

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.11.015

国产达沙替尼治疗慢性髓性白血病慢性期疗效及药代动力学研究

蔡涛

(中国人民解放军第八二医院, 江苏 淮安 223001)

摘要:目的 探讨国产达沙替尼对慢性髓性白血病慢性期(CML-CP)的疗效及相关药代动力学的影响。方法 选取医院收治的 CML-CP 患者 126 例,按入院顺序随机分为试验组与对照组,各 63 例。试验组患者予国产达沙替尼治疗,对照组患者予进口达沙替尼治疗。比较治疗 6 个月后两组患者的治疗效果,分析两组制剂药代动力学参数[血药峰浓度(C_{max})、达峰时间(T_{max})、半衰期($t_{1/2}$)、平均驻留时间(MRT)]差异。结果 治疗 6 个月后,两组患者血液学及细胞遗传学治疗效果比较均无明显差异($P>0.05$);两组患者所用制剂 C_{max} 及 T_{max} 水平比较均无明显差异($P>0.05$);试验组制剂 $t_{1/2}$ 及 MRT 水平均明显高于对照组($P<0.05$)。结论 国产达沙替尼治疗 CML-CP 效果较理想,且人体代谢时间较长,有利于疾病转归。

关键词:达沙替尼;慢性髓性白血病;药代动力学

中图分类号:R969.4;R969.1;R973

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)11-0046-03

Clinical Study on Domestic-Made Dasatinib Tablets for Treating Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase and Its Pharmacokinetics

Cai Tao

(The 82nd Hospital of PLA, Huai'an, Jiangsu, China 223001)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of domestic-made Dasatinib Tablets for treating patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase(CML-CP) and its related pharmacokinetics. **Methods** Totally 126 patients with CML-CP admitted to our hospital were selected and randomly divided into the experimental group and the control group according to the order of admission, 63 cases in each group. The experimental group was treated with domestic-made Dasatinib Tablets, while the control group was treated with imported Dasatinib Tablets. The treatment effects of the two groups were compared after 6 months of treatment, and the pharma-

第一作者:蔡涛(1978-),男,大学本科,副主任药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)fulu3389621@163.com。

强于阿托伐他汀,故临床应结合患者实际情况选择用药。

参考文献:

- [1] 樊晓军. 创伤性蛛网膜下腔出血的临床治疗分析[J]. 中国实用医药, 2012, 7(18): 126-127.
- [2] 岑雄图, 黄树栋. 他汀类药物预防蛛网膜下腔出血患者迟发性脑血管痉挛的疗效[J]. 中国医药导报, 2015, 12(9): 142-145.
- [3] 卢璐. 他汀类药物对蛛网膜下腔出血干预作用的 meta 分析[D]. 郑州: 郑州大学, 2016.
- [4] 周庆明, 穆苍山, 杨凯, 等. 外伤性蛛网膜下腔出血诊断[J]. 航空航天医学杂志, 2007, 18(3): 138-139.
- [5] Rohn B, Haenggi D, Etminan N, et al. Epilepsy, headache, and quality of life after resection of cerebral arteriovenous malformations[J]. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg, 2014, 75(4): 282-288.
- [6] 鲍文, 陈和木, 高晓平. 脑卒中患者运动功能评定方法的研究现状及发展趋势[J]. 安徽医药, 2011, 15(4): 502-505.
- [7] Kocaogullar Y, Ilik K, Esen H, et al. Preventive effects of intraperitoneal selenium on cerebral vasospasm in experimental subarachnoid hemorrhage[J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2010, 22(1): 53-58.
- [8] 王建飞. 创伤性蛛网膜下腔出血临床治疗分析[J]. 中国实用医药, 2012, 7(1): 129-130.
- [9] 曹奕波, 邵云飞, 张振, 等. 尼莫地平在创伤性蛛网膜下腔出血治疗中的临床疗效[J]. 中国医药科学, 2014, 4(22): 64-66.
- [10] Rabinstein AA. Secondary brain injury after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: more than vasospasm[J]. Lancet Neurol, 2011, 10: 593-595.
- [11] 周剑锋. 尼莫地平联合阿托伐他汀预防蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛 45 例临床评价[J]. 中国药业, 2015, 24(19): 33-34.
- [12] Budohoski KP, Czosnyka M, Kirkpatrick PJ, et al. Clinical relevance of cerebral autoregulation following subarachnoid haemorrhage[J]. Nat Rev Neurol, 2013, 9(3): 152-163.
- [13] Sahri M, Macdonald RL. Statins: a potential therapeutic addition to treatment for aneurysmal subarachnoid hemorrhage? [J]. World Neurosurg, 2010, 73(6): 646-653.
- [14] 王群芬. 综合护理干预对蛛网膜下腔出血患者术后生活质量的影响[J]. 齐鲁护理杂志, 2016, 22(20): 28-29.
- [15] 曹智英. 施行综合护理干预对蛛网膜下腔出血患者疗效的影响[J]. 当代医药论丛, 2014, 12(9): 16.
- [16] Eugene H, Gyuri K, Ji-Yeon L, et al. Comparison between Atorvastatin and Rosuvastatin in Renal Function Decline among Patients with Diabetes[J]. Endocrinol Metab(Seoul), 2017, 32(2): 274-280.

(收稿日期:2017-12-28;修回日期:2018-02-05)

cokinetic parameters of pharmaceutical preparations[peak concentration(C_{max}), time to peak(T_{max}), half life($t_{1/2}$) and mean residence time (MRT)] in the two groups were analyzed. **Results** After 6 months of treatment, there was no significant difference in the treatment effects of hematology and cytogenetic between the two groups($P > 0.05$), there was no significant difference in levels of C_{max} and T_{max} in the two groups($P > 0.05$). The $t_{1/2}$ of preparation and level of MRT in the experimental group were significantly higher than those in the control group($P < 0.05$). **Conclusion** Domestic-made Dasatinib Tablets is more effective in the treatment of CML-CP, and the metabolic time of human body is longer, which is beneficial to the outcome of the disease.

Key words: Dasatinib Tablets; chronic myeloid leukemia; pharmacokinetics

慢性髓性白血病(CML)属于骨髓造血干细胞克隆增殖异常产生的恶性肿瘤,根据疾病进程分为慢性期、加速期、急变期3个阶段,其中慢性髓性白血病慢性期(CML-CP)临床表现为白细胞数量剧增、骨髓象增生活跃等,由于此阶段病情尚较稳定,易取得较好治疗效果。人体9号染色体长臂第34段基因(9q34)及22号染色体长臂第11段基因(22q11)发生易位[t(9;22)q(34,11)]形成费城染色体(Ph)是CML的根本原因^[1],主要通过过度提升酪氨酸激酶活性,造成骨髓造血系统功能紊乱。因此,目前主要采用酪氨酸激酶抑制剂(TKI)药物治疗^[2],其中达沙替尼较常用。目前,达沙替尼主要有进口与国产2种制剂,但关于二者的疗效及药代动力学研究较少,本研究中旨在对其进行对比。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料与方法

纳入标准:符合CML诊断标准^[3];年龄25~55岁;首次接受TKI药物治疗;预计生存期不短于6个月;本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:有TKI药物治疗禁忌证^[2];诊断为加速期或急变期CML;合并肝肾功能障碍或不稳定心血管疾病;妊娠期或哺乳期;中途退出治疗或死亡。

病例选择与分组:选取我院2014年9月至2016年9月收治的CML-CP患者126例,按入院顺序随机分为试验组和对照组,各63例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n=63$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$,岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$,年)	病理分型(例)		
				慢性粒细胞 性白血病	不典型 CML	慢性粒-单核 细胞白血病
试验组	34/29	40.2 ± 5.7	4.3 ± 2.1	56	2	5
对照组	36/27	39.3 ± 6.2	4.6 ± 2.4	54	3	6
t/χ^2 值	0.128	0.848	0.747		0.327	
P 值	0.720	0.398	0.457		0.849	

1.2 方法

试验组患者予口服达沙替尼片(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字H20133272,规格为每支50mg),每

次100mg,1日1次;对照组患者予达沙替尼片(美国Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG,国药准字H20110425,规格为每片50mg)口服,每次100mg,1日1次。

1.3 观察指标

治疗6个月后,常规采患者静脉血于抗凝管,取样,采用血液细胞分析仪分析血细胞组成;另取静脉血样,行常规染色体检查,观察9号及22号染色体易位情况。以标准物质配制一系列梯度浓度的标准溶液,采用高效液相色谱串联质谱法(HPLC-MS/MS)制作外标曲线,嘱试验组患者清晨空腹服药100mg,分别于服药后15min,30min,45min,1h,1.5h,2h,4h,8h,12h,24h时常规采静脉血于抗凝管^[4],离心后提取上层血浆,定量稀释浓度后进样HPLC-MS/MS测定血药浓度,拟合出药时曲线,读取药代动力学参数,包括血药峰浓度(C_{max})、达峰时间(T_{max})、半衰期($t_{1/2}$)、平均驻留时间(MRT)。

1.4 疗效判定标准

根据中华医学会血液学分会(CSH)2013年制订的CML-CP治疗反应评价标准^[5]进行评估。血液学缓解(CHR):无疾病症状或体征,外周血液无髓性不成熟细胞,血小板计数(PLT) $< 4.5 \times 10^{11}/L$,白细胞计数(WBC) $< 10^{10}/L$,任意一项不满足则为未缓解。

完全细胞遗传学缓解(CCyR):Ph⁺细胞占比为0;部分细胞遗传学缓解(PCyR):Ph⁺细胞占比为1%~35%;次要细胞遗传学缓解(mCyR):Ph⁺细胞占比为36%~65%;微小细胞遗传学缓解(miniCyR):Ph⁺细胞占比为66%~95%;无缓解:Ph⁺细胞占比>95%。细胞遗传学缓解(CyR) = CCyR + PCyR + mCyR。

1.5 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计数资料以百分比表示,行 χ^2 检验;计量资料以均数±标准差表示,行 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2和表3。

3 讨论

随着化工及放射技术产业的飞速发展,人们接触到离子辐射及有害化学物质的机会日渐增多,近年来CML发病率逐年攀升。国内部分地区CML发病率可达0.36%,占白血病患者总数的15.2%^[6],且由于其症状

表2 两组患者治疗6个月后疗效比较[例(%), n=63]

组别	血液学反应		细胞遗传学反应					
	CHR	无缓解	CCyR	PCyR	mCyR	miniCyR	无缓解	CyR
试验组	63(100.00)	0(0)	45(71.43)	9(14.29)	4(6.35)	5(7.94)	0(0)	58(92.06)
对照组	62(98.41)	1(1.59)	46(73.02)	7(11.11)	6(9.52)	3(4.76)	1(1.59)	59(93.65)

表3 两组患者所用制剂药代动力学参数比较($\bar{X} \pm s$, n=63)

组别	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	MRT(h)
试验组	207.6 ± 59.4	1.0 ± 0.2	5.3 ± 1.4 [#]	5.4 ± 1.6 [#]
对照组	225.9 ± 65.1	1.0 ± 0.2	4.3 ± 0.8	4.5 ± 1.3

注:与对照组比较,[#]P<0.05。

变化较复杂,治疗费用较高,一旦进展则治愈率普遍较低,对患者身心健康及家庭负担形成极大威胁。因此,尽早对 CML-CP 患者进行有效治疗,是提升 CML 治愈率的有效保障。

通过造血干细胞移植重建患者免疫系统功能是治疗 CML 最有效、彻底的方法,但受到供体及移植物流宿主病(GVHD)的限制^[7],成功治愈且预后良好的病例极少。对于加速期或急变期 CML 患者,治疗主要围绕控制疾病进程、提升患者生存率等展开^[8],而对 CML-CP 多采取对症疗法。目前,临床公认的 CML-CP 治疗药物为 TKI 类制剂,伊马替尼、尼洛替尼、达沙替尼则是 3 种最常见的 TKI 药物^[9]。TKI 药物主要通过阻碍 Ph 表达蛋白过程中三磷酸腺苷(ATP)供能,令酪氨酸激酶活性降低并持续磷酸化^[10],从而纠正造血系统过度增殖、抗凋亡等异常。多项研究显示,不同于伊马替尼与尼洛替尼,达沙替尼可轻易通过血脑屏障^[11],对中枢神经系统复发 CML 有突出的预防效果。本研究结果显示,2 种达沙替尼制剂治疗效果均较理想,且无明显差异,表明国产达沙替尼疗效确切,对疾病转归有利,与黄晓军等^[12]的研究结论一致,可能与 2 种制剂活性成分完全一致且安全性均属良好有关。由于与血浆蛋白结合率可达 96%,达沙替尼表观分布容积(AVD)可高达 2 500 L^[13],因而能有效分散于外周血管,提升药物利用率。有研究指出,相同剂量达沙替尼在东方人种体内代谢时间明显长于西方人种^[14],可能与人类各亚种之间代谢酶活性差异有极大关系。本研究结果发现,2 种制剂的 C_{max} , T_{max} 水平无明显差异,而国产达沙替尼制剂 $t_{1/2}$ 和 MRT 水平明显较高,提示国产达沙替尼制剂更易在人体内停留,因而药效持续时间较长,有利于加快治疗进程。丁珏芳等^[15]研究认为,达沙替尼短期血浆内代谢产品以苯环对位羟基化代谢物(M20)、苯环甲基羟基化代谢物(M24)、羟乙基羧酸化代谢物(M6)等为主,如与氢氧化铝或镁等抗酸物质共同摄入将降低其暴露量,从而抑制代谢反应,维持血药浓度持久稳定。

综上所述,国产达沙替尼治疗 CML-CP 与进口达

沙替尼治疗效果类似,且能维持较长时间的血药浓度,有利于加强药效和加快治疗进程。

参考文献:

- [1] 吴圣豪,郑翠革,徐杰,等.伊马替尼联合干扰素- α 治疗慢性髓性白血病的回顾性研究[J].中华血液学杂志,2012,33(4):311-315.
- [2] 罗咏梅,郑筠.慢性粒细胞白血病临床治疗药物选择[J].中国药房,2014,25(34):3239-3243.
- [3] 中华医学会血液学分会.中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2016年版)[J].中华血液学杂志,2016,37(8):633-639.
- [4] 王磊,周枫叶,姜春菲,等.HPLC-MS/MS法测定白血病患者血浆伊马替尼与达沙替尼浓度[J].现代检验医学杂志,2016,31(1):128-131.
- [5] 中华医学会血液学分会.中国慢性髓性白血病诊断与治疗指南(2013年版)[J].中华血液学杂志,2013,34(5):464-470.
- [6] 王雅云,赵洪国,崔中光,等.达沙替尼、尼洛替尼及伊马替尼治疗新诊断慢性髓系白血病慢性期3年临床观察[J].中国实验血液学杂志,2015,23(2):356-363.
- [7] 朱雨,潘良琴,钱思轩,等.达沙替尼治疗伊马替尼耐药的BCR/ABL阳性白血病的临床研究[J].中国实验血液学杂志,2013,21(3):581-586.
- [8] 钟丽红,杜新,丘创华,等.达沙替尼治疗伊马替尼耐药的慢性髓细胞白血病急变期临床分析[J].临床血液学杂志,2016,29(6):883-886.
- [9] 胡敏,袁凯锋,李晓明,等.伊马替尼、尼洛替尼和达沙替尼对慢性粒细胞白血病慢性期患者的临床疗效[J].中国临床药理学杂志,2016,32(6):511-513.
- [10] 陈莹莹,曾庆曙.TKI治疗慢性粒细胞白血病慢性期的新目标转换[J].安徽医药,2014,18(11):2021-2024.
- [11] 林冬,周春林,刘兵城,等.达沙替尼治疗中枢神经系统复发的Ph染色体阳性混合表型急性白血病一例报告附文献复习[J].中华血液学杂志,2014,35(11):1016-1017.
- [12] 黄晓军,胡建达,李建勇,等.达沙替尼对中国慢性髓性白血病伊马替尼耐药或不耐受患者疗效及安全性研究[J].中华血液学杂志,2012,33(11):889-895.
- [13] 祝彪,李成龙,陈姣.达沙替尼联合化疗治疗初诊Ph阳性成人急性淋巴细胞白血病临床研究[J].解放军医药杂志,2016,28(10):36-39.
- [14] 苏浩明,朱婷婷,宋敏,等.达沙替尼片在中国健康人体内的药动学[J].中国新药杂志,2013,22(17):92-96.
- [15] 丁珏芳,钟大放.小分子酪氨酸激酶抑制剂的临床药代动力学研究进展[J].药学报,2013,48(7):1080-1090.

(收稿日期:2017-11-28;修回日期:2018-01-05)