

住院病人茶碱群体药物动力学 NONMEM 法分析¹

李 珍, 陈 刚 (南京军区南京总医院 临床药理科, 南京210002, 中国)

Evaluation of theophylline population pharmacokinetics in adult hospitalized patients using NONMEM analysis¹

Li Zhen, CHEN Gang

(Department of Clinical Pharmacology, Jingling Hospital, Nanjing 210002, China)

ABSTRACT The population pharmacokinetics of theophylline was evaluated using 374 theophylline serum concentration measurements from 72 hospitalized patients through NONMEM analysis. An one-compartment open pharmacokinetic model with first-order absorption and first-order elimination was used. The effects of a variety of factors on Cl and V_d were investigated. Hypothesis testing to evaluate potentially significant factors produced a final regression model. There were about 1.25 % per year decrease in Cl at the age of 18-77. Cl was reduced by 26.8 % for patients with long history of theophylline administration and multiple dosings, and reduced by 33.9 % in OLD patients. Sex, body weight, and coadministration of acetylspiramycin had no significant effects on Cl . V_d was proportional to body weight. The final regression model allowed a *priori* estimate of the theophylline pharmacokinetic parameters in the patients. These results may be helpful to a rational individualized theophylline dosage regimen.

KEY WORDS asthma; obstructive lung diseases; theophylline; pharmacokinetics

Received 1992-07-01

Accepted 1993-10-28

¹ Project supported by the National Natural Science Foundation of China, No. 39070945.

R 874.3
摘要 对72名临床病人进行茶碱群体药物动力学研究, 用NONMEM法分析了多种因素对茶碱药物动力学过程的影响。结果表明: 在18至77 a 范围内, 年龄对清除率(Cl)有显著性影响, 每岁降低1.25 %; 长期多剂量服用茶碱的哮喘患者, Cl 降低26.8 %; OLD时 Cl 降低33.9 %; 合并用Ac-SPM时 Cl 略有降低, 但影响不大; 性别和体重对 Cl 无显著影响。

关键词 哮喘; 阻塞性肺疾病; 茶碱; 药物动力学

茶碱在体内主要经肝微粒体酶系生物转化后代谢消除。凡改变该酶系的因素均可影响茶碱的体内处置^[1,2], 临床要合理使用茶碱必须考虑这些因素的影响。以往的研究只分组考虑单因素, 选用病例较少, 很难准确反映这些因素的作用。国外提出了用于群体药物动力学的NONMEM法^[3], 适用于临床病人, 引入回归模型分析多因素影响, 并有可靠的假设检验来鉴别其影响是否显著。

本研究旨在用NONMEM法分析年龄、性别、体重、合并用乙酰螺旋霉素(acetylspiramycin, Ac-SPM, 上海信谊制药厂)、长期多剂量给药的哮喘病人、慢性阻塞性肺病(obstructive lung diseases, OLD)对茶碱清除率(Cl)的影响, 从而提高合理用药水平。

MATERIALS AND METHODS

病例 住院病人72人(男40人, 女32人), 年龄 41.7 ± 16.7 (18-77) a, 各年龄段人数分布比较均匀, 体重 56.6 ± 8.8 (41-72) kg。其中53个哮喘患者有长期多剂量服用茶碱史, 有18人被诊断为OLD, 12个患者合并使用了Ac-SPM。实验期间病人不中断给

药。按临床上原设定的给药方案，剂量根据病情轻重及病人的实际情况分别为100或200 mg。在给药前及给药后一定时间点采集血样，每个病人取样点从2至10个不等，共采集了374个血样，血药浓度范围0至25.3 mg·L⁻¹。

血药浓度测定 血清中茶碱浓度测定采用荧光偏振免疫方法(FPIA)⁽⁴⁾，灵敏度为0.51 mg·L⁻¹，测定范围0—40 mg·L⁻¹。批内测定精度CV 1.55%，批间测定精度CV 2.14%，回收率102.2±2.2%。

数据分析 用美国加州大学NONMEM程序(version 3, level 1.2)在SUN 4/110工作站，UNIX操作系统支持下运行。NONMEM方法适用于在接受治疗的临床病人中收集的数据，用回归模型描述遗传、环境、生理或病理等因素对药物处置的影响；有可靠的假设检验手段来鉴别各因素是否存在显著性影响；把经典的药物动力学模型与各固定效应因素影响的模型、个体间个体内变异的统计模型结合起来用广义的最小二乘法，一步求出群体药物动力学参数。

药物动力学模型 在治疗浓度范围内，茶碱的药物动力学过程可用一级吸收和消除的一室开放模型来描述：

$$C_p = \frac{Dk_a K_c}{Cl(k_a - K_c)} [e^{-k_e t} - e^{-k_a t}] + C_0 e^{-k_e t}$$

其中 $K_c = Cl/V_d$

其中 C_0 为血药浓度模型预测值，D 为剂量， k_a 为吸收速率常数， V_d 为分布容积，Cl 为清除率， K_e 为消除速率常数， C_0 为初始药物浓度。

回归模型 由于茶碱主要在肝脏代谢，各种影响因素主要通过影响 Cl 而起作用。所以，可用如下的全回归模型(full regression model)来表达：

$$k_a = \theta_1$$

$$V_d = \theta_2$$

$$Cl = \theta_3 + \theta_4 \cdot (A - 18) + \theta_5 \cdot S + \theta_6 \cdot W + \theta_7 \cdot H + \theta_8 \cdot D + \theta_9 \cdot G$$

其中 $\theta_1 \sim \theta_9$ 为固定效应参数，W 为总体重(kg)，A 为患者年龄(a)，S 为性别指示变量，女性 S 值为1，男性为0，H 为1表示为长期多剂量服用茶碱的哮喘病人，否则为0，D 为1表示诊断为慢性阻塞性肺病，否则为0，G 为合并用药(本文为 Ac-SPM)的给药剂量(mg·kg⁻¹)，否则 G 为0。

统计模型 参数 k_a ， V_d ，Cl 服从对数正态分布：

$$\ln k_a = \ln k_a + \eta^{(1)}$$

$$\ln V_d = \ln V_d + \eta^{(2)}$$

$$\ln Cl = \ln Cl + \eta^{(3)}$$

偏差 $\eta^{(1)}$ ， $\eta^{(2)}$ ， $\eta^{(3)}$ 服从均数为0，方差分别为 ω_{11} ， ω_{22} ， ω_{33} 的正态分布， ω_{11} ， ω_{22} ， ω_{33} 分别为 k_a ， V_d ，Cl 的方差。

血药浓度测定和模型定义等误差造成的血药浓度实测值与模型预测值之间的偏差 ϵ_{ij} ，采用加法模型：

$$C_{ij} = \hat{C}_{ij} + \epsilon_{ij}$$

C_{ij} 为血药浓度实测值， \hat{C}_{ij} 为模型预测值， ϵ_{ij} 服从均数为0，方差为 σ^2 的正态分布， σ 为个体内变异。

NONMEM 法通过广义的最小二乘法(extended least square, ELS)⁽⁵⁾，使目标函数极小，得到各类参数。同时也利用提供的目标函数极小值，当固定回归模型中一个或多个参数 θ (restricted model, 多置 θ 为0)后，可比较两个模型之间的目标函数之差，作假设检验以推知模型之间的优劣，判定该因素是否对 Cl 存在显著性影响，因为NONMEM法中采用的ELS与极大似然法一致，有下式成立：

$$Obj_{min} = -2 \ln L_{max}$$

这样，两模型目标函数之差就是 $-2 \ln L_{max}$ 之差，它近似服从 χ^2 分布，自由度(d_f)为被固定的参数个数⁽⁶⁾。显著性水平定于 $\alpha = 0.05$ ，当 d_f 为1时，比较目标函数之差与 $\chi^2_{0.05,1}$ (3.84)，可判断回归模型中各因素对茶碱 Cl 是否存在显著性影响，得到最终的回归模型，并确定各固定效应参数。

RESULTS

全回归模型和限制性回归模型假设检验，结果见 Tab 1。

ω_{12} ， ω_{13} ， ω_{23} 分别为 k_a 与 V_d ； k_a 与 Cl； V_d 与 Cl 之间的协方差，当 ω_{12} ， ω_{13} ， ω_{23} 都为0时， k_a ， V_d ，Cl 互相独立。

Tab 1说明年龄、长期多剂量服用茶碱的哮喘病人、OLD 对 Cl 有显著性影响；合并用 Ac-SPM 时 Cl 略有降低，女性比男性 Cl 略有升高，但两者影响均不显著；体重不影响 Cl。

比较分布容积 V_d 是否与体重相关，即： $V_d = \theta_2$ 与 $V_d = \theta_2 \cdot W$ 之间，可以目标函数小者为优。因为两模型参数个数相同(为非限制性

Tab 1. Hypothesis test using restricted model in model building of theophylline NONMEM analysis.

Question addressed	Parameter in null hypothesis	Difference in $-2 \ln L_{max}$	P	Conclusion
Did A influence Cl ?	$\theta_1=0$	26.78	<0.05	Yes
Did S influence Cl ?	$\theta_5=0$	1.01	>0.10	No
Did W influence Cl ?	$\theta_6=0$	0.17	>0.10	No
Did H influence Cl ?	$\theta_7=0$	12.03	<0.05	Yes
Did D influence Cl ?	$\theta_8=0$	10.93	<0.05	Yes
Did G influence Cl ?	$\theta_9=0$	0.05	>0.10	No
Was there significant Covariance between k_a , V_d and Cl	$\omega_{12}=0$ $\omega_{13}=0$ $\omega_{23}=0$	3.24	>0.05	No

回归模型), 所以自由度相同, 可直接比较目标函数之值, 以目标函数小者拟合优度高。同样, 对统计模型中药物动力学参数服从对数正态分布与服从正态分布之间作比较; 血药浓度误差为加法模型(见上述)与乘法模型(误差与血药浓度相关, 即 $C_U = \hat{C}_U(1 + \epsilon_U)$)作比较。结果见 Tab 2。

Tab 2. Nonrestricted models in model building of theophylline NONMEM analysis.

Question addressed	Difference in $-2 \ln L_{max}$	Answer
Was a model without an effect of weight on V_d as good as a model which used weight?	-2.19	No
Was the proportional error model important than additive error model?	-0.87	No
Was log normal distribution for k_a , V_d , Cl better than normal distribution?	4.15	Yes

Tab 2可知: V_d 与 W 相关, 误差模型以加法模型较好, 药物动力学参数服从对数正态分布, 从而得到如下最终的回归模型(final regression model):

$$k_a = \theta_1$$

$$V_d = \theta_2 \cdot W$$

$$Cl = \theta_3 + \theta_4 \cdot (A - 18) + \theta_7 \cdot H + \theta_8 \cdot D$$

其中

$$\theta_1 = 1.8 \pm 2.0 \text{ h}^{-1} (CV \ 116 \%)$$

$$\theta_2 = 0.47 \pm 0.10 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1} (CV \ 21.3 \%)$$

$$\theta_3 = 2.42 \pm 0.54 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1} (CV \ 22.2 \%)$$

$$\theta_4 = -1.25 \times 10^{-2} \text{ L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{a}^{-1}$$

$$\theta_7 = -0.65 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$$

$$\theta_8 = -0.82 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$$

$$\sigma = 0.62 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$$

正常18 a 成人基本 Cl 值为 $2.42 \pm 0.54 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$ (按平均体重换算为 $42.8 \pm 9.5 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$); 年龄对 Cl 影响为每岁降低 $0.0125 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$; 长期多剂量服用茶碱的哮喘病人 Cl 降低了 $0.65 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$ (26.8%); OLD 时 Cl 降低了 $0.82 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$ (33.9%)。个体内变异参数 σ 为 $0.62 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$; V_d 为 $0.47 \pm 0.10 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

DISCUSSION

Powell^[2] 报告了健康不吸烟年轻人 Cl 为 $42.0 \pm 10.4 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, 与本文 $42.8 \pm 9.5 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ 相近。在18至77 a 范围内, 年龄对 Cl 有显著性影响, 每岁约降低1.25%, Jusko 等^[7] 亦指出年龄与茶碱 Cl 呈显著的负相关。茶碱与多数在肝脏代谢消除的药物相似, 随着年龄增加清除减慢的主要原因是肝脏变小和肝血流量减少^[8]; 同时肝硬化、心力衰竭等的发生率也随之提高, 造成了 Cl 降低, $T_{1/2}$ 延长^[7]。

V_d 为 $0.47 \pm 0.10 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$, 与 Powell 报道^[2] ($0.48 \pm 0.09 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$) 一致, 而且与总体重相关。体重、性别、合并用 Ac-SPM 对茶碱 Cl 无显著性影响^[9]。

长期多剂量服用茶碱的哮喘病人, Cl 降低了26.8%, $T_{1/2}$ 延长, 这不仅与多剂量给药有关, 而且在治疗剂量时非线性消除的发生^[10],

也是造成 $T_{1/2}$ 延长的重要原因。

OLD 时 Cl 降低了 $0.82 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$ (33.9%) 为 $28.3 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, K_e 为 0.0595 h^{-1} , $T_{1/2}$ 延长了 3.95 小时。这是由于 OLD 时, 心脏代偿不足且多伴肺心病, 明显降低了茶碱 Cl , 使其消除减慢, $T_{1/2}$ 延长。

老年患者, 尤其在伴肝功能不全、肝硬化、心衰等时均可引起茶碱 Cl 降低, 导致药物在体内的蓄积, 造成中毒; 同时, 治疗剂量下茶碱非线性消除的发生给茶碱的临床合理使用带来了一定的困难, 值得引起注意。要制订合理的给药方案, 必须结合病人的具体生理病理状况, 尤其应该重视影响药物动力学过程的因素, 本文的回归方程可为临床决定给药量提供指导。当结合 Bayes 反馈法^[11], 就可以设计出优化的给药方案。

NONMEM 法分析具有病例多, 对年龄、性别、生理病理、合并用药等多种因素同时进行回归分析, 能利用零散的血药浓度数据, 易在临床开展等优点, 在个体化给药中显得尤为重要^[12]。

REFERENCES

- 1 Jonkman JHG. Therapeutic consequences of drug interactions with theophylline pharmacokinetics. *J Allergy Clin Immunol* 1986; **78**: 736-42.
- 2 Powell JR, Vozeh S, Hopewell P, Costello J, Sheiner LB, Riegelman S. Theophylline disposition in acutely ill hospitalized patients; the effect of smoking, heart failure, severe airway obstruction, and pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1978; **110**: 229-38.
- 3 Grasela TH, Antal EJ, Townsend RJ, Smith RB. An evaluation of population pharmacokinetics in therapeutic trials. Part I. Comparison of methodologies. *Chin Pharmacol Ther* 1986; **33**: 605-12.
- 4 Hill HD, Jolley ME, Wang CHJ, Quille CJ, Keegan CL, Nystrom DD, et al. Fluorescence polarization immunoassay (FPIA) for theophylline; clinical correlation and reagent stability. *Clin Chem* 1981; **27**: 1086.
- 5 Sheiner LB, Beal SL. Pharmacokinetic parameter estimates from several least squares procedures; superiority of extended least squares. *J Pharmacokinet Biopharm* 1985; **13**: 185-201.
- 6 Sheiner LB. Analysis of pharmacokinetic data using parametric models. III. Hypothesis tests and confidence intervals. *J Pharmacokinet Biopharm* 1986; **14**: 539-55.
- 7 Jusko WJ, Gardner MJ, Mangione A, Schentag JJ, Koup JR, Vance JW. Factors affecting theophylline clearance; age, tobacco, marijuana, cirrhosis, congestive heart failure, obesity, oral contraceptives, benzodiazepines, barbiturates, and ethanol. *J Pharm Sci* 1979; **68**: 1358-66.
- 8 Woodhouse KW, Wynne HA. Age-related changes in liver size and hepatic blood flow, the influence on drug metabolism in the elderly. *Clin Pharmacokinet* 1988; **15**: 287-94.
- 9 Powell JR, Thiercelin JF, Vozeh S, Sansom L, Riegelman S. The influence of cigarette smoking and sex on theophylline disposition. *Am Rev Respir Dis* 1977; **116**: 17-23.
- 10 Ishizaki T, Kubo M. Incidence of apparent Michaelis-Menten behavior of theophylline and its parameter (V_{max} and K_m) among asthmatic children and adults. *Ther Drug Monit* 1987; **9**: 11-7.
- 11 Chrystyn H, Ellis JW, Mulley BA, Peake MD. The accuracy and stability of bayesian theophylline predictions. *Ther Drug Monit* 1988; **10**: 299-305.
- 12 Li Z, Chen G, Cai MH. The application of one stage method in scheduling theophylline individual dosage. *Chin J Hosp Pharm* 1992; **12**: 291-4.