

药代动力学指导治疗重型血友病 A 急性关节出血患者的疗效观察

华中科技大学同济医学院附属梨园医院 曾艳 韩红* 陈慧 蔡文 严毅进¹, 武汉 430077

摘要 目的:研究在药代动力学(PK)指导下的治疗方案对重型血友病 A 急性关节出血患者的疗效。方法:因 1~2 个关节发生急性出血而入院治疗的重型血友病 A 患者 40 例,以随机数字表法分为 A、B 组,每组 20 名。A 组以输注凝血因子Ⅷ后个体化测定的 PK 参数为依据计算用药剂量及频率;B 组以公斤体重为依据计算用药剂量及频率。在用药前、用药后 3 d 及 7 d,对 2 组患者在关节肿痛程度、关节出血及血肿吸收(B 超测定关节积液等级)等方面的情况进行评定。结果:治疗 3 d 时,A 组患者的疼痛缓解优于 B 组($P < 0.05$);治疗 7 d 时,患者血肿吸收程度优于 B 组($P < 0.05$)。结论:对于重型血友病 A 急性关节出血患者,以药代动力学为指导的个体化方案的疗效优于以公斤体重为基础的经验性方案。

关键词 药代动力学; 血友病 A; 关节出血

中图分类号 R554. *1

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20190610

Pharmacokinetics in the treatment of acute joint bleeding in patients with severe hemophilia A ZENG Yan, HAN Hong*, CHEN Hui, CAI Wen, YAN Yi-jin¹. Liyuan Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430077, China

Abstract Objective: To study the efficacy of treatment regimens under the guidance of pharmacokinetics (PK) for acute joint bleeding in severe hemophilia A. Methods: A total of 40 inpatients with severe hemophilia A, due to acute bleeding of 1-2 joints, were divided into groups A and B by a random number table ($n = 20$ each). The patients in group A were treated based on the individualized PK parameters after infusion of factor Ⅷ, and those in group B were treated based on kilograms of body weight. The bleeding degree, visual analogue scale (VAS) score and hematoma absorption (measured by B-ultrasound) were compared before, and 3 and 7 days after treatment. Results: At 3rd day of treatment, the pain relief in group A was better than that in group B ($P < 0.05$). The degree of hematoma absorption in group A was better than that in group B at 7th day of treatment ($P < 0.05$). Conclusions: For patients with severe hemophilia A acute joint bleeding, the efficacy of individualized regimen guided by PK is superior to that of weight-based empirical regimen.

Key words Pharmacokinetics; Hemophilia A; Joint bleeding

血友病 A 是一种遗传性的出血性疾病,由于基因缺陷导致凝血因子Ⅷ先天性缺乏而引起凝血功能障碍。患者表现为轻微创伤后出血倾向,重者可发生自发性出血。血友病患者最常见的出血部位为关节,尤其是膝关节、肘关节以及踝关节等。关节的反复出血会引发患者关节滑膜、软骨、骨质的破坏,病变持续发展导致关节畸形,功能障碍甚至残疾,严重降低了生活质量。虽然,现在通过预防替代治疗大大减少了血友病患者出血的发病率,但重型患者关节出血的发生仍难以避免。本文探讨在药代动力学的指导下,对重型血友病患者进行个体化治疗,让关节出血能更有效止血,减少后遗症的发生。

资料与方法

一般资料 选择 2018 年 6 月~2019 年 3 月在华中科技大学同济医学院附属梨园医院血液科诊治的 40 例重型血友病 A 男性患者,年龄 14~55 岁,平均(32.3 ± 10.1)岁。所有患者明确诊断为重型血友病 A,经检测无 FⅧ抑制物,符合血友病急性关节出血的临床诊断标准,均不伴有重要脏器(心、肺、肝、肾等)器质性病变^[1]。采用随机数字表法,将患者分为 A 组和 B 组(各 20 例),2 组患者均同意参与此次研究并签署知情同意书,此研究经医院医学伦理委员会批准。

方法 所有患者在输注人凝血因子Ⅷ(华兰生物工程股份有限公司,规格 200 IU/瓶)前完善血常规、血小板计数(platelet,PLT)、活化部分凝血活酶

¹ 华中科技大学同济医学院附属第一临床学院

* 通信作者:韩红,E-mail:hanhongy65@163.com

时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、血管性血友病因子抗原(von Willebrand Factor antigen, vWF-Ag)、蛋白 C(protein C, PC)、肝肾功能及输血前全套的检查。

A 组患者均曾经进行过药代动力学(pharmacokinetics, PK)评估,在无出血情况下,给予 15 IU/kg 凝血因子Ⅷ静脉输注,取输注凝血因子前、输注后 2、8 h,三个时间点采血检测 FⅧ活性,根据药代动力学公式计算如下参数的结果^[2]:半衰期($T_{1/2}$)= $0.3 \times \Delta t \div \log(N1/N2)$ 、药物峰浓度($C_{0.5}$)= $N2 \div (0.5)^{2/T}$ 、体内回收率(K)= $N0 \div$ 输注凝血因子活性预期峰值 $\times 100\%$ 、治疗药物用量= $2t/T \div K \times$ 体重)。按照测定的 PK 参数计算出人凝血因子Ⅷ的个体化用量,1 次/12 h,治疗 48 h 后减量至每周 2 次维持。(Δt:输注凝血因子后两次检测间隔的时间;N1:输注因子后第一次检测的体内因子活性;N2:输注因子后第二次检测的体内因子活性;t:因子治疗间隔时间)。B 组患者按公斤体重给药(15 IU/kg),1 次/12 h,治疗 48 h 后减量至每周 2 次维持。

观察指标

1. 关节疼痛强度 疼痛程度按 WHO 数字分级法视觉模拟量表(Visual Analogue Scale, VAS)评分^[3]:0 分为无痛,1~3 分为轻度疼痛,4~6 分为中度疼痛,7~10 分为重度疼痛。患者选择 1 个数字代表自觉感受的疼痛。治疗前以及治疗后 3、7 d,由 2 名责任护士用统一语境评估患者的疼痛程度,对疼痛缓解情况予以评价。

2. 血肿吸收程度 治疗前以及治疗后 7 d,由一名 B 超室医师负责测量患者血肿大小,以最大直径(mm)为单位。根据超声血肿的大小,将出血分为轻微、中等、严重^[4]。关节出血治疗后评价:明显有效即病变关节腔内出血量较治疗前减少 80%~100%;有效即减少 30%~79%;无效即减少小于 30%^[5]。

统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计学软件,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,行 t 检验。计数资料用百分数表示,率的比较用 χ^2 检验,等级计数资料采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 2 组患者的基本资料

组别	例	年龄(岁)	体重(kg)	PLT($\times 10^9/L$)	APTT(s)	vWF(%)	PC(%)
A 组	20	31.90 $\pm$ 10.45	64.55 $\pm$ 9.48	213.95 $\pm$ 53.49	104.00 $\pm$ 11.29	102.85 $\pm$ 18.84	80.75 $\pm$ 9.99
B 组	20	32.70 $\pm$ 9.98	64.15 $\pm$ 11.01	207.55 $\pm$ 48.54	99.35 $\pm$ 9.20	106.80 $\pm$ 18.73	85.00 $\pm$ 10.93

结 果

一般资料 患者年龄、体重、PLT、APTT、vWF、PC 等临床资料见表 1。2 组血友病 A 并发关节出血患者的基础资料比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。

关节疼痛强度 2 组血友病 A 患者治疗前及治疗后 7 d VAS 评分比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);而 A 组治疗后 3 d, VAS 评分低于 B 组($P < 0.05$),见表 2。

表 2 2 组治疗前、后 VAS 评分变化 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	治疗前	治疗后 3 d	治疗后 7 d
A 组	20	6.45 $\pm$ 1.05	2.55 $\pm$ 0.51	1.45 $\pm$ 0.64
B 组	20	6.75 $\pm$ 1.02	3.65 $\pm$ 0.81*	1.65 $\pm$ 0.67

注:与 A 组比较, * $P < 0.05$

出血改善情况 治疗前,2 组血友病 A 患者血肿大小比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3;治疗 7 d 后, A 组和 B 组出血改善率分别为 95% 和 70%, A 组优于 B 组($P < 0.05$),见表 4。

表 3 2 组患者治疗前出血情况 [例(%)]

组别	例	轻微	中等	严重
A 组	20	3(15)	11(55)	6(30)
B 组	20	2(10)	8(40)	10(50)

表 4 2 组患者血肿消退程度比较

组别	例	显效(例)	有效(例)	无效(例)	总有效率(%)
A 组	20	13	6	1	95
B 组	20	10	4	6	70*

注:与 A 组比较, * $P < 0.05$

讨 论

目前,重型血友病 A 合并急性关节出血患者的治疗,主要是根据病变的部位、范围及因子的供应情况,应用固定的方案规律性补充外源性凝血因子Ⅷ来保持体内因子水平,达到止血目的。然而,凝血因子在不同患者体内的代谢存在明显差异,同样的方案对于不同的患者不一定能取得类似疗效。本文根据临床表现和药代动力学对患者进行个体化的治

疗,取得更佳的疗效。

Morfini 等^[6]采用单剂量输注 50 IU/kg 凝血因子Ⅷ,分别在输注前、输注后 0.25、0.5、1、3、6、9、24、28、32、48 h 检测 FⅧ浓度,对比传统的 10 个时间点与简化的 4 个时间点(输注后 1、9、24、48 h),通过计算机获取相关参数,建立个体化的药代动力学模型,提出检测 10 个时间点与 4 个时间点的药代动力学参数(包括半衰期、清除率、体内回收率、曲线下面积、峰浓度、谷浓度等)相当。也有研究发现,取输注后即刻、2.5~3.5 h、8~10 h、22~26 h、46~50 h,5 个时间段计算的半衰期、清除率、体内回收率等 PK 参数与其相当^[7]。本研究采取输注前、输注后 2 h、8 h,3 个时间点取样后,对半衰期、药物峰浓度、体内回收率进行计算,进一步减少采样的次数,降低患者抽血的痛苦,提高了依从性,同时降低了治疗成本。

根据现有研究发现,年龄、体重、VWF 水平、蛋白 C、血小板数量等因素,都可能影响药物的半衰期及药物容积分布^[8~12]。本文在注射凝血因子Ⅷ前将这些资料作为基线进行分析,2 组患者这些数据比较并无统计学差异。表明上述因素不会对 2 组患者的各项治疗前后指标的统计差异造成影响。

本研究结果显示,2 组患者的出血都得到了阻止,关节血肿改善明显。个体化治疗组的患者,治疗 3 d 后疼痛的缓解较 B 组更加明显;治疗 7 d 后,个体化治疗组患者血肿吸收程度优于 B 组,差异有统计学意义。结果提示对于重型血友病 A 急性关节出血患者,以药代动力学为指导的个体化方案的疗效优于以公斤体重为基础的经验性方案。

参考文献

- 1 中华医学会血液学分会血栓与止血组、中国血友病协作组. 血友病诊断与治疗中国专家共识(2017 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017,38(5):364-370.
- 2 李金恒. 临床治疗药物检测的方法和应用[M]. 北京:人民卫生出版社. 2003. 181.
- 3 陈敏. 小剂量凝血因子输注治疗血友病急性关节出血的疗效分析[J]. 中国实用医药, 2019,14(14):13-15.
- 4 首都医科大学附属北京儿童医院血友病综合关怀团队. 血友病骨关节病超声诊断应用推荐方案和共识(2017 年)[J]. 中国实用儿科杂志, 2017,32(1):6-10.
- 5 孙利,姜文学,范猛,等. 32P 胶体放射性滑膜切除术治疗血友病性滑膜炎近期疗效分析[J]. 实用骨科杂志, 2017,23(3):269-272.
- 6 Morfini M, Marchesini E, Paladino E, et al. Pharmacokinetics of plasma-derived vs. recombinant FVIII concentrates: a comparative study[J]. Haemophilia, 2015,21(2):204-209.
- 7 Stass H. Determination of minimal sampling time points for reliable pharmacokinetic evaluation of recombinant factor VIII—an exploratory population pharmacokinetic analysis in paediatric patients suffering from severe haemophilia[J]. Haemophilia, 2006,12(4):50-55.
- 8 方希敏,王春艳,麦惠容,等. 年龄对重型血友病 A 患儿凝血因子Ⅷ药代动力学的影响[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2018,23(6):293-306.
- 9 Zhang Y, Roberts J, Tortorici M, et al. Population pharmacokinetics of recombinant coagulation factor VIII-Single Chain in patients with severe hemophilia A[J]. J Thromb Haemost, 2017,15(6):1106-1114.
- 10 Hofbauer CJ, Kepa S, Schemper M, et al. FVIII-binding IgG modulates FVIII half-life in patients with severe and moderate hemophilia A without inhibitors[J]. Blood, 2016,128(2):293-296.
- 11 Gennari LC, Blanco AN, Dominguez MP, et al. Endogenous or exogenous coagulation factor level and the response to activated protein C[J]. Thromb Res, 2006,118(2):269-273.
- 12 Riedl J, Ay C, Pabinger I. Platelets and hemophilia: a review of the literature[J]. Thromb Res, 2017,155(13):131-139.

(2019-06-08 收稿 2019-10-17 修回)

《内科急危重症杂志》2020 年各期重点号

- | | | | | | |
|-------|----------|-------|-----------|-------|----------|
| 第 1 期 | 消化系统疾病 | 第 2 期 | 血液病及风湿性疾病 | 第 3 期 | 神经及感染性疾病 |
| 第 4 期 | 肾脏及内分泌疾病 | 第 5 期 | 呼吸系统疾病 | 第 6 期 | 心血管疾病 |