

## · 短篇论著 ·

## 辛伐他汀在终末期肾病患者中的群体药代动力学研究

杨文领 张现化 闵青 邵雪岩 王思媛 尚德为 田信奎 庄震  
朱宁 张枫 张昭 张爱华

终末期肾脏病(ESRD)患者应及早接受心血管病危险因素筛查并加强对脂质代谢异常的处理,但由于现有的许多心血管病研究并不包括这一特殊人群,指导用药的资料有限<sup>[1]</sup>。另一方面,无论从生理还是伦理的角度,ESRD 患者很难接受全程 10 余次密集采血的经典药代动力学研究。群体药代动力学弥补了普通药代动力学的不足,后者通过处理稀疏数据来反映 ESRD 患者和健康人群的药物代谢清除的差异<sup>[2-3]</sup>。我们根据辛伐他汀的药代动力学特点选择采样时间<sup>[4-6]</sup>,应用非线性混合效应模型法(nonlinear mixed effect model, NONMEM)建立辛伐他汀的群体药代动力学模型,估算其群体药代动力学参数,为临床终末期肾病患者合理、安全地使用他汀类降脂药物提供理论依据。

## 一、材料与与方法

1. 对象:患有心脑血管疾病和(或)按照美国肾脏病基金会(K/DOQI)指南应用降脂药物的稳定血液透析患者,透析龄 $\geq 3$ 个月,同意参加试验并签署知情同意书。本研究获北京大学第三医院伦理委员会批准。

2. 受试药品及标本采集:辛伐他汀由杭州默沙东提供(批号 100132)。口服给药后于透析前、中、后采集 3~4 次患者血标本,离心后置于 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存。记录实际用药时间。

3. 血药浓度检测:采用高效液相色谱-质谱联用法(HPLC-MS-MS)测定血清辛伐他汀浓度。辛伐他汀标准品和标准对照品由中国药品生物制品检定所提供,纯度 99.0%。

4. 群体药代动力学模型的建立<sup>[7]</sup>:以辛伐他汀血药浓度数据为基础,应用 NONMEM 软件(美国 ICON LLC, Version VII 2)程序,考察具有一级消除特征的单、二室模型,比较目标函数值(objective function value, OFV)和模型拟合度,选取最优者为结构模型。同时考察不同协变量,

包括年龄、性别、体质量指数(BMI)、血液透析器(滤器)、吸烟、每周透析时间(每周透析次数 $\times$ 每次透析时间)、合并糖尿病、透析龄等对参数的影响,并采用逐步回归法建立回归模型。最后通过模型仿真得到每个受试者 24 h 内的血药浓度,计算其血药浓度-时间曲线(药时曲线)下面积(AUC)等药代动力学参数,与文献值进行比较,分析血液透析患者与其他人群药代动力学的差异。

## 二、结果

1. 临床资料:23 例患者参加该研究,共获得 95 份血样。其中男 11 例,女 12 例,6 例患者合并糖尿病。一般临床资料及生化检查结果见表 1。采血时 1 例血液滤过(滤器 21),其余为常规透析。采用的滤器分别为滤器 1(16 例):150 G, NIPRO 公司(日本)生产,三醋酸纤维膜,膜面积 1.5 m<sup>2</sup>;滤器 2(2 例):1.6 H,东丽公司(日本),膜材料:PMMA,膜面积 1.6 m<sup>2</sup>;滤器 3(5 例):14 L 或其他,14 L,金宝公司(德国),膜材料:POLYAMIX™,膜面积:1.4 m<sup>2</sup>。每周透析 3 次者 19 例,每次透析 4 h 者 19 例,13 例患者无尿,血流速中位数 275 ml/min。5 例曾经服用降脂药包括他汀类和血脂康,均停药超过半年。

2. 协变量筛选及最终药代动力学模型参数估计<sup>[8]</sup>:应用 NONMEM 法尝试一室模型和二室模型拟合数据,最后

表 1 23 例 ESRD 患者临床资料( $n = 23$ )

项目	数值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	60.48 $\pm$ 11.27
透析龄(年, $\bar{x} \pm s$ )	4.55 $\pm$ 3.98
BMI(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	24.11 $\pm$ 3.14
超滤量(kg, $\bar{x} \pm s$ )	2.51 $\pm$ 0.89
血红蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$ )	114.57 $\pm$ 11.29
Scr( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	905.61 $\pm$ 152.92
血磷(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	1.86 $\pm$ 0.48
甲状旁腺激素[ng/L, $M(1/4, 3/4)$ ]	126.30(92.68, 204.60)
胆固醇(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	4.82 $\pm$ 0.55
三酰甘油(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	2.58 $\pm$ 1.41
高密度脂蛋白(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	0.90 $\pm$ 0.17
低密度脂蛋白(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	2.62 $\pm$ 0.53
非高密度脂蛋白(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	3.91 $\pm$ 0.53

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2013.04.014

基金项目:中华医学会资金项目(09010030158);北京大学第三医院种子基金(2008 年度)

作者单位:100191 北京大学第三医院肾内科(杨文领、田信奎、庄震、朱宁、张枫、张爱华),药剂科(张现化、张昭),北京大学医学部药学院(闵青、邵雪岩、王思媛、尚德为)

通信作者:张爱华, Email: rosezhang998@hotmail.com

表 2 ESRD 患者药代动力学参数及与文献结果比较

项目	本研究	周志凌等 <sup>[9]</sup>	刘史佳等 <sup>[10]</sup>	张红等 <sup>[11]</sup>
例数	23	20	20	24
男(%)	47.8	100.0	100.0	100.0
年龄(岁)	64.46±9.44	24.30±1.60	22.10±1.20	19.00~24.00
体质量(kg)	60.57±11.26	65.60±8.60	62.90±2.20	-
身高(cm)	163.52±7.45	-	170.20±4.30	162.00~175.00
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.12±3.14	21.78±1.99	22.30±0.80	-
药物剂量(mg)	20	40	40	40
T <sub>1/2</sub> (h)	6.83±10.79	4.46±6.71	3.76±0.85	4.20±2.20
C <sub>max</sub> (μg/L)	12.25±8.35	5.02±3.01	7.38±1.54	10.29±7.38
T <sub>max</sub> (h)	0.90±0.27	1.93±0.78	2.10±1.00	2.10±0.80
AUC <sub>0-24</sub> (μg·h·L <sup>-1</sup> )	30.80±25.00	21.36±13.37	30.17±10.21	28.12±16.34
AUC <sub>0-∞</sub> (μg·h·L <sup>-1</sup> )	33.66±25.52	23.92±21.21	31.98±10.83	30.68±17.19

注: C<sub>max</sub>: 最大血药浓度; T<sub>max</sub>: 达峰时间; T<sub>1/2</sub>: 半衰期; AUC<sub>0-24</sub>: 0~24 h 血药浓度-时间曲线下面积; AUC<sub>0-∞</sub>: 0~∞ 的药时曲线下面积; -: 文献中未提及

根据模型结果和诊断图决定采用二室模型对数据进行拟合。本模型筛选出的协变量为滤器、吸烟、体质量指数与系统清除率(CLI)正相关。由于本研究样本数的限制, 只对协变量进行了初步考察, 最终模型中没有加入协变量。模型诊断图说明该模型能较好地拟合观测值。由该模型仿真得到每个受试者服药后的血药浓度, 进而计算出药动学参数, 见表 2。

### 三、讨论

群体药代动力学是药代动力学研究领域近几十年来发展出的一个新的分支, 其强力分析手段可以揭示药物进入体内后与机体间较深层次的各种相互关系, 在药物基础研究及临床应用方面均有较广阔的前景。群体药代动力学的最大优势在于每个患者仅需采血 2~4 次, 临床可操作性好, 而且该方法可以定量分析多种因素对药代动力学的影响, 因此有利于制定合理的个体化给药方案<sup>[2-3]</sup>。

辛伐他汀为羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂, 能抑制内源性胆固醇的合成, 改善动脉粥样斑块, 减少心血管事件的发生。单剂量口服辛伐他汀 40 mg 后, 一般在 1.3~2.4 h 血药浓度达峰, 正常人半衰期 2~4 h, 血浆蛋白结合率 95%, 13% 随尿液排出<sup>[4-6]</sup>。本研究通过建立辛伐他汀群体药代动力学模型实现终末期肾脏病患者个体化给药, 从而增加用药安全性和合理性, 提高患者的生活质量, 节约药物资源, 减少患者支出。

将本研究估算出的药代动力学参数与相关文献比较发现, 本组患者服用 20 mg 辛伐他汀的 AUC 与其他文献中受试者服用 40 mg 剂量的 AUC 接近, 推测可能与本组受试者年龄偏大、有女性参与有关。本组患者的药物清除半衰期平均值为 6.8 h, 比用药指南的 3 h<sup>[5]</sup>和文献报道的略

长, 不排除透析中体外循环对药物代谢的旷置, 应该进一步扩大样本量回答这个问题。

通过本研究所得群体药代动力学模型可能实现对血液透析患者的辛伐他汀用药实施个体化剂量调整。由于本组患者单次服用辛伐他汀 20 mg 后药时曲线下面积与其他文献健康人服用辛伐他汀 40 mg 所得结果接近, 故建议该人群初始应用辛伐他汀时宜减量。

志谢 北京大学第三医院药剂科赵荣生副教授, 北京大学医学部药学院卢炜教授

### 参 考 文 献

- [1] Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Group. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 2003, 41: S1-S91.
- [2] 张韶, 翟所迪. 非线性混合效应模型法在群体药代动力学和群体药效学中的研究进展. *国外医学·药学分册*, 2004, 31: 236-240.
- [3] 尚德为, 王曦培, 邓晨辉, 等. 定量药理学在新药研发及临床治疗药物监测方面的应用. *中国药科大学学报*, 2010, 41: 91-96.
- [4] Jemal M, Ouyang Z, Powell ML. Direct-injection LC-MS-MS method for high-throughput simultaneous quantitation of simvastatin and simvastatin acid in human plasma. *J Pharm Biomed Anal*, 2000, 23: 323-340.
- [5] 卫生部合理用药专家委员会组织编写. *中国医师药师临床用药指南*. 重庆: 重庆出版社, 2009: 609-611.
- [6] Nirogi R, Mudigonda K, Kandikere V. Chromatography-mass spectrometry methods for the quantitation of statins in biological samples. *J Pharm Biomed Anal*, 2007, 44: 379-387.
- [7] 卢炜. 群体药动学. // 魏树礼, 张强. *生物药剂学与药物动力学*. 第 2 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2004: 238-360.
- [8] 魏树礼. 多室模型. // 魏树礼, 张强. *生物药剂学与药物动力学*. 第 2 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2004: 124-142.
- [9] 周志凌, 李柳, 杨敏, 等. HPLC-MS/MS 法检测辛伐他汀血浆浓度及生物等效性研究. *中南药学*, 2009, 7: 13-16.
- [10] 刘史佳, 储继红, 居文政, 等. LC-MS/MS 法研究辛伐他汀片在健康人体内的药代动力学及生物等效性. *中国临床药理学与治疗学*, 2006, 11: 833-836.
- [11] 张红, 徐文炜, 胡晓, 等. 人血浆中辛伐他汀的 HPLC-MS/MS 测定. *中国医药工业杂志*, 2006, 37: 833-835.

(收稿日期: 2012-09-07)

(本文编辑: 孙玉玲)