57	0.26 \pm 0.24	0.08 \pm 0.08
		RSD%	31.05	52.07	78.11	92.31	100.0

表 2 12例 ALL患儿应用两种剂量 MTX血药浓度($n=24$)

Tab 2 MTX serum concentration of 12 ALL children with 2 dosage($n=24$)

剂量 ($g \cdot m^{-2}$)	例次	不同时间(h)血药浓度($\mu mol \cdot L^{-1}$)				
		0.5	12	24	73	91
3.0	12	119.38 \pm 92.84	44.98 \pm 44.26	1.45 \pm 0.81	0.14 \pm 0.14	0.04 \pm 0.04
4.0	12	230.47 \pm 286.22	83.24 \pm 56.70	4.13 \pm 3.89	0.22 \pm 0.24	0.12 \pm 0.17
P		<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05

从表 1,表 2中可看出:①所有病例血药浓度的下降趋势是一致的,但不同时间段 MTX消除速率差别却很大,以 $3.0 g \cdot m^{-2}$ 剂量组(38例次)为例,各个时间段的 MTX平均消除速率分别粗略估计为:12~24h: $5.07 \times 10^{-6} mol \cdot L^{-1} \cdot h^{-1}$, 24~44h: $0.0875 \times 10^{-6} mol \cdot L^{-1} \cdot h^{-1}$, 44~68h: $0.0075 \times 10^{-6} mol \cdot L^{-1} \cdot h^{-1}$,显示出 MTX体内消除的非线性特征。②MTX血药浓度呈现很大的个体差异,血药浓度相对偏差最大的发生在 68h,说明 MTX的末端消除有较大的个体差异,这种差异不仅存在于不同个体间、不同剂量间,而且存在于同一个体在不同时间用同一剂量的情况下。

2.2 MTX不良反应观察

对 66例研究对象进行用药后不良反应观察,发生率大于 10%,不良反应主要表现为:恶心、纳差 86.4%,呕吐、腹痛、腹泻 16.7%,口腔溃疡 12.1%,发热 12.1%,白细胞下降 33.3%,血小板下降 18.2%,血尿 β_2 微球蛋白升高 19.7%。其余不良反应(皮疹、脱发、ALT升高、BUN升高、胸片异常、

心电图检查异常)发生率均小于 10%。以上不良反应经对症处理,停药后多能恢复。

1.5 不良反应观察

用药前检查白细胞数及分类、血小板、尿常规、肝功能、肾功能,摄胸片,描心电图。用药后注意观察不良反应,每周查血、尿常规,复查肝、肾功以及胸片、心电图,观察 2~3周。

1.6 统计学处理方法

采用秩和检验。

2 结果

2.1 MTX血药浓度

对 27例 ALL患儿 66例次 MTX化疗后不同时间采集静脉血,进行 MTX浓度测定,2.0, $3.0 g \cdot m^{-2}$ 剂量组共 42例次 MTX化疗平均浓度见表 1。为了排除患儿个体差异影响因素,研究 MTX的剂量进一步增至 $4.0 g \cdot m^{-2}$ 的疗效及安全性,我们对 12例患儿分别应用两个 HD-MTX化疗剂量($3.0, 4.0 g \cdot m^{-2}$),进行自身对照研究,得到的血药浓度结果见表 2。

心电图检查异常)发生率均小于 10%。以上不良反应经对症处理,停药后多能恢复。

3 讨论

本实验结果显示 MTX消除的三相性及末端消除半衰期延长的特点反映了 MTX的分布特点。静滴后, MTX血药浓度迅速下降,首先是向细胞外液转运,然后随时间变化向体内各组织分布。因此,可以认为 MTX消除第一相代表药物的分布,第二相主要为肾清除,而第三相则与药理性第三空间消除有关。即药物缓慢进入胸水、腹水等浆膜腔积液,胸、腹水中的药物和血药浓度达到平衡的速度很慢,而且其清除率很低^[5],形成 MTX在体内的“储存库”,从而使 MTX的末端相半衰期延长,在一定程度上增加了毒性。本研究病例中 1例患儿 44h与 68h血药浓度相等,另 1例患儿 68h血药浓度($0.22 \mu mol \cdot L^{-1}$)反而高于 44h($0.15 \mu mol \cdot L^{-1}$),这种“无消除”或浓度回升现象的主要原因正是由于胸、腹水等药理性第三空间的存在,虽然第三空间的药物浓度很低,但是

如果胸水或腹水的量比较大的话,持续进入血循环的 MTX 足以抵消 MTX 缓慢的末端消除,使血 MTX 浓度在较长时间 内居高不下,因此,血药浓度监测时,即使 44h 血药浓度低于 中毒阈值,68h 的血药浓度监测也必不可少。此外,治疗措施 中加强水化、碱化也是影响 MTX 消除的因素,80% 以上的 MTX 经肾脏排泄,患者水的入量不足会由于尿量过少而使 MTX 的肾清除速率下降;MTX 结构与叶酸相似,为弱酸性药 物,碱性尿液时,MTX 呈解离状态,易被清除。因此,加强水 化、碱化措施可以使 MTX 血药浓度有较快的下降,从而防止 MTX 消除末端血药浓度回升。上述病例在浓度持续不下的 情况下,我们进一步加强了水化碱化及 CF 救援,并严密监测 68h 以后的血药浓度,直至 91h 血药浓度降至 $4 \times 10^{-8} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$,治疗期间未发生严重不可逆的不良反应。

从表 2 中可以看到,MTX 给药剂量增加,0.5,12,24h 血 药浓度都有显著性增加 ($P < 0.05$),而 73,91h 血药浓度却无 显著性差异 ($P > 0.05$),这是由于 24h 后,血药浓度已下降 90% 以上,血药浓度值相对很小,再加上 MTX 清除急剧减 慢,此时,患者不同的生理状况(肾清除率,第三空间药物分 布)及外界条件(水化碱化)成为影响血药浓度的主要因素, 而剂量的影响成为次要因素。由此可见,静脉滴注 MTX 后, 仅在开始的一段时间内血药浓度的高低与给药量成正比, 24h 后,血药浓度与 MTX 的给药量关系不大。据此也可以推 断出确定 CF 的救援剂量也不能完全以 MTX 的给药剂量为 依据。

本研究结果显示即使同一个体采用相同的化疗剂量, MTX 同一时间的血药浓度也存在很大的个体差异,尤以消除 末端血药浓度差异显著。另外,不同个体对相同浓度水平的 耐受性也有差异,因此,严密监测个体血药浓度及不良反应, 根据患儿的具体情况逐次增加剂量是保证用药安全有效的 重要措施,如果不进行血药浓度监测,制定个体化的用药方 案,即使采用较小剂量的 MTX,其有效性和安全性也是难以 肯定的。进行血药浓度监测时,消除末端(给药 44h 以后)是 主要取血点。

参考文献

- [1] SHEN Z X, OU Y ZR. Hematology Oncology(血液肿瘤学) [M]. Beijing: People Health Press, 1999: 534.
- [2] YU Y P, GUO G Y. One case: report about HDMTX cause cen- tral nervous system toxic to death[J]. Leukem ia, 1998, 7(2): 67.
- [3] EVANS W E, CROM W R, ABROMOW ITCH M, *et al*. Clinical pharmacodynamic of high-dose methotrexate in acute lymphocytic leukemia[J]. N Engl J Med, 1986, 314: 471-477.
- [4] WU L W. Therapeutic Drug Monitoring(治疗药物监测) [M]. Beijing: People Health Press, 1989: 349.
- [5] WOODS R L, FOX R M, TATTERSALL M H N. Methotrexate treatment of advanced head and neck cancer: a dose response evaluation [J]. Cancer Treat Rep Suppl, 1981, 65(1): 155-159.

收稿日期: 2005-10-08