

基于群体药动学原理对1例甲氨蝶呤严重排泄延迟患儿的药学监护^Δ

李思焯*, 徐 华, 汪 洋*(华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院/武汉市妇幼保健院药学部, 武汉 430016)

中图分类号 R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)04-0560-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.04.31

摘要 目的:探讨群体药动学(PPK)在甲氨蝶呤(MTX)严重排泄延迟急性淋巴细胞白血病(ALL)患儿个体化解救过程中的价值,为临床药学服务提供参考。方法:临床药师参与1例MTX严重排泄延迟ALL患儿的临床解救过程。患儿接受大剂量MTX(HD-MTX)化疗后,出现MTX严重排泄延迟。临床药师借助PPK模型和贝叶斯反馈法预测患儿体内MTX血药浓度,并根据实测及预测结果在亚叶酸钙(CF)初始解救剂量(15 mg/m², ivgtt, q6 h)的基础上,将入院第6、7天的CF解救剂量调整至160 mg/次,维持静脉滴注1 h;入院第8天,调整至42 mg/次;入院第9、10天,调整至21 mg/次;入院第11~16天,调整至10.5 mg/次;均为每天给药4次。考虑到患儿肾功能轻度受损,临床药师建议停用奥美拉唑,改用西咪替丁注射液0.2 g, ivgtt, qd护胃,并将注射用头孢他啶减量至0.4 g, ivgtt, tid;并嘱临床加强水化、碱化及口腔黏膜护理。结果:医师采纳临床药师建议。患儿体内MTX血药浓度预测值与实测值的差值不超过±0.32 μmol/L,预测准确度良好。患儿在PPK模型指导下调整CF解救方案后,其体内MTX血药浓度降至0.13 μmol/L,顺利完成此次化疗,于入院第18天出院。结论:PPK理论可为MTX严重排泄延迟ALL患者的临床解救提供参考,可作为临床药师开展药学服务的切入点之一。当患者出现MTX严重排泄延迟时,临床药师应充分掌握影响MTX排泄的因素,从患者的生理、病理情况,联合用药,体内血药浓度等多方面综合考虑,以确保解救的及时、有效。

关键词 甲氨蝶呤;亚叶酸钙;排泄延迟;解救;群体药动学;贝叶斯反馈法;药学监护

Pharmaceutical Care for a Child with Severe Methotrexate Excretion Delay Based on Population Pharmacokinetics

LI Sichan, XU Hua, WANG Yang (Dept. of Pharmacy, Wuhan Children's Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science & Technology/Wuhan Maternal and Child Healthcare Hospital, Wuhan 430016, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the value of population pharmacokinetics (PPK) in individualized rescue for an acute lymphoblastic leukemia (ALL) child with severe methotrexate (MTX) excretion delay, and to provide reference for clinical pharmaceutical care. **METHODS:** Clinical pharmacists participated in clinical rescue for an ALL child with severe MTX excretion delay. The child suffered from severe MTX excretion delay after high dose MTX (HD-MTX) chemotherapy. Clinical pharmacists used PPK model and Bayesian feedback method to predict plasma concentration of MTX. According to measured results and predicted results, rescue dose of calcium folinate (CF) was adjusted to 160 mg/time on the 6th, 7th day after admission for intravenous dripping 1 h, based on initial rescue dose (15 mg/m², ivgtt, q6 h) of CF; on the 8th day, CF rescue dose was adjusted to 42 mg/time; on the 9th, 10th day, CF rescue dose was adjusted to 21 mg/time; on the 11th-16th day, CF rescue dose was adjusted to 10.5 mg/time; 4 times a day. Considering the mild impairment of renal function, clinical pharmacists proposed to discontinue omeprazole and use Cimetidine injection 0.2 g, ivgtt, qd, for protecting stomach, and decrease the dose of Cefazidime for injection to 0.4 g, ivgtt, tid; strengthen hydration, alkalization and oral mucosa care. **RESULTS:** Physicians adopted to the suggestions of clinical pharmacists. The difference between predicted value of plasma concentration of MTX and measured value was less than ±0.32 μmol/L. The predictive results showed favorable accuracy. After the adjustment of CF rescue plan under the guidance of PPK model, plasma concentration of MTX decreased to 0.13 μmol/L. The child completed chemotherapy successfully and discharged from the hospital on the 18th day after admission. **CONCLUSIONS:** PPK theory can provide reference for clinical rescue in ALL patients with severe MTX excretion delay, and can be used as one of breakthrough points for clinical pharmacists to carry out pharmaceutical care. When the patient suffered from severe MTX excretion delay, clinical pharmacists should fully grasp the influential factors of MTX excretion,

^Δ基金项目:武汉中青年医学骨干人才培养工程专项经费资助项目

*药师,硕士。研究方向:临床药学。电话:027-82433462。E-mail:hunter234@126.com

#通信作者:主管药师。研究方向:临床药学。电话:027-82433462。E-mail:cattop3211@qq.com

and consider the physiological and pathological conditions of the patients, drug combination and plasma concentration, so as to ensure the timely and effective rescue.

KEYWORDS Methotrexate; Calcium folinate; Excretion delay; Rescue; Population pharmacokinetics; Bayesian feedback method; Pharmaceutical care

急性淋巴细胞白血病 (Acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是我国最常见的小儿恶性肿瘤, 是由异常增生的 B 系或 T 系淋巴细胞在骨髓内聚集并抑制机体造血功能, 同时浸润骨髓外组织和器官, 从而引发的一系列临床症状^[1]。大剂量甲氨蝶呤 (High dose methotrexate, HD-MTX) 结合亚叶酸钙 (Calcium folinate, CF) 解救是儿童 ALL 巩固治疗阶段的首选方案^[2-3]。然而, HD-MTX 除可对肿瘤细胞产生毒性外, 还可对所有快速分裂的正常细胞造成损害, 导致骨髓抑制、黏膜损伤、肝肾功能损伤等不良反应的发生^[4]。虽然大部分患者经 CF 解救、水化及碱化等措施处理后, 相关不良反应的发生率已大大降低, 但仍有少数患者出现 MTX 排泄延迟, 可能进一步造成肝肾功能损伤、严重口腔溃疡、皮肤黏膜损伤、继发感染, 甚至导致死亡。本文介绍了临床药师借助群体药动学 (Population pharmacokinetics, PPK) 方法参与 1 例 MTX 严重排泄延迟 ALL 患儿的个体化解救过程, 旨在为临床药学服务提供参考。

1 病例资料

患儿, 女性, 4 岁 3 个月, 身高 108 cm, 体质量 16.5 kg, 体表面积 0.717 1 m², 于 2016 年 8 月 30 日因“面色苍白及纳差 2 月”至我院就诊。患儿平素身体良好, 否认肝炎、结核或其他传染病史及过敏史。经骨髓细胞学、流式免疫分型、染色体荧光原位杂交 (Fluorescence in situ hybridization, FISH) 检测等检查后于 2016 年 9 月初确诊为 ALL (B 系, 中危), 随后参照《儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议 (第 4 次修订)》^[5] 推荐方案化疗, 经诱导缓解治疗和早期强化治疗后达完全缓解, 此次按期入院进行第一轮巩固治疗。

入院查体: 体温 36.3 ℃, 心率 110 次/min, 呼吸 24 次/min, 重度贫血貌。辅助检查: 血小板 (PLT) 96×10⁹ L⁻¹, 中性粒细胞 (NEU) 0.44×10⁹ L⁻¹, 白细胞计数 (WBC) 1.23×10⁹ L⁻¹, 血红蛋白 (Hb) 92 g/L; 肝肾功能、心肌酶谱、心电图检查均正常。

入院诊断: (1) ALL; (2) 恶性肿瘤维持性化疗。

2 治疗过程

患儿入院当天行血常规、尿常规、肝肾功能、心肌酶谱、电解质等检查, 于入院第 2 天起予注射用还原型谷胱甘肽 0.6 g, ivgtt, qd 护肝; 注射用二丁酰环磷腺苷钙 20 mg, ivgtt, qd+注射用甲硫氨酸维 B₁ 1 支, ivgtt, qd 护心等对症治疗, 并择期化疗。根据相关建议要求, 患儿血象应满足 WBC ≥ 1.50×10⁹ L⁻¹、粒细胞 ≥ 0.50×10⁹ L⁻¹、PLT ≥ 50×10⁹ L⁻¹ 等条件, 方可开始化疗^[2]。而入院检查结果示该患儿 WBC 和 NEU 略偏低, 医师故于入院第 2 天开始给予重组人粒细胞刺激因子注射液 125 μg, ivgtt, qd 升白细胞。

入院第 4 天, 复查血象示 PLT 95×10⁹ L⁻¹、NEU 0.7×10⁹ L⁻¹、WBC 3.9×10⁹ L⁻¹、Hb 102 g/L, 患儿无感染发热, 肝肾功能正常, 故停用重组人粒细胞刺激因子, 并行

HD-MTX 化疗: 给予注射用甲氨蝶呤的总剂量为 5 g/m² (其中总剂量的 1/10 于 0.5 h 内静脉滴注, 余下 9/10 则持续静脉滴注 23.5 h), 输注开始后 2 h, 予醋酸地塞米松注射液 5 mg+注射用阿糖胞苷 35 mg+注射用甲氨蝶呤 12.5 mg 三联鞘内注射 1 次。HD-MTX 化疗前 3 h, 开始水化和碳酸氢钠碱化。化疗后 42 h, 开始给予注射用 CF 解救, 初始剂量为 10.5 mg, ivgtt, q6 h; 化疗后 48 h 按 MTX 血药浓度进行 CF 解救剂量调整, 直至 MTX 浓度 ≤ 0.25 μmol/L^[2], 同时予以 0.5 mg/mL 的 CF 溶液漱口以保护口腔黏膜。

入院第 5 天, 患儿出现间断性腹痛, 并伴呕吐胃内容物, 医师予以注射用奥美拉唑钠 16 mg, ivgtt, qd+盐酸托烷司琼注射液 2 mg, ivgtt, qd 护胃止吐。

入院第 6 天, 患儿出现发热, 体温达 38.0 ℃, 血象检查结果示 NEU 百分比 (79.8%) 偏高, 提示仍存在感染; 当天临床药师回报甲氨蝶呤 48 h 血药浓度为 45.19 μmol/L, 医师根据患者体内 MTX 血药浓度及其病情, 结合临床药师建议, 制订解救方案, 将 CF 剂量调整为 160 mg, ivgtt, q6 h, 并经验性给予注射用头孢他啶 0.7 g, ivgtt, tid 抗感染^[4]。患儿病情危重, 为赢得解救时机, 临床药师根据 PPK 模型预测 MTX 血药浓度并计算 CF 理论剂量, 医师据此及时调整后续 CF 解救剂量。

入院第 7 天, 辅助检查示血肌酐水平 (160.2 μmol/L) 升高, 提示患儿肾功能轻度受损, 临床药师综合分析患儿病情和用药情况后, 建议停用注射用奥美拉唑钠, 并降低注射用头孢他啶的给药剂量, 以排除上述药品对 MTX 排泄的影响, 并防止患儿肾功能进一步恶化^[6]。医师采纳该建议, 于入院第 8 天停用注射用奥美拉唑钠, 改用西咪替丁注射液 0.2 g, ivgtt, qd 继续护胃治疗, 并将注射用头孢他啶减量至 0.4 g, ivgtt, tid, 同时加强水化、碱化等措施。

入院第 11 天, 血常规检查示 PLT 67×10⁹ L⁻¹、NEU 0.10×10⁹ L⁻¹、WBC 0.50×10⁹ L⁻¹、Hb 70 g/L, 提示患儿化疗后骨髓抑制, 故医师加用重组人粒细胞刺激因子注射液 125 μg, ivgtt, qd 刺激造血, 1 周后停药, 血常规检查示 WBC 和 NEU 回升。在换用西咪替丁和头孢他啶减量后, 患儿偶诉腹痛, 但未再出现呕吐、发热等症状, 无感染指征, 血肌酐水平也逐渐回落至正常范围内, 表明患儿的胃肠道反应得到缓解, 肾功能恢复良好, 且未发生严重感染。CF 持续解救至入院第 16 天, 患儿体内 MTX 血药浓度降至 0.13 μmol/L, 一般情况尚可, 已完成此次化疗, 于入院第 18 天出院。

3 药学监护

3.1 MTX 血药浓度监测

临床药师采用固相萃取-高效液相色谱法 (Solid phase extraction-high performance liquid chromatography, SPE-HPLC) 于化疗后 24 h 开始监测 MTX 血药浓度^[6], 监测结果见表 1。国内学者研究发现, MTX 给药后

24 h时的血药浓度可预测化疗效果,而48 h时的血药浓度则能够反映MTX后期的排泄情况^[7];同时,国外研究结果也提示,48 h时MTX的血药浓度是预测其后期消除情况最为敏感的药动学指标之一^[8]。国内研究多数以给药后48 h时的MTX血药浓度 $\geq 1 \mu\text{mol/L}$ 来判定MTX排泄延迟的发生,并以此为依据加强解救力度^[9]。故入院第6天,临床药师向血液肿瘤科报告MTX血药浓度危急值(用药后48 h,MTX血药浓度为45.19 $\mu\text{mol/L}$),提醒医师尽快加大水化、碱化量,并嘱护理人员密切监测患儿尿量和尿液pH,以促进MTX的排泄;同时加强口腔、肛门黏膜护理,以预防黏膜炎症的发生。因该患儿病情危重,临床药师在继续监测其化疗后72 h及后续各时间点MTX血药浓度的同时,开始利用PPK模型和贝叶斯反馈法预测其化疗后各时间点的血药浓度(见表1),以期及时为调整解救措施提供理论依据。

表1 化疗后MTX实测质量浓度与预测质量浓度

Tab 1 Measured concentration and predicted concentration of MTX after chemotherapy

化疗后时间/入院天数, h/d	实测质量浓度, $\mu\text{mol/L}$	预测质量浓度, $\mu\text{mol/L}$	预测值与实测值的差值, $\mu\text{mol/L}$
24/5	182.96	-	-
48/6	45.19	-	-
72/7	12.00	-	-
96/8	3.58	3.88	0.30
120/9	1.75	1.77	0.02
144/10	1.16	1.13	-0.03
168/11	0.96	0.86	-0.10
192/12	0.94	0.69	-0.25
216/13	0.89	0.57	-0.32
240/14	0.37	0.48	0.11
264/15	0.32	0.40	0.08
288/16	0.13	0.33	0.20
312/17	-	0.27	-
336/18	-	0.23	-

注:“-”表示无实测质量浓度或预测质量浓度数据

Notes: “-” means there was no data of measured concentration or predicted concentration

3.2 基于PPK模型和贝叶斯反馈法预测MTX药-时曲线

临床药师根据该患儿的生理病理资料结合PPK模型,采用贝叶斯反馈法可获得特殊个体的MTX药动学特征,预测其药-时曲线,从而获得后续任意时间点该患儿体内MTX的血药浓度,为解救方案的调整提供参考。传统血药浓度检测耗时较长,可能会延误解救方案的及时调整,故提前估算后续时间点该患儿体内的MTX血药浓度可最大程度地保证解救的时效性;同时,临床药师根据预测结果提示医师增加CF解救剂量、增强水化和碱化以及黏膜护理等支持治疗,可最大程度地避免毒性反应的发生^[10]。本课题组前期采用Phoenix[®] NLME软件(V2.1,美国Pharsight公司)对82例ALL患儿的246例次MTX血药浓度监测数据进行了分析研究,考察了患儿的性别、年龄、身高、体质量、给药剂量和溶质有机阴离子转运蛋白1B1(Solute carrier organic anion

transporting polypeptide 1B1, *SLCO1B1*)基因多态性对MTX药动学特征的影响,成功建立了适用于我国ALL患儿的PPK模型,并验证其预测性能良好,最终模型表达式为^[11]: $V_1 = 3.42 \times \left(\frac{\ln m_T}{2.83}\right)^{-5.91} \text{ L/m}^2$, $V_2 = 6.67 \text{ L/m}^2$, $CL_1 = 6.28 \text{ L}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$, $CL_2 = 1.25 \times e^{-1.57(\text{if: } G=1)} \text{ L}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$, $\sigma = 0.031 \text{ mg/L}$ 。其中, V_1 为中央室表观分布容积, V_2 为外周室表观分布容积, CL_1 为中央室表观清除率, CL_2 为外周室表观清除率, m_T 为患儿体质量, G 为*SLCO1B1* 521T>C基因变异($G=1$ 为变异, $G=0$ 为无变异), σ 为个体内变异方差;药动学参数均通过体表面积校正后获得。

临床药师收集记录该患儿的生理病理信息,同时采集其静脉血进行*SLCO1B1*基因型检测(结果为*SLCO1B1* 521T>C基因变异)。将该患儿基本信息以及24、48、72 h时MTX血药浓度数据录入Phoenix[®] NLME软件的“Bayesian”反馈程序,建立HD-MTX个体化解救预测平台,分析获得该患儿的个体药动学参数: $V_1 = 30.2496 \text{ L/m}^2$, $V_2 = 9.7145 \text{ L/m}^2$, $CL_1 = 1.7158 \text{ L}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$, $CL_2 = 0.07748 \text{ L}/(\text{m}^2 \cdot \text{h})$;继而通过这些参数模拟出MTX的药-时曲线(见图1),并预测后续时间点的MTX血药浓度(见表1)。结果显示,预测值与实测值的差值不超过 $\pm 0.32 \mu\text{mol/L}$,平均差值为 $0.16 \mu\text{mol/L}$,表明预测准确度良好。

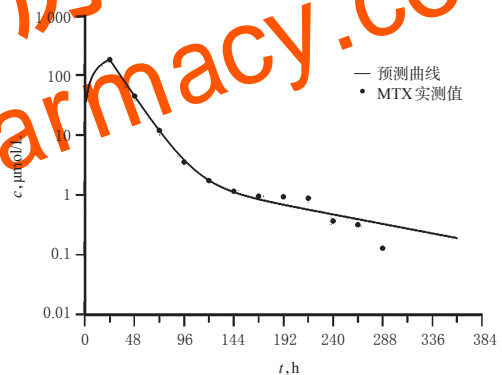


图1 基于PPK模型的MTX药-时曲线

Fig 1 Plasma concentration-time curve of MTX based on PPK model

3.3 药学监护要点

3.3.1 调整CF剂量 与许多抗肿瘤药物一样,MTX对肿瘤细胞选择性较小,对正常组织亦有毒性,其主要作用是与二氢叶酸还原酶结合,并阻断二氢叶酸转变为四氢叶酸,从而抑制DNA的合成。而CF可在人体内通过四氢叶酸还原酶转变为四氢叶酸,能有效对抗MTX引起的毒性反应^[12]。虽然羧胺酶已于2012年经美国FDA批准成为新一代的MTX中毒解救药,但由于其尚未在国内上市,故CF仍然是目前唯一能选择的MTX解救药。减少CF解救剂量能增强HD-MTX对儿童ALL的疗效,CF过量则可抵消MTX的作用而导致疾病复发的风险增加^[13],因此选择合适的CF剂量是解救过程中的重点。该患儿给予HD-MTX后,经验性给予CF初始剂量

为 15 mg/m², ivgtt, q6 h^[2]; 后期根据 MTX 血药浓度进行调整, 同时为避免高血钙的发生, CF 剂量不宜超过 20 mg/kg, 滴注时间为 1 h^[3], 其具体解救剂量见表 2。临床药师根据化疗后 48、72 h 时 MTX 的血药浓度监测结果和表 2 计算 CF 解救剂量, 医师综合考虑患儿病情及其对治疗的耐受力后采纳临床药师建议, 将入院第 6、7 天的 CF 解救剂量增至 160 mg/次, 持续静脉滴注 1 h; 为保证解救的时效性, 化疗 72 h 以后的 CF 解救剂量根据 PPK 模型预测血药浓度和表 2 进行调整; 将入院第 8 天的 CF 剂量降至 42 mg/次, 入院第 9、10 降至 21 mg/次, 入院第 11~16 天降至 10.5 mg/次; 均为每天给药 4 次。

表 2 根据 MTX 血药浓度调整 CF 解救剂量

Tab 2 Adjustment of CF rescue dose based on MTX plasma concentration

MTX 血药浓度, μmol/L	CF 每次解救剂量 ⁽²⁻³⁾
≤0.25	无需解救
>0.25~1	15 mg/m ²
>1~2	30 mg/m ²
>2~3	45 mg/m ²
>3~4	60 mg/m ²
>4~5	75 mg/m ²
>5	按 MTX 血药浓度与患者体质量计算

表 3 患儿肝肾功能监测情况

Tab 3 Liver and renal function monitoring of pediatric patient

入院时间	肾功能指标				肝功能指标				
	血肌酐, μmol/L	尿酸, μmol/L	γ-痕迹蛋白, mg/L	尿素氮, μmol/L	丙氨酸转氨酶, U/L	天冬氨酸转氨酶, U/L	总胆红素, μmol/L	γ-谷氨酰转肽酶, U/L	碱性磷酸酶, U/L
正常范围	44.2~132.6	90~420	0~1.02	2.9~7.1	7~45	10~40	2~19	0~50	42~220
第 1 天	30.2	232.0	0.93	2.56	12	19	23.8	15	234
第 7 天	160.2	463.9	1.69	8.02	9	16	18.6	10	155
第 8 天	129.6	390.3	1.70	5.47	9	17	12.9	12	152
第 9 天	111.3	306.3	1.59	3.86	11	16	7.8	11	130
第 13 天	76.8	241.6	1.46	3.06	34	24	9.9	15	128
第 15 天	46.7	189.9	1.18	3.13	26	22	13.6	32	136

(布洛芬、双氯芬酸) 抗菌药物(青霉素类、头孢菌素类)等均有可能导致 MTX 排泄减慢^[17-19]。本课题组前期另一 PPK 研究结果也证实, 奥美拉唑可使 MTX 的清除率下降约 20%, 可能是引起 MTX 消除延迟的高危因素之一^[20]; 头孢他啶主要以高活性的原型药物随尿液排泄, 按照常规剂量应用很可能增加患儿的肾脏负担, 从而导致 MTX 排泄延迟更加严重。临床药师考虑到该患儿于入院第 7 天已出现肾功能轻度受损, 故建议医师减少头孢他啶给药剂量并停用奥美拉唑, 医师采纳以上建议, 于入院第 8 天停用奥美拉唑, 换用西咪替丁 0.2 g, qd, ivgtt 继续护胃治疗, 并同时将头孢他啶下调至 0.4 g, tid, ivgtt 以减少药物相互作用对 MTX 清除的影响。

4 分析与讨论

HD-MTX 方案治疗儿童 ALL 在国内外得到了广泛的临床应用, 并在多年的理论研究和临床实践中获得不断完善与改进^[21]。对于 MTX 治疗儿童 ALL 目前尚无标准给药方案, 但大部分国际性医疗机构均已采用 24 h 持续静滴的方案^[22], 国内一般遵照《儿童急性淋巴细胞白

3.3.2 监测肝肾功能 MTX 绝大部分在肾脏以原型排泄, 小部分经肝脏生物转化后代谢, 另有少量经胆道排泄, 因此患者肝肾功能可能是影响 MTX 排泄的重要因素。近年来, 不少学者深入研究了肝肾功能等实验室指标对 MTX 排泄的影响: 国外研究提示, 患者化疗前的血肌酐水平无法准确预测 MTX 的排泄时间^[14]; 而国内研究结果显示, 其血肌酐、肌酐清除率等肾功能指标与 MTX 的清除率及其稳态血药浓度之间可能存在一定的联系^[15]。本课题组前期研究结果也表明, 血肌酐、γ-谷氨酰转肽酶等肝肾功能指标水平与 MTX 在消除相末端的暴露量存在显著相关性, 对化疗后期 MTX 毒副反应具有一定的预测作用^[16]。因此, 有必要在化疗前后实时监测患儿的肝肾功能, 并根据其变化及时调整解救方案。化疗后, 该患儿的肝肾功能基本正常, 护肝药物无需调整; 入院第 7 天可见血肌酐水平有所升高, 提示其肾功能轻度受损, 故有必要加强水化、碱化以促进 MTX 的排泄, 详见表 3。

3.3.3 联合用药 该患儿联用的药物包括奥美拉唑、头孢他啶等。相关案例报道及临床研究表明, 质子泵抑制剂(奥美拉唑、泮托拉唑、兰索拉唑)、非甾体抗炎药

血病诊疗建议(第 4 次修订)^[2]进行 HD-MTX 化疗。该诊疗建议明确提出首次解救的剂量为 15 mg/m², 并将 CF 解救时间延迟至化疗后 42 h, 这也是根据近年来众多 HD-MTX 化疗有效性、安全性的相关研究结果进行的调整。虽然在化疗中通常会采取 CF 解救以及水化、碱化等其他支持治疗, 但 MTX 在体内的代谢和排泄仍存在较大的个体差异, 且易受到年龄、体质量、肝肾功能、联合用药以及代谢相关酶和转运体的基因多态性等因素的影响, 导致部分患儿出现排泄延迟^[5], 严重者可能出现骨髓抑制、肾功能衰竭甚至死亡。因此, 血药浓度监测对实现 HD-MTX 化疗患儿的个体化解救和减少不良反应的发生具有重要的意义。

目前, 临床上通过常规监测患者化疗后 MTX 血药浓度来制订具体救援方案, 但此法花费的检测时间和解救方案的调整周期均较长。近年来兴起的 PPK 模型结合贝叶斯反馈法可利用最少时间点的血药浓度数据来获取并分析患者的个体药动力学参数, 进而对其给药方案实施个体化调整。该法具有取血次数少、采样灵活、依

从性好、时效性强等优点,尤其适用于采血较为困难的儿童、老年人等特殊人群,是目前较为理想的个体化给药解决方案^[8,23]。本课题组前期利用大样本的MTX血药浓度监测数据和相关患儿生理病理资料建立了适用于我国ALL患儿的PPK模型,并在此基础上利用Phoenix® NLME软件的“Bayesian”反馈程序自主设计了HD-MTX个体化解救预测平台,可根据患儿的基础生理病理情况和前期稀疏的血药浓度数据较为准确地预测后期任意时间点的MTX血药浓度,并据此量化CF的解救剂量。与传统的经验性救援相比,此法更加迅速,并能更精准的对特殊个体实施用药剂量调整,以有助于临床及时对特殊危重患儿的抢救。

国内外研究报道,HD-MTX导致的不良反应大多出现在化疗后数天至1周,存在一定的滞后效应,并且以黏膜损害、肝肾功 能损害以及骨髓抑制最为常见^[12]。在该患儿的药学监护过程中,其只在化疗后3 d内出现呕吐、发热症状和轻度肾功能受损,经过护胃、抗感染、水化和碱化等对症治疗后好转,解救后期并未出现严重的危及生命的不良反应;通过PPK模型结合贝叶斯反馈法预测该患儿体内MTX血药浓度很可能在化疗后336 h才能降至0.23 μmol/L,而实际上在化疗后288 h,该患儿体内MTX的血药浓度已降至0.13 μmol/L,比预期解救时间更短。这说明解救过程中临床药师的药学监护工作取得了良好的效果,为临床治疗提供了有效的帮助。

综上所述,临床药师在对MTX严重排泄延迟ALL患儿进行药学监护的过程中应充分掌握MTX排泄延迟的影响因素,并从患者的生理病理情况、化疗期间的联合用药、基因多态性等多方面着手,尽量排除可能影响MTX排泄的不利因素;同时,临床药师还应充分发挥学科专业优势,利用PPK原理为医师调整临床解救方案提供理论支持,为危重患者提供及时有效的个体化药学服务,使其得到更加安全有效的治疗。

参考文献

[1] 周剑峰. 血液病诊疗指南[M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2013: 230-286.

[2] 中华医学会儿科学分会血液学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗建议: 第4次修订[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(9): 641-644.

[3] 孙伊娜, 柴忆欢, 何海龙, 等. CCLG-ALL2008方案治疗儿童急性淋巴细胞性白血病的临床疗效[J]. 江苏医药, 2011, 37(24): 2922-2925.

[4] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南: 2016年版[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(5): 353-359.

[5] 庞露, 刘立民, 肇丽梅. 大剂量甲氨蝶呤排泄延迟影响因素的研究进展[J]. 中国药学杂志, 2013, 48(22): 1892-1896.

[6] 宋新文, 汪洋, 刘焯, 等. 高效效相色谱法测定人血清甲氨蝶呤的浓度[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(5):

448-450.

[7] 汪洋, 张华年, 陈渝军, 等. 大剂量甲氨蝶呤化学治疗48 h血药浓度与消除相末端药动学和毒副反应的关系[J]. 医药导报, 2014, 33(10): 1327-1331.

[8] ODOUL F, GUELLEC CL, LAMAGNÈRE JP, et al. Prediction of methotrexate elimination after high dose infusion in children with acute lymphoblastic leukaemia using a population pharmacokinetic approach[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 1999, 13(5): 595-604.

[9] 华瑛, 赵卫红, 卢新天. 大剂量甲氨蝶呤消除相血药浓度及其影响因素[J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(3): 211-214.

[10] WATANABE M, FUKUOKA N, TAKEUCHI T, et al. Developing population pharmacokinetic parameters for high-dose methotrexate therapy: implication of correlations among developed parameters for individual parameter estimation using the Bayesian least-squares method[J]. *Biol Pharm Bull*, 2014, 37(6): 916-921.

[11] ZHANG HN, HE XL, WANG C, et al. Impact of SLCO1B1 521T>C variant on leucovorin rescue and risk of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia treated with high-dose methotrexate[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(12): 2203-2207.

[12] HOWARD SC, MCCORMICK J, PUI CH, et al. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate[J]. *Oncologist*, 2016, 21(12): 1471-1482.

[13] SKÄRBY TV, ANDERSON H, HELDRUP J, et al. High leucovorin doses during high-dose methotrexate treatment may reduce the cure rate in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leukemia*, 2006, 20(11): 1955-1962.

[14] SKÄRBY T, JÖNSSON P, HJORTH L, et al. High-dose methotrexate: on the relationship of methotrexate elimination time vs renal function and serum methotrexate levels in 1 164 courses in 264 Swedish children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL)[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2003, 51(4): 311-320.

[15] 林晓雯, 邵宏, 聂小燕, 等. 肌酐清除率对大剂量甲氨蝶呤化疗中血药浓度的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2009, 14(3): 319-322.

[16] 李思婵, 汪洋, 陈渝军, 等. 大剂量甲氨蝶呤消除相末端药-时曲线下面积的相关因素分析[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(22): 1988-1992.

[17] CHIOUKH R, NOEL-HUDSON MS, RIBES S, et al. Proton pump inhibitors inhibit methotrexate transport by renal basolateral organic anion transporter hOAT3[J]. *Drug Metab Dispos*, 2014, 42(12): 2041-2048.

[18] KAWASE A, YAMAMOTO T, EGASHIRA S, et al. Stereoselective inhibition of methotrexate excretion by glucuronides of non-steroidal anti-inflammatory drugs via multidrug resistance protein 2 and multidrug resistance protein 4[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2015, 356(2): 366-374.

细胞毒性药品打包袋的研制及应用

刘晓晨^{1*}, 刘丽², 张立芬¹, 肇东薇¹, 董梅^{1#} (1. 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院静配中心, 哈尔滨 150086; 2. 哈尔滨医科大学大庆校区护理学院, 黑龙江大庆 163319)

中图分类号 R952 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)04-0565-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.04.32

摘要 目的: 加强静脉药物调配中心(PIVAS)工作人员的职业防护, 确保药品运送的安全、及时。方法: 用牛津布、丝绒棉、珍珠棉、硅胶、活性炭、绳等材料制作细胞毒性药品打包袋。以注射用紫杉醇脂质体为例考察打包袋的应用效果。选取PIVAS调配的注射用紫杉醇脂质体医嘱156份, 按随机数字表法分为试验组和对照组, 各78份。试验组调配药品使用细胞毒性药品打包袋进行打包, 对照组使用原有塑料打包袋进行打包。比较两组药品的打包时间、运送时间、渗漏和碎瓶情况、破损处理时间、损耗金额等。结果: 两组调配药品的运送时间比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 而试验组打包时间显著长于对照组; 对照组渗漏16瓶、碎瓶8瓶, 试验组渗漏且非溢出(渗在硅胶层)3瓶, 无碎瓶情况发生; 试验组的破损处理时间显著短于对照组, 损耗金额显著少于对照组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论: 本研究所研制的细胞毒性药品打包袋可起到防溢、抗震作用, 降低了药品损耗, 同时还加强了医护人员的职业安全防护。

关键词 细胞毒性药品; 打包袋; 静脉药物调配中心; 职业防护

Development of Cytotoxic Drug Packing Bag and Its Application

LIU Xiaochen¹, LIU Li², ZHANG Lifan¹, ZHAO Dongwei¹, DONG Mei¹ (1. Pharmacy Intravenous Admixture Service, Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150086, China; 2. Nursing College, Daqing Campus, Harbin Medical University, Heilongjiang Daqing 163319, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To strengthen the occupational protection of pharmacy intravenous admixture service (PIVAS) staff, and to ensure the safe and timely delivery of drugs. **METHODS:** The cytotoxic drug packing bag was made by oxford cloth, velvet cotton, pearl cotton, silica gel, activated carbon, rope, etc. Taking Paclitaxel liposomes for injection as an example, the application effect of packing bags was observed. A total of 156 medical orders of PIVAS formulated Paclitaxel liposomes for injection were selected and divided into test group and control group according to random number table. The dispensing drugs were packed with cytotoxic drug packing bag in trial group, and packed with previous plastic packing bag in control group. The packing time of each drug, the delivery time, leaking and shattering, the breakage processing time and loss amount were compared between 2 groups. **RESULTS:** There was no statistical significance in the delivery time between 2 groups ($P>0.05$). The packing time of trial group was significantly longer than control group; there were 16 bottles of leaking in the control group, and 8 bottles of shattering. In trial group, 3 bottles were leaking but not spilled over (infiltrated in the silica gel layer), and there was no shattering bottle; the breakage processing time of trial group was significantly shorter than that of control group; the loss amount was significantly less than that of control group, with statistical significance ($P<0.05$). **CONCLUSIONS:** The cytotoxic drug packaging bag developed in this study can play a spill-proof, anti-seismic role, reduce the loss of valuable drugs, and also strengthen the occupational safety and health protection of medical staff.

KEYWORDS Cytotoxic drug; Packing bag; Pharmacy intravenous admixture service; Occupational protection

[19] TRAN HX, HERRINGTON JD. Effect of ceftriaxone and cefepime on high-dose methotrexate clearance[J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2015, 22(6): 801-805.

[20] 李思婵, 汪洋, 陈渝军, 等. 应用群体药动学模型考察联合用药对甲氨蝶呤药动学的影响[J]. *中国新药与临床杂志*, 2017, 36(2): 79-87.

[21] 钱鑫, 李龙宽, 王清忱, 等. 大剂量甲氨蝶呤-亚叶酸钙

* 护师。研究方向: 肿瘤护理、静脉药物调配。E-mail: meizaiyu@126.com

通信作者: 主任药师, 博士。研究方向: 医院药学。E-mail: 494731096@qq.com

解救方案治疗儿童急性淋巴细胞白血病研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2016, 36(18): 1613-1618.

[22] REITER A, SCHRAPPE M, LUDWIG WD, et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients: results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86[J]. *Blood*, 1994, 84(9): 3122-3133.

[23] 张媛媛, 张永. 群体药动学用于大剂量甲氨蝶呤个体化给药研究进展[J]. *医药导报*, 2014, 33(5): 637-640.

(收稿日期: 2017-04-14 修回日期: 2017-11-27)

(编辑: 张元媛)