

普鲁卡因胺及其代谢物的药物动力学和药效学结合模型分析¹

柳晓泉²、黄圣凯 (中国药科大学药理教研室, 南京 210009, 中国)

Combined pharmacokinetic and pharmacodynamic model analysis for procainamide and its metabolite¹

LIU Xiao-Quan, HUANG Sheng-Kai (*Department of Pharmacology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China*)

ABSTRACT The pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of procainamide (PA) and its major metabolite, acetylprocainamide (NAPA), were analyzed by extended combined pharmacokinetic and pharmacodynamic model in rabbits. The pharmacodynamic parameters K_{10} , S , $C_e(50)$, E_{max} for PA were $0.023 \pm 0.005 \text{ min}^{-1}$, 3.9 ± 1.1 , $3.6 \pm 0.9 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$, $37 \pm 10 \text{ ms}$ respectively and for NAPA were $0.061 \pm 0.017 \text{ min}^{-1}$, 2.2 ± 0.4 , $6.2 \pm 1.7 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$, $53.6 \pm 2.5 \text{ ms}$. Following PA iv to rabbit both PA and NAPA were involved in the QT_c prolongation of the initial period, but the later action was mainly associated with NAPA. Differences of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters between PA and NAPA were found.

KEY WORDS procainamide; acetylprocainamide; pharmacokinetics

摘要 用药物动力学-药效学结合模型加以扩充,对普鲁卡因胺(PA)及其活性代谢物乙酰普鲁卡因胺(NAPA)在兔体内处置和效应作定量分析。PA的 K_{10} , S , $C_e(50)$, E_{max} 值分别为 $0.023 \pm 0.005 \text{ min}^{-1}$, 3.9 ± 1.1 , $3.6 \pm 0.9 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$, $37 \pm 10 \text{ ms}$, 而NAPA的 K_{10} , S , $C_e(50)$, E_{max} 值分别为 $0.061 \pm 0.017 \text{ min}^{-1}$, 2.2 ± 0.4 , $6.2 \pm 1.7 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$, $53.6 \pm 2.5 \text{ ms}$ 。PA及NAPA的药动学和药效学参数均有差异。

关键词 普鲁卡因胺; 乙酰普鲁卡因胺; 药物动力学

普鲁卡因胺(PA)在体内的主要代谢物乙酰普鲁卡因胺(NAPA)也具有抗心律失常活

性。本文根据代谢产物动力学, 阐明PA转化成NAPA的动力学特性, 采用药物动力学-药效学结合模型(PK-PD)并加以推广, 推导公式, 藉以阐明效应动力学特性, 同时对两者产生效应的结合部位的性质, 内在活性和亲和力进行比较。

MATERIALS AND METHODS

血药浓度测定法和效应的观察指标 兔5只, ♀♂兼用, 体重 $1.80 \pm \text{SD } 0.25 \text{ kg}$, 用戊巴比妥钠 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 麻醉。做股静脉插管手术。普鲁卡因胺(上海医科大学红旗制药厂) $\text{iv } 40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 经 2, 5, 10, 20, 30, 60, 120, 180, 300 min 描记心电图, 以 QT_c 的延长作为效应指标, 并由股静脉采血 1.5 ml, 加肝素抗凝, 离心分取血浆, 用薄层法测定 PA 及 NAPA 浓度, 经 7-10 d 后, $\text{iv } 20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 乙酰普鲁卡因胺(本校药化教研室合成), 处理如前。

薄层扫描法⁽¹⁾ 血浆经碱化, 氯仿提取, 浓缩后, 在硅胶 GF₂₅₄ 薄层板上点样, 以二氯六环-二乙胺(50:2)展开, 在岛津 CS-910 双波长薄层扫描仪上选用 270 nm 作为测定波长, 240 nm 为参比波长, 进行扫描定量。

数据分析 血药-时间数据采用 PK-BPNI 程序进行拟合, 而效应-时间数据采用本组按随机模式搜索寻优的算法自编的 PK-PD-CPU 程序拟合。

THEORETICAL BASIS

PA iv 后, 原型及其形成的代谢物 NAPA 的动力学可按 Fig 1 模式描述, 其中部分 PA (即图中 D)以原形从肝外途径排出, 其速率常数为 K_{10} 。另一部分 PA 经乙酰化后转变为

Received 1989 May 11 Accepted 1990 Sep 4

¹ Project supported by the National Natural Science Foundation of China, No. 3880754

² Postgraduate student, 1989

NAPA(即图中 M)转化速率常数 K_{13} , K_{30} 为 NAPA 在其中央室的消除速率常数, K_{12} 和 K_{21} 及 K_{34} 和 K_{43} 分别表示 PA 及 NAPA 的房室间转运速率常数.

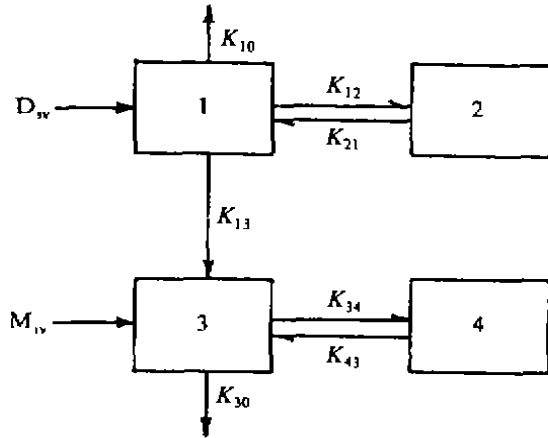


Fig 1. Pharmacokinetic model describing the disposition of procainamide (PA) and its major metabolite, *N*-acetylprocainamide (NAPA).

PA 的转化速率常数 K_{13} , 可采用统计矩方法按下式估算⁽²⁾

$$K_{13} = \frac{1}{MRT_M^{Div} - MRT_M^{Miv}} \quad [1]$$

式中 MRT_M^{Div} 和 MRT_M^{Miv} 分别表示 iv PA 及 iv NAPA 后, NAPA 的平均驻留时间.

根据上述模式, 给出 1 室中 PA 和 3 室中 NAPA 浓度的函数表达式分别为

$$C = \frac{X_0(\alpha - K_{21})}{V_c(\alpha - \beta)} e^{-\alpha t} + \frac{X_0(K_{21} - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)} e^{-\beta t} \quad [2]$$

$$C_3 = \frac{K_{13} X_0 (K_{21} - \alpha)(K_{43} - \alpha)}{V_3(\beta - \alpha)(\gamma - \alpha)(\delta - \alpha)} e^{-\alpha t} + \frac{K_{13} X_0 (K_{21} - \beta)(K_{43} - \beta)}{V_3(\alpha - \beta)(\gamma - \beta)(\delta - \beta)} e^{-\beta t} + \frac{K_{13} X_0 (K_{21} - \gamma)(K_{43} - \gamma)}{V_3(\alpha - \gamma)(\beta - \gamma)(\delta - \gamma)} e^{-\gamma t} + \frac{K_{13} X_0 (K_{21} - \delta)(K_{43} - \delta)}{V_3(\alpha - \delta)(\beta - \delta)(\gamma - \delta)} e^{-\delta t} \quad [3]$$

上式中 γ , δ , V_3 和 K_{43} 值是同一动物 iv

NAPA 后, 经拟合求得的.

将 PA iv 后的血药-时间数据按公式拟合后, 即可求得 PA 的药动学参数, 其活性代谢物 NAPA 的浓度可按(3)式算得.

PA 及 NAPA 的药效动力学分析 Shein-cr 等提出的 PK-PD 结合模型⁽³⁾并未列入活性代谢物的效应, 今加以扩充, 假设模型中, 如图 2 所示, 存在两个不同的效应室 E_D 和 E_M , 分别为 PA 及 NAPA 效应室, 且分别按一级过程与各自的 PK 房室中 1 和 3 室相连接, 上述模型中的 K_{1e} 和 K_{3e} 分别表示由相应的 PK 房室向效应室转运速率常数; K_{e0} 和 $K_{e0,m}$ 分别表示药物由效应室的消除速率常数. 药物的效应直接与其效应室中的药量有关.

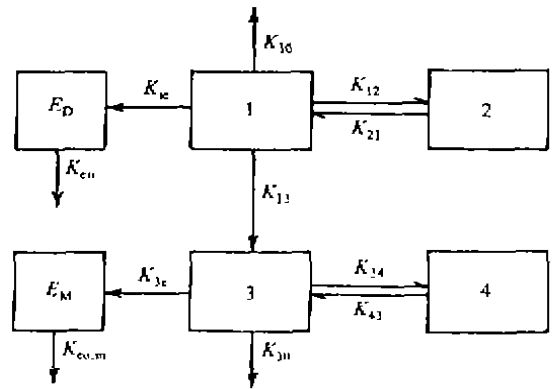


Fig 2. Extended combined pharmacokinetic and pharmacodynamic model used for the simultaneous curve-fitting of PA and NAPA concentrations in plasma and effect data.

按上述定义 PA 及 NAPA 在各自效应室中药量变化可分别用下述两式表达.

$$\frac{dx_e}{dt} = K_{1e} X_1 - K_{e0} X_e \quad [4]$$

$$\frac{dx_{e,m}}{dt} = K_{3e} X_3 - K_{e0,m} X_{e,m} \quad [5]$$

式中 X_e 和 $X_{e,m}$ 分别为原型及其代谢物在相应的效应室内药量. (4)和(5)式经拉普拉斯变换及逆变换后, 可分别给出 PA 及 NAPA 在效应室中浓度的函数表达式,

$$\begin{aligned}
 C_c &= \frac{K_{co} X_o (K_{21} - \alpha)}{V_1 (\beta - \alpha) (K_{co} - \alpha)} e^{-\alpha t} \\
 &+ \frac{K_{co} X_o (K_{21} - \beta)}{V_1 (\alpha - \beta) (K_{co} - \beta)} e^{-\beta t} \\
 &+ \frac{K_{co} X_o (K_{21} - K_{co})}{V_1 (\alpha - K_{co}) (\beta - K_{co})} e^{-K_{co} t} \\
 C_{e,m} &= \frac{K_{e,m} K_{13} X_o (K_{21} - \alpha) (K_{43} - \alpha)}{V_3 (\beta - \alpha) (\gamma - \alpha) (\delta - \alpha) (K_{e,m} - \alpha)} e^{-\alpha t} \\
 &+ \frac{K_{e,m} K_{13} X_o (K_{21} - \beta) (K_{43} - \beta)}{V_3 (\alpha - \beta) (\gamma - \beta) (\delta - \beta) (K_{e,m} - \beta)} e^{-\beta t} \\
 &+ \frac{K_{e,m} K_{13} X_o (K_{21} - \gamma) (K_{43} - \gamma)}{V_3 (\alpha - \gamma) (\beta - \gamma) (\delta - \gamma) (K_{e,m} - \gamma)} e^{-\gamma t} \\
 &+ \frac{K_{e,m} K_{13} X_o (K_{21} - \delta) (K_{43} - \delta)}{V_3 (\alpha - \delta) (\beta - \delta) (\gamma - \delta) (K_{e,m} - \delta)} e^{-\delta t} \\
 &+ \frac{K_{e,m} K_{13} X_o (K_{21} - K_{e,m}) (K_{43} - K_{e,m})}{V_3 (\alpha - K_{e,m}) (\beta - K_{e,m}) (\gamma - K_{e,m}) (\delta - K_{e,m})} e^{-K_{e,m} t} \quad [6]
 \end{aligned}$$

由于 PA 及 NAPA 均有延长 QT_c 的作用, 因此 PA iv 后, QT_c 的延长为两者共同作用的结果. 假设其总效应为 E_T⁽⁴⁾, 则

$$E_T = E_{PA} + E_{NAPA} \quad [8]$$

如前所述, 效应直接与效应室浓度有关, 若采用 S 型 E_{max} 效应模型, 则总效应分别由两个结合部位贡献: 可采用两个 Hill 函数式相加表达

$$E_T = \frac{E_{max,m} C_i^2}{C_i^2(50) + C_i^2} + \frac{E_{max,m} C_{e,m}^2}{C_{e,m}^2(50) + C_{e,m}^2} \quad [9]$$

上式中 E_{max,m}, S_m, C_{e,m} 可通过 iv NAPA 后, 时间-浓度-效应数据拟合后求得. C_{e,m} 可由(3)式给出, 故(9)式中的 E_{NAPA} 可以求得, 按 E_T = E_{PA} + E_{NAPA} 将浓度对时间进行拟合后, 再将 E_{PA} 对时间拟合, 即可得

出 PA 的药效学参数.

RESULTS AND DISCUSSION

兔 PA iv 后, 血药-时间按(2)式拟合, 见 Fig 3A, 有关参数值见 Tab 1; 而 NAPA iv 后的血药-时间同样按(2)式拟合, 见 Fig 3B, 参数值见 Tab 1, 至于 PA iv 后, 产生的乙酰化代谢物 NAPA 的经时过程, 其曲线按(3)式给出, 见 Fig 3A 呈抛物线

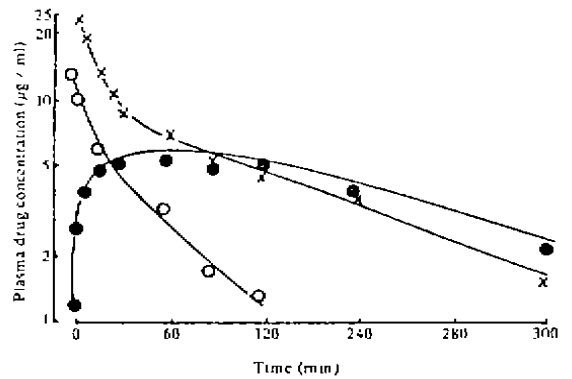


Fig 3. Representative plasma drug concentration-time profiles of PA (○) and generated NAPA (●) after iv PA 40 mg · kg⁻¹ and NAPA (×) after iv NAPA 20 mg · kg⁻¹ in rabbit #2

上述三条曲线, 由 Fig 3A 和 Fig 3B 对比中, PA 和 NAPA 均呈双指数衰减, 且有较佳拟合, 其中 PA 的分布相和消除相速率常数都比 NAPA 的相应常数要大, 提示 NAPA 在体内持续时间较长. 由 Tab 2 消除半衰期

Tab 1. PK parameters describing the time course of iv procainamide (40 mg · kg⁻¹) and acetylprocainamide (20 mg · kg⁻¹) in plasma. n = 5, $\bar{x} \pm SD$.

Procainamide			Acetylprocainamide		
Parameters		Mean ± SD	Parameters		Mean ± SD
α	(min ⁻¹)	0.20 ± 0.04	γ	(min ⁻¹)	0.135 ± 0.028
T _{1/2α}	(min)	3.6 ± 0.9	T _{1/2γ}	(min)	5.3 ± 1.1
β	(min ⁻¹)	0.0152 ± 0.0020	δ	(min ⁻¹)	0.0060 ± 0.001
T _{1/2β}	(min)	46 ± 5	T _{1/2δ}	(min)	117 ± 15
K ₁₃	(min ⁻¹)	0.027 ± 0.014	K ₃₄	(min ⁻¹)	0.078 ± 0.021
K ₁₀	(min ⁻¹)	0.016 ± 0.006	K ₃₄	(min ⁻¹)	0.045 ± 0.008
K ₁₂	(min ⁻¹)	0.10 ± 0.04	K ₃₀	(min ⁻¹)	0.0179 ± 0.0024
K ₂₁	(min ⁻¹)	0.071 ± 0.02	V ₃	(L · kg ⁻¹)	0.80 ± 0.15
V ₁	(L · kg ⁻¹)	1.5 ± 0.5			

$T_{1/2}$ 看出, NAPA 为 117 min, 而 PA 仅为 45.9 min, 前者约为后者 2.5 倍, 分布容积 NAPA 为 $0.805 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$, 而 PA 为 $1.54 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$, 约为后者一半, 又从 Fig 3A 看出 PA 在体内大量转化成 NAPA, 其转化速率常数 K_{13} 为 0.0268 min^{-1} , 而其它途径的消除速率常数 K_{10} 为 0.0156 , 因而 iv PA 后, 随着 PA 下降, NAPA 急骤上升, 在 30 min 左右 NAPA 水平已接近于 PA 水平, 然后 PA 量呈单指数衰减至 120 min 时为低水平; 而 NAPA 仍维持在较高水平. 根据 NAPA 形成和消除性质, 结合 NAPA 为有活性的代谢物的药理学试验, 提示 iv PA 后, 代谢物的效应不可忽视.

在研究血药-时间以及效应-时间关系中看出 NAPA 和 PA 浓度上升和下降过程所反映的总效应 E_T 是 E_{NAPA} 和 E_{PA} 两个效应的总和, 见 Fig 4 PA iv 后, 经 60 min 达到最大效应, 至 120 min 总效应接近 NAPA 最大效应. 这与 Fig 3A 中 PA iv 后, 经 120 min 时的浓度-时间曲线相符, 120 min 时 PA 浓度降至约 $1 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$, 而 NAPA 仍在峰值 $5 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 左右, 此后 NAPA 的效应在此水平下占有主导地位. 提示它们的药动学和药效学性质是符合的. 又 PA iv 后瞬间血药浓度为最大值, 但效应在 60 min 方能达到峰值, 见

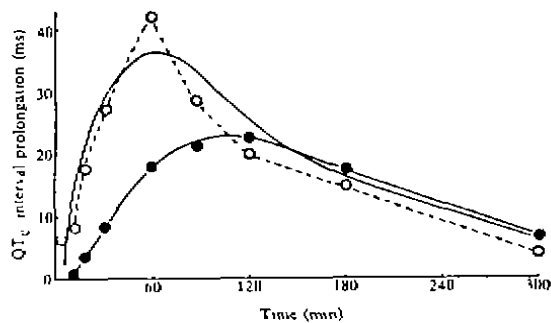


Fig 4. Representative pharmacodynamic profiles of iv PA fitted to extended combined pharmacokinetic and pharmacodynamic model (Rabbit #2) (—) predicted total effect; (○) observed total effect; (●) predicted NAPA effect.

Fig 3,4 所示, 提示效应滞后于血药浓度, 造成上述滞后现象的原因. 由 Fig 2 看出, 其一是血浆中 PA 浓度与效应室中浓度之间平衡过程需一段时间; 其二是转化成 NAPA 及其效应室之间也有一个平衡过程, 其结果如 Fig 5 所示 PA iv 后两者的效应均明显滞后于血药浓度, 即所谓逆时针滞后环.

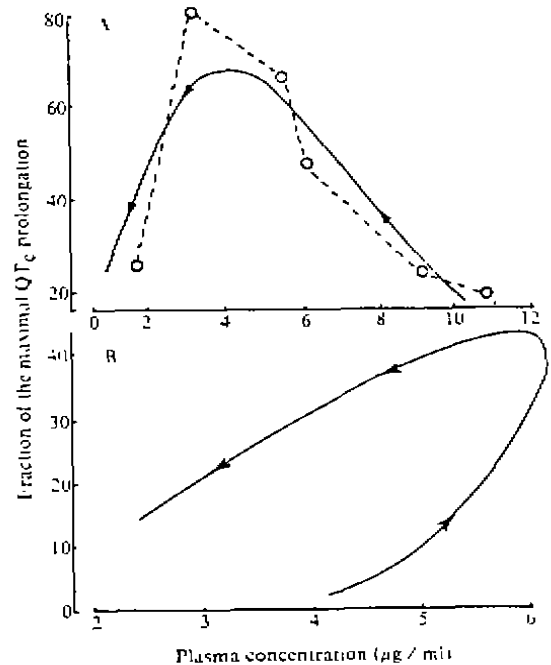


Fig 5. Relationship between the fraction of the maximal effect and plasma A) PA and B) NAPA concentration following PA iv $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ to rabbit #2. (○) observed; (—) predicted.

为了求算药效动力学参数, 按药物动力学和药效学结合模型推导的(6)和(7)式分别用 S 型 E_{max} 效应模型进行拟合, 算得 PA 和 NAPA 参数, 见 Tab 2, 并将两者平均值进行比较, 见 Tab 2.

发现所有 PD 参数均有显著性差异, 其中 PA 的 K_{e0} 值小于 NAPA, 这表示 PA 的中央室与效应室之间比 NAPA 的中央室与其效应室之间的平衡要慢, 推测 PA 的起效不及 NAPA 快. PA 的 E_{max} 值小于 NAPA, 提示 NAPA 的 QT_c 延长作用可能强于原形药物

Tab 2. Pharmacodynamic parameters describing the effect of iv procainamide and acetylprocainamide on QT interval changes in rabbits. $n=5$, $\bar{x} \pm SD$. ** $P < 0.05$, *** $P < 0.01$ vs PA.

Procainamide			Acetylprocainamide		
Parameters		Mean \pm SD	Parameters		Mean \pm SD
K_{eo}	(min^{-1})	0.023 ± 0.005	K_{eo}	(min^{-1})	$0.061 \pm 0.017^{**}$
$T_{1/2K_{eo}}$	(min)	30 ± 5	$T_{1/2K_{eo}}$	(min)	$12 \pm 4^{***}$
$C_e(50)$	($\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)	3.6 ± 0.90	$C_{e,m}(50)$	($\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$)	$6.2 \pm 1.7^*$
S		3.9 ± 1.1	S_m		$2.2 \pm 0.4^{**}$
E_{max}	(ms)	37 ± 10	$E_{max,m}$	(ms)	$53.6 \pm 2.5^*$

PA. PA 的 $C_e(50)$ 值较 NAPA 小, 反映作用部位对 PA 的亲合力比 NAPA 要大, PA 的 S 值较 NAPA 大, 提示 PA 的效应曲线的陡度大, PA 治疗范围窄可能与此有关. 按 Hill 方程解释氧合血红蛋白变构效应原理, 推测跟作用点结合产生所需 PA 和 NAPA 分别为 4 和 2 分子. 此外我们尚发现 PA iv 后, PA 和

NAPA 的 K_{eo} 值均介于快处置相和慢处置相速率常数之间, 则血浆和效应室中药物浓度的衰减均在后处置相趋于平行⁽⁵⁾, 见 Fig 6 所示.

综上所述, 根据 PK-PD 结合模型, 有可能从总效应中, 分离原药 PA 及其活性代谢物 NAPA 的各自效应的贡献, 并阐明它们在结合部位的一些药效动力学性质.

REFERENCES

- 1 Xu AX, Liu YL. Determination of procainamide and its metabolite in serum by double-wavelength thin layer chromatography. *Chin J Pharm Anal* 1987; 7 : 43
- 2 Ito H, Inui S, Matsumoto A, Asada S. Compartmental model analysis of procainamide and its metabolite N-acetylprocainamide in the rat by application of a multi-line curve fitting technique. *Yakuzaigaku* 1987; 47 : 61
- 3 Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, Miller RD, Ham J. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics : application to D-tubocurarine. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 25 : 358
- 4 Paalzow LK, Edlund PO. Multiple receptor responses : a new concept to describe the relationship between pharmacological effects and pharmacokinetics of a drug : studies on clonidine in the rat and cat. *J Pharmacokinet Biopharm* 1979; 7 : 495
- 5 Colburn WA. Simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling. *J Pharmacokinet Biopharm* 1981; 9 : 367

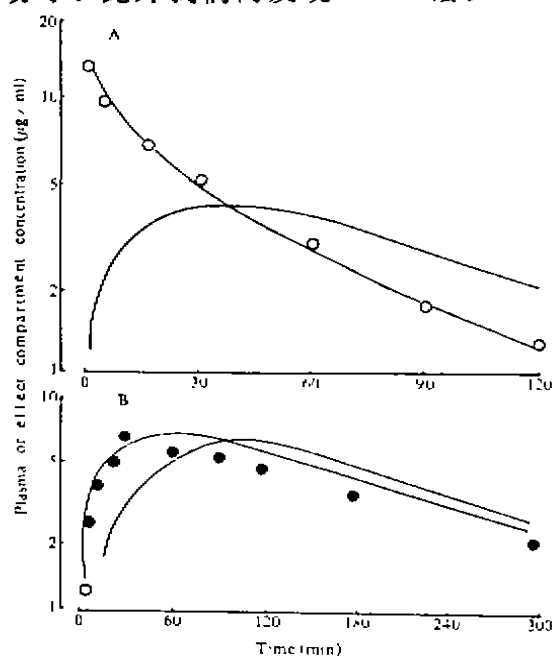


Fig 6. Relationship between time and plasma or effect compartment concentration of A) PA and B) NAPA following iv PA $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ to rabbit #2. (○) PA plasma concentration; (●) NAPA plasma concentration; (—) effect compartment concentration.