

## ·合理药物治疗·

## 环孢素的治疗药物监测

第一军医大学南方医院(广州 510515) 徐 峰  
江苏泰州卫生学校 (泰州 225300) 徐 静

环孢素(CsA)是从真菌属 *Tolypocladium inflatum* gams 提取得到的亲脂性环状十一肽,对T淋巴细胞具有选择性抑制作用,目前广泛用于器官移植中预防排斥反应。由于CsA的肝肾毒性和较大的药代动力学个体差异,因此在临床用药中进行CsA血药浓度监测非常必要。本文综述国外近年来在CsA治疗监测方面的进展。

CsA 的药代动力学<sup>[1,2]</sup>

一般认为CsA口服给药吸收不完全,药物主要在小肠缓慢吸收,生物利用度从<5%~89%不等,平均40%。影响CsA吸收的因素很多,胃排空减慢、胆汁分流、胃肠蠕动增加时,CsA吸收减少。进食对CsA吸收究竟影响如何,存在争议,这可能与在研究中未充分控制某些影响因素有关,如移植术后时间、食品中脂肪与热卡含量、影响胃排空的生理或病理因素<sup>[3-5]</sup>。口服给药后血液浓度达峰时间为1~8h,平均约3.8h。

CsA在体内分布较大,表观分布容积0.9~4.8L/kg,除脑组织外体内各组织均有分布。在血液中CsA与红细胞及血浆脂蛋白结合率很高,当CsA血药浓度>500ng/ml时,58%药物与红细胞结合;少数进入单核、多核淋巴细胞;33%药物分布在血浆脂蛋白中,其中CsA以34%、34%、10%之比例与高、低、极低密度脂蛋白结合,血浆中游离CsA较少<sup>[6]</sup>。脂蛋白作为CsA作用的缓冲剂,当胆固醇<120mg/dl时,CsA对CNS的毒性增加。CsA在红细胞与脂蛋白之间的分配比与温度有关,因此在监测CsA血药浓度时,如果测

定样品是血浆或血清,那么样品就必须在室温下放置1.5~2h,使CsA的分配达到平衡,血浆或血清的CsA浓度不再变化,方可测定,则影响结果。

CsA主要在肝脏由细胞色素p450酶系代谢,但新近发现CsA在小肠有首过代谢<sup>[7]</sup>,经羟化、去甲基化等一级转化为代谢物M<sub>17</sub>、M<sub>1</sub>、M<sub>21</sub>等。一级代谢物继续转化为二级代谢物。代谢物的生物学活性有疑问,体外试验表明M<sub>17</sub>的免疫抑制效应仅为母药的10~30%,其毒性也较低<sup>[8,9]</sup>。CsA的体内过程多呈二室开放模型,其消除半衰期T<sub>1/2β</sub>为5.8~24.8h(口服给药)和5.3~9.0h(静注给药)。

CsA主要经胆汁从粪便排泄,尿排泄<6%。清除率有明显的个体差异。小儿患者清除率高出40%,需较大量及多次用药,这可能与其p450酶活力较大有关。老年患者清除率低,可隔日服药。

能增加CsA血药浓度的药物有达那唑、地尔硫草、红霉素、酮康唑、甲泼尼龙、甲睾酮、尼卡地平、口服避孕药、维拉帕米等;能降低CsA血药浓度的药物有卡马西平、乙氧萘青霉素、苯巴比妥、苯妥英、利福平、生长抑素类似物等。

## CsA浓度监测方法

CsA血药浓度的测定方法很多,可分为主要检测CsA主药的“特异性方法”和同时检测主药与代谢物的“非特异性方法”两类。由于每种代谢物在总浓度中所占比例不能确定,且大多数代谢物无生物活性,因此非特异

性测定方法测得的结果易受一些不相关的结构类似物的干扰,临床意义不大。以往使用的多克隆 $^3\text{H}$ -RIA法或 $^{125}\text{I}$ -RIA法以及非特异性单克隆 $^3\text{H}$ -RIA法已逐渐淘汰。多克隆FPIA法目前也有被单克隆FPIA法取代的趋势。

特异性检测主药的方法有三大类法<sup>[10~15]</sup>:(1)HPLC法:全血样品用有机溶剂(常用乙醚或乙腈)提取,经反相 $\text{C}_8$ 或 $\text{C}_{18}$ 柱洗脱,以环孢素D为内标,以色谱峰高或峰面积定量。HPLC法技术操作难,分析时间长,每检测一份样品约需20min。全血浓度谷值(即下次服药前即刻的药物浓度)为150~250ng/ml。(2)单克隆 $^3\text{H}$ -RIA法或 $^{125}\text{I}$ -RIA法:此法简易可行,全血浓度谷值为250~400ng/ml。虽然主要是检测主药,但并非绝对与主药有特异性,与代谢物也有一定的交叉反应。(3)单克隆FPIA法:此法只特异性测定全血中CsA原形药(即母药)浓度,与HPLC法测得的结果最相近,且相关系数逼近1。单克隆FPIA法自动化程度高,操作简单,测定时间快速(22min内可测定20份样品),灵敏(全血样品CsA最低检测浓度为25ng/ml),精密(日内差异和日间差异CV<7%),与 $\text{M}_{17}$ 、 $\text{M}_{21}$ 的交叉反应低(分别<8.3%和2.5%)<sup>[16]</sup>。

#### CsA治疗监测方面的考虑

虽然测定器官移植患者CsA浓度的临床价值有争论,但是一般认为临床出现某些变化前后,检测CsA浓度可对区别排斥和药物毒性提供诊断依据<sup>[17]</sup>。通常情况下,低于治疗剂量时,患者易致排斥反应;达到中毒剂量时,患者出现药物性肝肾毒性及CNS毒性,并发感染、肿瘤。然而,患者对CsA药物代谢的个体差异常常导致中毒浓度、浓度过低、正常治疗浓度三者间浓度水平出现重叠,有的CsA浓度很低却没有排斥,有的CsA浓度很高也不表现出药物毒性,这就使根据CsA血药浓度预测、区别临床表现变得困难<sup>[18]</sup>。一定浓度的CsA对于不同患者或同一患者不同

时期可致不同作用的原因,可能与患者对CsA作用的敏感性及耐受性有关。此外,测得的CsA血药浓度可能也不能完全反映药物与组织受体结合的水平。

针对CsA药物代谢的个体差异,采用“移植前试验剂量策略”,可优化出CsA的个体化给药方案<sup>[19]</sup>。具体方法是:患者术前以2.5mg/kgCsA试验剂量静滴3h,滴前及滴后3、4、6、8、14、24h分别测CsA浓度,求出AUC及CL;二天后患者单次口服14mg/kgCsA,测定口服CsA的24h生物利用度。根据上述预试结果,求出该患者合适的CsA口服和静注剂量,使其CsA血药浓度维持在一个理想水平。

同时以“特异性方法”和“非特异性方法”测定CsA全血药物浓度,了解CsA多克隆抗体FPIA测得值P(母药+代谢物)与单克隆抗体FPIA测得值M(母药)之比值P/M,同临床表现的关系,对深入研究CsA代谢物的生物学意义,具有一定的价值<sup>[20]</sup>。

#### 参考文献

- [1] Freeman DJ. Clin Biochem, 1991, 24 (1):9
- [2] Lindholm A. Ther Drug Monit, 1991, 13 (5): 465
- [3] Lindholm A et al. Br J Clin Pharmacol. 1990, 29 (8): 541
- [4] Gupta SK et al, J Clin Pharmacol, 1990, 30 (7):643
- [5] Honchark N. Clin Biochem, 1991, 24(1):89
- [6] Verrill HL et al. Clin Chem, 1987, 33(9):423
- [7] Kolars JC et al. Lancet. 1991. 338 (8782):1488
- [8] Kronbach T et al. Clin Pharmacol Ther, 1988, 43(6):630
- [9] Yatscoff RW et al. Clin Biochem, 1991. 24(1):23
- [10] Lindholm A et al. Ther Drug Monit, 1990, 12(4):344
- [11] Beubler D et al. Ther Drug Monit.

- 1992, 14(5):424
- [12] McBride JH et al. Clin Chem, 1992, 38(11):2300
- [13] Loo JCK et al. Clin Biochem, 1991, 24(1):49
- [14] Lindholm A et al. Ther Drug Monit, 1992, 14(3):292
- [15] Quesniaux VFJ. Clin Biochem, 1991, 24(1):37
- [16] Wang PP et al. Clin Biochem, 1991, 24(1):55
- [17] Shaw LM et al. Clin Chem, 1987, 33(7):1269
- [18] Irschik E et al. Lancet, 1984, II (8404):692
- [19] Kahan BD et al. Transplantation, 1992, 53(2):345
- [20] Capone D et al. Int J Clin Pharm Res, 1992, 12(3):123-128

## 环丙沙星的临床应用 及不合理联合用药问题

上海铁路中心医院(上海 200072)

赵玉芬

环丙沙星(CPLX)具有优良的抗菌效能,广谱、安全及独特的抗菌后效应,在临床上受到广泛的关注,本文就其临床应用及不合理联合用药问题做一简要概述。

### 一、抗泌尿道感染疗效显著

体外实验表明:CPLX在同类药物中抗泌尿道感染病原体活性最高,包括对喹诺酮类敏感性差的绿脓杆菌,其 $MIC_{90} \leq 0.5 \mu g/ml$ 。文献报道治疗急性慢性泌尿道感染1111例,经统计平均治愈率为84.4%,对复杂性泌尿道感染的平均有效率亦达75%,对单纯性泌尿道感染达100%。平均治疗时间为7d,剂量为0.25~0.5g/次, bid。CPLX尚具有良好的脏器移行率,其前列腺组织浓度大大超过血清浓度,而头孢菌素则相对分布较差。据报道对50例接受前列腺术的患者于手术前后口服CPLX预防术后感染,菌尿症发生率为6%,而未服CPLX的对照组则高达38%<sup>[1]</sup>。CPLX的生物利用度高,尿排泄率高,这些药动学特性亦表明其作为抗泌尿道感染的主选药物,疗效优于其它抗生素。尤其是耐药菌株引起的复杂性泌尿道感染,

### 二、治疗淋病当为首选药物

文献报道CPLX治疗淋病445例,经统计对淋菌性尿道炎治愈率为100%,对直肠炎为99.78%,而青霉素和壮观霉素分别为88%;96%<sup>[2]</sup>。单剂量口服或 bid, 0.25~0.5g/次。但对咽部感染的效果由于病例数较少尚需进一步观察。对单剂量口服0.25gCPLX与日服2g氨苄青霉素合用1g丙磺舒5d疗法进行统计学分析比较:疗效无显著性差异。CPLX治疗对传统抗生素有抗药性的杜氏嗜血杆菌引起的软下疳疗效可靠<sup>[3]</sup>。

### 三、抗呼吸道感染效果满意

据报道CPLX治疗3181例呼吸道感染,平均治愈率为87.08%,0.5~0.75g/次, bid,多采用6~12d疗法。CPLX具有良好的支气管移行率,在呼吸道与痰中的浓度大大超过嗜血杆菌属与布兰汉氏球菌属的MICS。对多种耐药菌引起的感染有效,对肺囊性纤维化恶化合并绿脓杆菌感染疗效良好。为避免耐药,不宜长期使用。静注CPLX治疗G<sup>-</sup>杆菌引起的院内感染肺炎效果满意,但因资料有限,尚待进一步研究<sup>[4]</sup>。

X