

# 硫酸镁治疗妊娠高血压综合症的群体药动学—药效学

芮建中 杨友春 王亦流<sup>1</sup> 陈刚

(南京军区总医院, 南京 210002; <sup>1</sup> 海军总医院, 北京 100037)

**摘要** 用 NONMEM 程序分析硫酸镁治疗妊娠高血压综合症患者的群体药动学-药效学, 以快—慢速率相继静脉输注二室开放模型拟合 60 例患者的群体药动学参数, 以效应室与中央室连接的三室模型, 用参数法拟合 26 例患者的 Sigmoid  $E_{max}$  药效学模型的群体参数。采用分光光度法测定血镁浓度(以给药前的基础值作调整), 选择舒张压降低的百分率为药效指标。

硫酸镁的群体药动学参数为: 群体典型值  $K_{10}(h^{-1})$ ,  $K_{12}(h^{-1})$ ,  $K_{21}(h^{-1})$  和  $Vc(L)$  分别等于 1.62, 20.8, 2.70, 27.0, 其个体间变异  $\sigma_{K_{10}}(\%)$ ,  $\sigma_{K_{12}}(\%)$ ,  $\sigma_{K_{21}}(\%)$ ,  $\sigma_{Vc}(\%)$  分别等于 25.70, 14.13, 24.33, 34.04, 浓度的残差变异  $\sigma_E(\%)$  等于 15.03。硫酸镁的群体药效学参数为: 群体典型值  $E_{max}(\%)$ ,  $C_{e(50)}(\mu g \cdot ml^{-1})$ ,  $v$ ,  $K_{eo}(h^{-1})$  分别等于 28.73, 28.39, 4.22, 0.43。其个体间变异  $\sigma_{E_{max}}(\%)$ ,  $\sigma_{C_{e(50)}}(\%)$ ,  $\sigma_v(\%)$ ,  $\sigma_{K_{eo}}(\%)$  分别等于 56.32, 62.24, 33.47, 42.76。效应的残差变异  $\sigma'_E(\%)$  等于 28.54。

**关键词** 妊娠高血压; 硫酸镁; 群体药动学; 群体药效学; 数学模型

硫酸镁是临床治疗妊娠高血压综合症(简称妊高征)的首选药物, 有良好的解痉作用, 主要用于控制子痫发作。为了迅速预防和控制抽搐, 避免肌肉注射引起的局部反应和血镁浓度大幅度波动, 较理想的给药方法是大剂量快—慢速率相继静脉输注硫酸镁。近年的研究较多地将其作为抗高血压药<sup>[1,2]</sup>, 并用 Sheiner 等<sup>[3]</sup>提出的药动学—药效学结合模型, 考察硫酸镁降压效果的经时变化过程, 估算出硫酸镁的药动学和药效学参数。

本文用可分析个体或群体数据的 NONMEM 程序<sup>[4]</sup>(Version III, Level 1.2), 按快—慢速率相继静脉输注二房室模型一步估算出 60 例妊高征患者硫酸镁的群体药动学参数, 并用参数法分析 26 例妊高征患者硫酸镁降压效应的群体药效学特征。

## 材 料 和 方 法

### 数据来源

#### 群体药动学数据

60 例妊高征患者, 血压  $\geq 20.0/13.3$  kPa, 血清肌酐为  $68 \sim 105 \mu mol \cdot L^{-1}$ , 尿蛋白  $++ \rightarrow ++++$ , 用药前至少一周未接受过降压解痉治疗, 用快—慢速率相继静脉输注法给药, 先以负荷剂量于 1 h 内快速输注, 继以同等剂量作为维持剂量于 5 h 内慢速输注, 其年龄、体重、给药剂量(负荷剂量加维持剂量)、浓度观察总点数、每个病人取样点数和浓度观察值等统计结果见表 1。

于给药后 0~15 h 内每次取静脉血 1 ml, 用分光光度法在 HP 8452 全自动分光光度仪上测定血清镁浓度, 分析波长 540 nm, 参比波长为 630~680 nm, 线性范围为 0.50~3.50 mmol·L<sup>-1</sup>, 检测限为 0.04 mmol·L<sup>-1</sup>, 回收率为 100.4%±1.2%, 精确度 RSD<2.6%。血镁浓度用给药前的基础值作为调整。

**Tab 1 Demographic data of 60 pregnancy induced hypertensive gravidas treated with magnesium sulfate in population pharmacokinetics**

Number of patients		60
Number of levels		462
Number of level per patient (range)		7.7(4~11)
Body weight (kg)	mean±s(range)	68.36±10.06(51~95)
Age (a)	mean±s(range)	27.25±3.13(21~36)
Dose (g)	mean±s(range)	15.5±1.8(12.2~22.8)
Cp (mmol·L <sup>-1</sup> )	mean±s(range)	0.511±0.384(0~1.77)

### 群体药效学数据

26 例妊高征患者, 其病理状态、治疗条件、给药方法和血镁浓度测定方法与群体药动学数据相同, 平均年龄 26.77±3.28 岁, 平均体重 66.12±10.06 kg, 平均给药剂量 15.6±2.0 g, 浓度和效应的观察总点数均为 250。在采取血样的同时测定患者血压, 以舒张压降低的百分率为药效指标:

$$E = (E^{\circ}_{\text{DBP}} - E_{\text{DBP}}) / E^{\circ}_{\text{DBP}} \times 100\% \quad (1)$$

其中  $E^{\circ}_{\text{DBP}}$  为基础血压即给药前舒张压值;  $E_{\text{DBP}}$  为输注后每一时间所测得的舒张压值,  $E$  为药效学指标。药效观察值为 9.60±7.96% (0~32.62)%。

### 数学模型

#### 药动学模型<sup>[5]</sup>

硫酸镁的药动学模型用快—慢速率相继静脉输注二房室开放模型, 估算的参数有: 中央室消除速率常数  $K_{10}$ , 中央室向周边室一级转运速率常数  $K_{12}$ , 周边室向中央室一级转运速率常数  $K_{21}$ , 中央室分布容积  $V_c$ 。

#### 药效学模型<sup>[1,2,7]</sup>

硫酸镁的药效学模型用 Sigmoid  $E_{\text{max}}$  模型 (即 Hill 方程) 表示, 估算的药效学参数有: 可达到的最大效应  $E_{\text{max}}$ , 产生 50% 最大效应的药物浓度  $C_{e(50)}$ , 决定曲线峭度的参数  $v$  (Hill 系数)。

#### 统计学模型<sup>[8]</sup>

用对数加法模型表示药动学/药效学参数个体间变异和浓度或效应的残差变异:

$$\ln(K_j) = \ln(K) + \eta^k \quad (2)$$

$$\ln(K^{\circ}_{ij}) = \ln(K_{ij}) + \varepsilon_{ij} \quad (3)$$

其中  $K_j$  为某一患者药动学/药效学参数;  $K$  可为药动学参数均值  $K_{10}$ ,  $K_{12}$ ,  $K_{21}$ ,  $V_c$ , 或药效学参数均值  $E_{\text{max}}$ ,  $C_{e(50)}$ ,  $v$ ;  $\eta^k$  是均数为 0, 方差分别为  $\sigma^2_k$  的个体间变异;  $K^{\circ}_{ij}$  为浓度观察值  $C^{\circ}_{ij}$  或药效观察值  $E^{\circ}_{ij}$ ,  $K_{ij}$  为与  $K^{\circ}_{ij}$  相对应的预期值,  $\varepsilon_{ij}$  是均数为 0, 方差为  $\sigma^2_e$  的残差变异。

## 数据分析

### 群体药动学

建立快慢速率输注二室模型的群体药动学执行模块。NONMEM 程序通过广义最小二乘法(ELS, extended least square), 使目标函数极小, 一步得到各类参数, 包括药动学参数群体均值、个体间变异和残差变异。

### 群体药效学

药效模型中  $C_e$  为组织或作用部位的药物浓度, 稳态时血药浓度与作用部位达到平衡状态, 两者按同样速率同步衰减, 故可用不同水平稳态条件下测得的稳态浓度和效应, 直接拟合药效学参数。

在非稳态条件下, 药效与血药浓度之间存在滞后现象。Sheiner<sup>[3]</sup>提出的效应室模型方法解决了处理非稳态下药动-药效数据的困难。本文假设效应室与中央室直接相连, 中央室到效应室的药物转运速率( $K_{1e}$ )是一级过程,  $K_{1e}$ 相对于药动学模型中其它速率常数是很大的(设  $K_{1e} = 0.001K_{10}$ ), 因此药物向效应室的转运量可忽略不计, 不会改变药动学模型原有的特性。而药物从效应室消除用一级速率常数  $K_{e0}$ 表示, 则效应室药量的变化可用以下连接模型表示:

$$\frac{dA_e}{dt} = K_{1e} \cdot A_1 - K_{e0} \cdot A_e \quad (4)$$

其中  $A_e$  为效应室药量,  $A_1$  为中央室药量。NONMEM 法分析时应用三房室模型(二房室加效应室), 先以二室模型估算出每一个体的药动学参数, 再利用连接模型, 直接建立估算效应室药物浓度和药效学参数的执行模块, 估算出  $K_{e0}$ ,  $E_{max}$ ,  $C_{e(50)}$ ,  $v$ , 以及个体间变异和效应的残差变异。

## 结 果

### 群体药动学及群体药效学参数

60 例妊高征患者快慢速率静脉输注硫酸镁治疗的群体药动学参数见表 2。

26 例妊高征患者快慢速率静脉输注硫酸镁治疗的群体药效学参数见表 3。

**Tab 2 Final population pharmacokinetic parameters of 60 pregnancy induced hypertensive gravidas treated with magnesium sulfate**

Parameter	Estimated value $\pm$ s
$K_{10}(\text{h}^{-1})$	1.62 $\pm$ 0.24
$K_{12}(\text{h}^{-1})$	20.8 $\pm$ 2.37
$K_{21}(\text{h}^{-1})$	2.70 $\pm$ 0.36
$V_c(\text{L})$	27.0 $\pm$ 7.35
$\sigma_{K_{10}}(\%)$	25.70 $\pm$ 1.96*
$\sigma_{K_{12}}(\%)$	14.13 $\pm$ 1.22*
$\sigma_{K_{21}}(\%)$	24.33 $\pm$ 1.83*
$\sigma_{V_c}(\%)$	34.04 $\pm$ 2.76*
$\sigma_E(\%)$	15.03 $\pm$ 1.32*

**Tab 3 Final population pharmacodynamic parameters of 26 pregnancy induced hypertensive gravidas treated with magnesium sulfate**

Parameter	Estimated value $\pm$ s
$E_{max}(\%)$	28.73 $\pm$ 2.15
$C_{e(50)}(\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1})$	28.39 $\pm$ 2.07
$v$	4.22 $\pm$ 0.32
$K_{e0}(\text{h}^{-1})$	0.43 $\pm$ 0.033
$\sigma_{E_{max}}(\%)$	56.32 $\pm$ 5.74
$\sigma_{C_{e(50)}}(\%)$	62.24 $\pm$ 5.24
$\sigma_v(\%)$	33.47 $\pm$ 3.32
$\sigma_{K_{e0}}(\%)$	42.76 $\pm$ 4.42
$\sigma'_E(\%)$	28.54 $\pm$ 2.17

\* Estimated value of the variance components are expressed as coefficients of variation<sup>[8]</sup>.

## 讨 论

本文按快慢速率静脉输注二室模型分析 60 例妊高征患者硫酸镁治疗的群体药动学, 其结果显示了较大的个体差异,  $V_c$ ,  $K_{10}$ ,  $K_{21}$  的 RSD 分别为 34.04%, 25.70%, 24.33%。混杂参数  $\alpha(\text{h}^{-1})$ ,  $\beta(\text{h}^{-1})$  分别为 24.99 和 0.125, 按平均体重 68.36 kg 计算出  $V_c$  为  $0.395 (\text{L} \cdot \text{kg}^{-1})$ , 与文献报道不一致<sup>[1,9]</sup>。陈刚等报道了 10 名妊高征患者快慢速率静脉输注硫酸镁的药动学参数:  $\alpha(\text{h}^{-1})$  为 0.36,  $\beta(\text{h}^{-1})$  为 0.064,  $V_c(\text{L} \cdot \text{kg}^{-1})$  为 3.27。邵志高等报道了 6 名健康志愿者静脉注射硫酸镁的药动学参数:  $\alpha(\text{h}^{-1})$  为  $3.437 \pm 0.516$ ,  $\beta(\text{h}^{-1})$  为  $0.302 \pm 0.055$ ,  $V_c(\text{L} \cdot \text{kg}^{-1})$  为  $0.528 \pm 0.09$ 。说明在妊高征患者中硫酸镁分布相速率较大, 消除相半衰期延长, 而且需要足够量的病例才能较好地反映群体特征。

用参数法估算的 26 例妊高征患者硫酸镁降压的药效学参数群体典型值:  $E_{\max}(\%)$ ,  $C_{e(50)}$  ( $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ ),  $v$ ,  $K_{e0}(\text{h}^{-1})$  分别为 28.73, 28.39, 4.22, 0.43, 与文献报道<sup>[1,2]</sup>相近。药效学参数的个体差异很大:  $\sigma_{E_{\max}}(\%)$ ,  $C_{e(50)}(\%)$ ,  $\sigma_v(\%)$ ,  $\sigma'_{E}(\%)$ ,  $\sigma_{K_{e0}}(\%)$  分别为 56.32, 62.24, 33.47, 28.54, 42.76。因此, 应用药动学和临床药效学原理制定个体化给药方案, 在临床治疗中具有较大的应用价值。

研究非稳态条件下群体药效学特征, 还可应用半参数法<sup>[10~12]</sup>, 连接模型与参数法相同, 引入效应室消除速率常数  $K_{e0}$ , 由 PK 参数和连接模型可得出预测和  $C_e$ , 选择合适的  $K_{e0}$  使  $C_e$  对 E 曲线的两肢重叠, 得到每一个体的  $K_{e0}$  值后可估算出相应的  $C_e$  值, 由  $C_e$  与 E 直接进行药效学群体分析。

本文尝试应用 NONMEM 程序分析群体药动学和群体药效学数据。为临床药效学的研究提供新方法和途径, 利用群体药效学参数结合个体药效指标和药动学参数可以制定更合理的个体化给药方案。

## 参 考 文 献

- 1 陈刚, 卢建丰, 曹文. 在治疗妊娠高血压时硫酸镁的药动学—药效学模型. 中国药理学报, 1991, 12: 222
- 2 王亦流, 陈刚. 药效学模型研究硫酸镁在重度妊高征患者的降血压效应. 中国临床药理学杂志, 1994, 10: 87
- 3 Sheiner LB, Donald R, Stanski MD *et al.* Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics; application to *d*-tubocurarine. *Clin Pharmacol Ther*, 1979, 25: 358
- 4 NONMEM Project Group. NONMEM users guide, part 1~6. University of California; San Francisco, 1989
- 5 Thompson GA. Dosage regimen design: a pharmacokinetic approach. *J Clin Pharmacol*, 1992, 32: 210
- 6 Yukawa E, Higuchi S, Ohtsubo K *et al.* Population pharmacokinetics of phenytoin from routine clinical data in Japan. *J Clin Pharmacy Ther*, 1989, 14: 71
- 7 Holford NHG, Sheiner LB. Understanding the dose-effect relationship: clinical application of pharmacokinetic-pharmacodynamic models. *Clin Pharmacokinet*, 1981, 6: 429
- 8 Sheiner LB, Beal SL. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters. I. Michaelis-Menten model routine clinical pharmacokinetic data. *J Pharmacokinet*

*Biopharm*, 1980,8: 553

- 9 邵志高, 王海奇, 曹耀林. 镁离子的药代动力学研究. 中国医院药学杂志, 1980,4: 439
- 10 Fusean E and Sheiner LB. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics with a nonparametric pharmacodynamic model. *Clin Pharmacol Ther*, 1984,35: 733
- 11 Stanski DR and Maitre PO. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of thiopental: The effect of age revisited. *Anesthesiology*, 1990,72: 412
- 12 Verotta D and Sheiner LB. Semiparametric analysis of non-steady-state pharmacodynamic data. *J Pharmacokinet Biopharm*, 1991,19: 691

## POPULATION PHARMACOKINETICS/PHARMACODYNAMICS OF MAGNESIUM SULFATE IN PREGNANCY INDUCED HYPERTENSIVE GRAVIDAS TREATED WITH THE DRUG

JZ Rui, YC Yang, YN Wang\* and G Chen

(General Hospital of Nanjing Armed Forces, Nanjing 210002; \*General Hospital of Navy, Beijing 100037)

**ABSTRACT** NONMEM program was applied for analyzing population pharmacokinetics/pharmacodynamics of magnesium sulfate in pregnancy induced hypertensive patients treated with the drug. A 2-compartment open model with fast and slow consecutive intravenous infusion was used to estimate population pharmacokinetics from 60 patients. A 3-compartment model comprised an effect compartment linked to the central compartment, sigmoid  $E_{max}$  effect model and parametric method were used to estimate population pharmacodynamic parameters from 26 patients. Serum magnesium concentration was determined by spectrophotometric method and it was adjusted with basic value determined before dosage. The diastolic blood pressure lowering effect was chosen as index of effect of cardiovascular response.

The population pharmacokinetic parameters of magnesium sulfate were; the standard value of  $K_{10}(h^{-1})$ ,  $K_{12}(h^{-1})$ ,  $K_{21}(h^{-1})$ , and  $Vc(L \cdot kg^{-1})$  were estimated to be 1.62, 20.8, 2.70, and 27.0, respectively. Their interindividual variabilities were estimated to be 25.70%, 14.13%, 24.33%, and 34.04%, respectively. The residual error of concentrations was 15.03%. The population pharmacodynamic parameters of magnesium sulfate were; the standard value of  $E_{max}(\%)$ ,  $C_{e(50)}(\mu g \cdot ml^{-1})$ ,  $v$ , and  $K_{eo}(h^{-1})$  were estimated to be 28.73, 28.39, 4.22, and 0.43. Their interindividual variability were estimated to be 56.32%, 62.24%, 33.47% and 42.76%. The residual error of effect was 28.54%.

**Key words** Hypertension pregnancy induced; Magnesium sulfate; Population pharmacokinetics; Population pharmacodynamics; Mathematical model