

## NONMEM 法估算中国癫痫患者苯妥英的群体药动学参数\*

芮建中 蔡明虹 储小曼 陈刚

(南京军区总医院药理科, 南京 210002)

**摘要** 临床上常规收集的 161 例门诊癫痫患者苯妥英(DPH)的每日剂量—稳态血药浓度数据 258 对, 应用 NONMEM 程序一步估算其群体药动学参数(means and variances), 并定量地分析体重、性别、合并用药对最大消除速率  $V_m$  ( $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ), 年龄对米-曼氏常数  $K_m$  ( $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ ) 的影响。

异性间 DPH 的  $V_m$  无显著差异, 群体特征病人(体重 60 kg, 年龄  $\geq 15$  a, 未合并用苯巴比妥、安定或硝基安定)的  $V_m$  为  $439 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ,  $K_m$  为  $6.21 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。体重对  $V_m$  的调整值为  $\text{WT}/60$  的 0.57 次方, 合并用药时  $V_m$  增加  $8.4 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ , 年龄  $< 15$  a 则  $K_m$  下降 7%。

**关键词** 苯妥英; 群体药动学; NONMEM 癫痫; 统计模型; 固定效应模型

苯妥英(Phenytoin, PHT)是有效的抗癫痫药物, 临床上主要用于癫痫大发作、精神运动性发作。由于其: (1) 饱和代谢(saturable metabolism)和非线性动力学(nonlinear kinetics)性质, (2) 治疗范围窄, (3) 个体差异大<sup>[1]</sup>, 使制定适宜的个体化给药方案较为困难。在许多优化个体给药方法中 Sheiner<sup>[2]</sup>等提出的群体药动学参数结合 Bayesian 反馈法更具优越性<sup>[3-4]</sup>, 而其前提是估算出代表群体特征的药动学参数, 包括均数和方差(means and variances)。群体参数越可信, Bayesian 反馈法的结果越有应用价值。

吕明<sup>[5]</sup>等应用自编的 PKPME 程序估算 44 位门诊病人 PHT 的群体药动学参数, 但未考察生理、病理、合并用药等因素的作用。本文用美国加州大学编制的可估算一般药动学参数及一步法获得群体药动学和群体药效学参数的 NONMEM<sup>[6]</sup>程序 (Version III Level 1.2), 估算了 161 名门诊癫痫病人 PHT 的群体药动学参数, 并考察了体重、年龄、性别、合并用药等固定效应对苯妥英群体药动学参数的影响。

## 材 料 和 方 法

**数据来源** 回顾性地收集 161 例门诊癫痫患者 258 对 DPH 的每日剂量和稳态血药浓度数据(图 1), 所有病人的肝、肾功能正常, 治疗过程中合并用药改变的数据除外。癫痫患者合并用其它抗癫痫药物的统计结果见表 1, 其年龄、性别、体重、每日剂量、稳态浓度等群体统计特性见表 2。为确保达到稳态, 在同一剂量连续使用一月后测定 PHT 血药浓度, 取样时间为服药后 1~5 h。不同剂量下, 1, 2, 3, 4 对剂量—浓度数据的病人数分别为 87, 56, 15, 3。在常规条件下用 FPIA 法( $\text{TD}_x$ , Abbott)测定 DPH 的血药浓度, 该方法变异系数小于 10%。

**药动学模型** PHT 的药动学符合 Michaelis-Menten equation:<sup>[7,8]</sup>

本文于 1994 年 3 月 29 日收到。

\* 国家自然科学基金资助课题 No. 39070946

$$R_{ij} = \frac{V_{mj} \cdot C_{pssij}}{F_i \cdot (K_{mj} + C_{pssij})} \quad (1)$$

$R_{ij}(\text{mg} \cdot \text{d}^{-1})$ 是某一病人不同稳态浓度时每日剂量的预测值,  $V_{mj}(\text{mg} \cdot \text{d}^{-1})$ 是某一病人的最大消除速率常数,  $K_{mj}(\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1})$ 是某一病人的 Michaelis-Menten 常数,  $C_{pssij}(\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1})$ 是某一病人不同剂量下的稳态浓度,  $F_i$ 是某一病人的生物利用度。本文假设  $p_o$  吸收完全,  $F_i=1$ 。j 代表群体中不同病人, i 代表不同的观察点(如不同剂量, 不同稳态浓度)。

**Tab 1 Medications of 161 epileptic out-patients treated with phenytoin and other anticonvulsants**

Combined drugs	Number of patients
PHT <sup>1</sup> only	72
PHT + PB <sup>2</sup>	11
PHT + clonazepam	16
PHT + diazepam	9
PHT + CBZ <sup>3</sup>	10
PHT + VPA <sup>4</sup>	7
PHT + PB + CBZ	2
PHT + PB + VPA	2
PHT + primidone	2
Total	161

<sup>1</sup>PHT = phenytoin, <sup>2</sup>PB = phenobarbital, <sup>3</sup>CBZ = carbamazepine,

<sup>4</sup>VPA = valproate sodium

**Tab 2 Demographic data of 161 epileptic out-patients treated with phenytoin**

Number of patients	161
Age (a)	27.69 ± 14.45(3~69)
2 < age < 15	24
15 ≤ age < 30	71
30 ≤ age < 45	43
45 ≤ age < 60	11
60 ≤ age < 69	12
Sex (male/female)	88/73
Body weight (kg)	55.66 ± 13.87(13~93)
Daily dose, R (mg · d <sup>-1</sup> )	275.16 ± 77.80(100~600)
Steady-state serum phenytoin concentration, C <sub>ps</sub> (μg · ml <sup>-1</sup> )	14.61 ± 11.29(2.24~59.28)

**固定效应模型**<sup>[9,10]</sup> 分别考察体重、性别、合并用诱导肝药酶药物与  $V_{mj}$ , 以及年龄与  $K_{mj}$  之间的定量关系, 建立如下全量回归模型(full regression model):

$$V_{mj} = V_m \cdot (WT_j/60)^{b_{wt}} + (1 - \text{sex}) \cdot \theta_{\text{sex}} + \text{drug} \cdot \theta_{\text{drug}} \quad (2)$$

$$K_{mj} = K_m \cdot A_j \quad (3)$$

其中  $V_{mj}, K_{mj}$  为某一病人的药动学参数估算值,  $V_m, K_m$  为群体均值,  $WT_j$  为某一病人的体重,  $sex$  在方程中的数值男性为 1, 女性为 0,  $drug$  在方程中的数值以合并用苯巴比妥、安定、氯硝安定为 1, 其余为 0, 某一病人年龄大于等于 15 岁时  $A_j=1$ , 年龄小于 15 岁时  $A_j=\theta_{age}$ 。  $\theta_{wt}, \theta_{sex}, \theta_{drug}, \theta_{age}$  为全量回归模型中设置的结构参数, 即体重、性别、合并用药、年龄对药动学参数的固定效应值。

**统计模型**  $V_m, K_m, R_{ij}$  的统计模型可表示如下:

$$\ln(V'_{mj}) = \ln(V_{mj}) + \eta^{V_{mj}} \quad (4)$$

$$\ln(K'_{mj}) = \ln(K_{mj}) + \eta^{K_{mj}} \quad (5)$$

$$R^0_{ij} = R_{ij} + \varepsilon_{ij} \quad (6)$$

$V'_{mj}, K'_{mj}$  为某一病人的药动学参数真值, 参数  $V_{mj}, K_{mj}$  服从对数正态分布,  $\eta^{V_{mj}}, \eta^{K_{mj}}$  是独立分布的均数为 0, 方差为  $\sigma^2_{V_m}, \sigma^2_{K_m}$  的随机误差。每日剂量  $R^0_{ij}$  服从正态分布,  $\varepsilon_{ij}$  是每日剂量观察值  $R^0_{ij}$  与模型预测值  $R_{ij}$  之间的随机误差, 其均数为 0, 方差为  $\sigma^2_{\varepsilon}$ 。

**数据分析** Beal & Sheiner 研制的 NONMEM 程序通过 ELS 法 (extended least square) 使目标函数极小, 得到各类参数, 同时也能利用提供的目标函数极小值 ( $OBJ_{min}$ ), 通过固定回归模型中一个结构参数  $\theta$  (多置  $\theta$  为 0), 得到一限制性回归模型 (restricted regression model), 比较两个模型之间的目标函数之差值, 从而作假设检验。NONMEM 法中采用的 ELS 法与极大似然 (maximum likelihood,  $L_{max}$ ) 估计一致<sup>[6]</sup>, 且有下式成立:

$$OBJ_{min} = -2 \log L_{max} \quad (7)$$

目标函数之差服从 F 分布, 近似服从  $X^2$  分布, 自由度 (n) 为被固定的参数个数。本文定显著性水平为  $\alpha=0.05$ , 当  $n=1$  时,  $X^2_{0.05,1}=3.84$ , 若固定某一结构参数后, 两目标函数差值  $>3.84$ , 则存在显著性差异。最后, 依据假设检验结果, 除去无显著意义的结构参数, 得到最终回归模型 (final regression model) 和群体药动学参数。NONMEM 程序在南京大学计算机系 SUN4 UNIX4.2 环境下运行。

## 结 果

全量回归模型和限制性回归模型的假设检验结果见表 3。当  $\theta_{sex}=0$  时, 限制模型与全量模型的  $OBJ_{min}$  之差值为 0.43,  $P>0.05$ , 故性别对  $V_{mj}$  的影响没有显著意义。当分别定  $\theta_{wt}, \theta_{drug}, \theta_{age}$  为 0 时, 限制模型与全量模型的  $OBJ_{min}$  之差值分别为 139, 3.97 和 4.13,  $P<0.05$ , 故体重、合并用药对  $V_m$ , 年龄对  $K_m$  的影响有显著意义。由此可得  $V_m$  的最终回归模型如下:

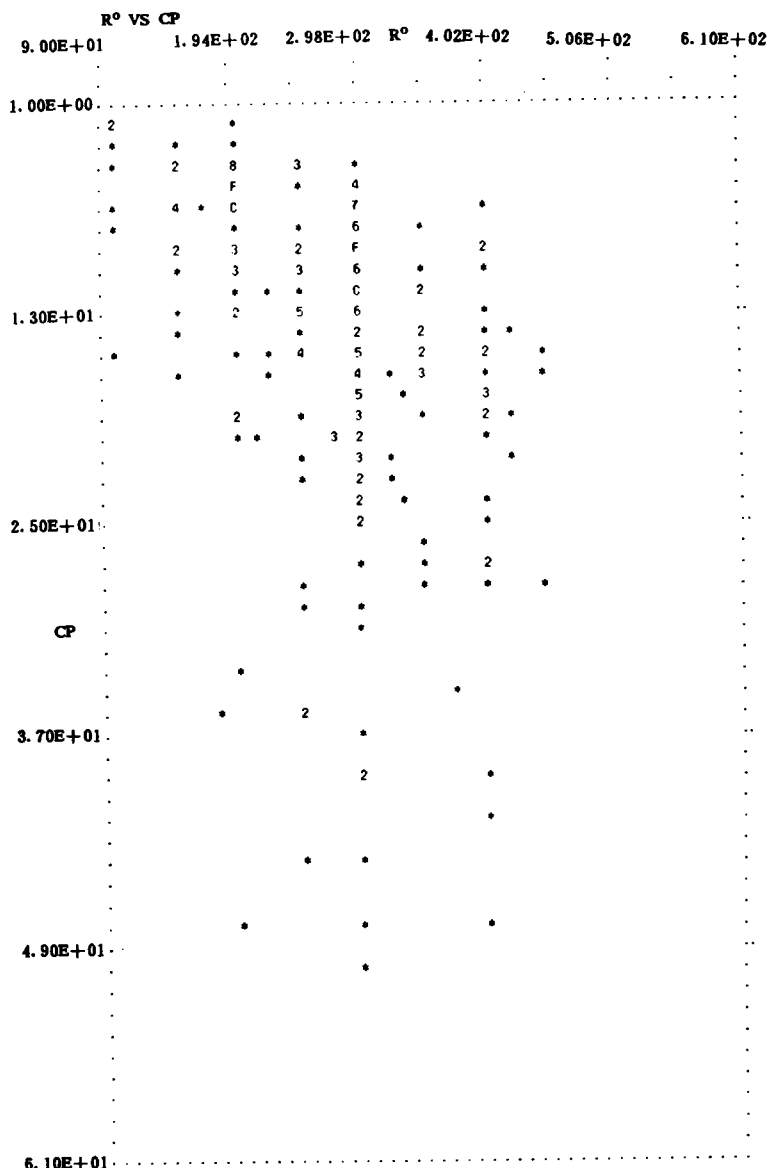
$$V_{mj} = V_m \cdot (WT_j/60)^{\theta_{wt}} + drug \cdot \theta_{drug} \quad (8)$$

由此模型估算出的群体药动学参数结果见表 3, 即 161 使癫痫患者中群体特征病人, 体重 60 kg, 年龄  $\geq 15$  岁, 未合并用苯巴比妥、地西洋 (安定)、硝地西洋 (硝基安定) 的  $V_m$  及  $K_m$  分别为  $439 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  及  $6.21 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 。体重对  $V_m$  的调整值为  $WT/60$  的 0.57 次方, 合并用苯巴比妥、地西洋、硝地西洋使  $V_m$  增加  $8.4 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。年龄  $< 15$  a 的病人  $K_m$  下降 7%。由最终回归模型得到的剂量—浓度关系见图 2。

**Tab 3 Final population pharmacokinetic parameters of phenytoin from 161 epileptic out-patients**

Parameter	Estimated value	s
$V_m$	439	68.10
$K_m$	6.21	2.78
$\theta_{wt}$	0.57	0.06
$\theta_{drug}$	8.4	0.12
$\theta_{age}$	0.93	0.10
$\sigma_{V_m}(\%)$	11.09*	1.43
$\sigma_{K_m}(\%)$	37.42*	9.20
$\sigma_E$	14.58	3.82

\* Estimation value of the variance components are expressed as coefficients of variation<sup>[11]</sup>.



**Fig 1 Relation of observed dosage rates ( $R^0_{ij}$ ,  $mg \cdot d^{-1}$ ) to steady-state serum phenytoin concentrations from 161 epileptic out-patients.**

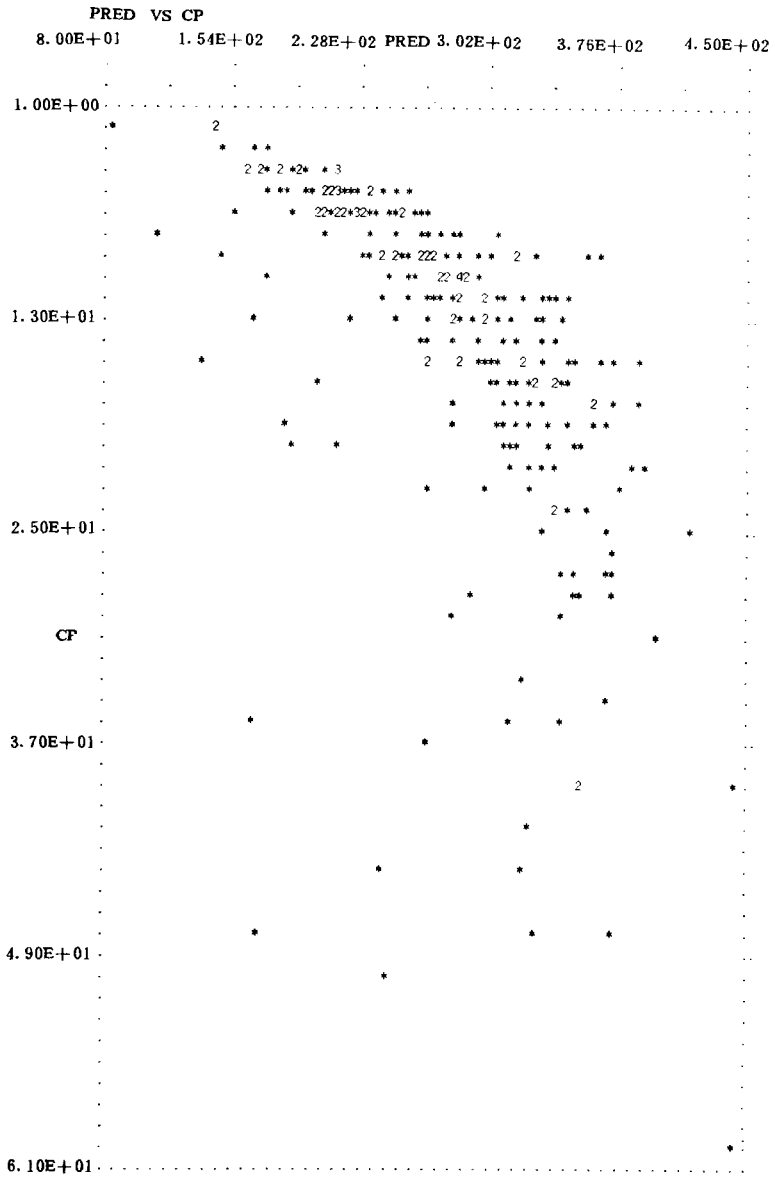


Fig 2 Relation of predicted dosage rates( $R_{ij}$ ,  $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ) to steady-state serum phenytoin concentrations from 161 epileptic out-patients.

## 讨 论

准确反映群体特性的药动学参数在制定初始给药方案和优化个体给药时,有极其重要的应用价值。本文应用 NONMEM 程序首次考察中国人服用 DPH 的癫痫患者中性别、合并用诱导肝药酶药物、体重对  $V_m$ , 年龄对  $K_m$  的影响,而且群体数量大,年龄、体重范围较广,较准确地分析 DPH 药动学参数的群体值及固定效应的作用。本研究中合并用丙戊酸、扑痫酮的病例较少,有文献报道卡马西平对 DPH 代谢的影响为双向发性<sup>[12]</sup>,故这些合并用药数据未加入回归模型中考察。本文将苯巴比妥、安定、硝基安定对  $V_m$  的影响作为同一固定效应考察,主

要是因为在数据预处理时观察到这3种药物固定效应值比较接近,另外安定和硝基安定的例数较少,有待于进一步补充。

本文得到的DPH药动学参数群体均值( $V_m=7.32 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,  $s$  1.13, RSD 11%;  $K_m=6.21 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ ,  $s$  2.78, RSD 37%)与吕明等报道的结果( $V_m=7.64 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,  $s$  2.32, RSD 10%;  $K_m=6.53 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ ,  $s$  5.44, RSD 48%)基本一致,而与国外报道的结果有较大差异:Sheiner<sup>[11]</sup>等( $V_m=7.22 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,  $s$  1.72, RSD 24%;  $K_m=4.44 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ ,  $s$  2.40, RSD 54%),Grasela<sup>[9]</sup>等( $V_m=6.22 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , RSD 11%;  $K_m=3.8 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ , RSD 56%),Yukawa<sup>[10]</sup>等( $V_m=6.15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , RSD 18%;  $K_m=3.67 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ , RSD 57%),Miller<sup>[13]</sup>等( $V_m=6.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,  $s$  1.30, RSD 20%;  $K_m=3.40 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ ,  $s$  2.47, RSD 73%)。这说明种族之间可能存在代谢差异。固定效应参数值与Yukawa等报道的结果( $\theta_w=0.55$ ,  $\theta_{ge}=0.84$ )相近。

应用本文结果可以根据病人特点制定初次给药方案,编制相应的Bayesian反馈程序,结合一点血药浓度可估算个体药动学参数,优化个体给药方案。

### 参 考 文 献

- 1 Winter ME, Tozer TN. Phenytoin. In: Evans *et al*, eds. *Applied Pharmacokinetics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring*, 2nd ed. Spokane: Applied therapeutics Inc., 1986: 493~539
- 2 Sheiner LB, Beal SL, Rosenberg B *et al*. Forecasting individual pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*, 1979, 26: 294
- 3 Burton ME, Vasko MR, Brater DC *et al*. Comparison of drug dosing methods. *Clin Pharmacokinetics*, 1985, 10: 1
- 4 Vozeh S, Muir K, Sheiner LB *et al*. Predicting individual phenytoin dosage. *Clin Pharmacokinetics*, 1985, 10: 457
- 5 吕明,周怀梧,宋继芬. 米氏消除型总体药物动力学程序. *中国药理学报*, 1990, 11: 85
- 6 NONMEM Project Group. NONMEM user guide, part 1~6. University of California, San Francisco; 1989
- 7 Richens A. Clinical pharmacokinetics of phenytoin. *Clin Pharmacokinetics*, 1979, 4: 153
- 8 Martin E, Tozer TN, Sheiner LB *et al*. The clinical pharmacokinetics of phenytoin. *J Pharmacokin Biopharm*, 1977, 5: 579
- 9 Grasela TH, Tozer TN, Sheiner LB *et al*. Steady-state pharmacokinetics of phenytoin from routinely collected patients data. *Clin Pharmacokinetics*, 1983, 8: 355
- 10 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
- 11 Sheiner LB, Beal SL. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters. I. Michaelis-Menten model routine clinical pharmacokinetic data. *J Pharmacokin Biopharm*, 1980, 8: 553
- 12 Nation RL, Evans AM, Milne RW. Pharmacokinetic drug interactions with phenytoin (Part I). *Clin Pharmacokinetics*, 1990, 18: 37
- 13 Miller R, Rheeders M. Effect of source of population data on phenytoin dosage predictions in black patients. *Clin Pharmacy*, 1989, 8: 56

# NONMEM APPROACH FOR ESTIMATING POPULATION PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF PHENYTOIN IN CHINESE EPILEPTICS\*

JZ Rui, MH Cai, XM Chu and G Chen

*(Department of Clinical Pharmacology, General Hospital of Nanjing Armed Forces, Nanjing 210002)*

**ABSTRACT** Routine clinical pharmacokinetic data collected from epileptic out-patients who received phenytoin (PHT) were analysed to estimate population pharmacokinetic parameters. There were 258 steady-state serum phenytoin concentrations and associated dosage ( $\text{mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ) from 161 out-patients. The data were analysed using NONMEM program. The influence of body weight, drug combinations and sex on the maximum elimination rate ( $V_m$ ) and age on the Michaelis-Menten constant ( $K_m$ ) were investigated.

The  $V_m$  and  $K_m$  of phenytoin in a 60 kg adult out-patient, without combination with other drugs (phenobarbital, clonazepam or diazepam) were estimated to be  $439 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  and  $6.21 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ , respectively. The best function adjusts  $V_m$  to the 0.57 power in proportion to body weight. The  $K_m$  for patients less than 15 years old was 7% less than that for adults. The  $V_m$  of patients treated with phenytoin combined with phenobarbital, clonazepam or diazepam will increase  $8.4 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ .

**Key words** Phenytoin; NONMEM; Population pharmacokinetics; Epileptic; Statistical model; Fixed-effect model

---

\* Supported by the National Natural Science Foundation of China No 39070946