

阿托伐他汀在健康受试者中的群体药动学研究

刘家宝¹, 朱立勤^{2*}, 章 袁², 杨建伟³

1. 天津市南开医院, 天津 300100

2. 天津市第一中心医院, 天津 300192

3. 天津医科大学, 天津 300070

摘要: **目的** 建立阿托伐他汀在健康受试者中的群体药动学模型, 预测其在健康人群中群体药动学特征, 为临床合理用药提供依据。**方法** 计算机检索中国期刊全文数据库 (CNKI)、中文科技期刊全文数据库维普 (VIP) 和万方数字化期刊全文数据库、PubMed 电子检索系统和美国医学文摘数据库 (Medline), 提取阿托伐他汀的血药浓度数据, 运用非线性混合效应模型 (NONMEM) 法构建阿托伐他汀的群体药动学模型, 考察其在健康受试者体内的群体典型值特征, 并以 Bootstrap 法进行模型验证。**结果** 筛选出 11 篇文献, 共纳入 394 例受试群体。最终得到的群体药动学参数中表观清除率 (CL/F) 和表观分布容积 (V/F) 的群体典型值分别为 255 L/h、3 180 L。**结论** 经 Bootstrap 验证, 阿托伐他汀在健康受试者中的群体药动学模型稳定、可靠, 所得参数稳定、可信度较好。

关键词: 阿托伐他汀; 非线性混合效应模型; 群体药动学**中图分类号:** R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)07-0885-05**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.07.029

Population pharmacokinetics study of atorvastatin in healthy volunteers

LIU Jia-bao¹, ZHU Li-qin², ZHANG Yuan², YANG Jian-wei³

1. Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China

2. Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

3. Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Abstract: **Objective** To develop a population pharmacokinetics (PPK) model of atorvastatin for predicting the population pharmacokinetics features of atorvastatin in healthy volunteers, and to provide basis for rational use of atorvastatin. **Methods** China Journal Full-text Database (CNKI), Chinese Science and Technology Journal Full-text Database (VIP), Wanfang Database, PubMed Electronic Retrieval System, American Medical Abstract Database (Medline), etc were searched by computer. The blood concentration of atorvastatin in the literature were gained, then the PPK model of atorvastatin was constructed by nonlinear mixed effects model (NONMEM), and the population typical characteristics effects in healthy volunteers was investigated. The PPK model was validated by Bootstrap method. **Results** A total of 11 studies were included, involving 394 volunteers. The typical population values of CL/F and V/F in final PPK parameters were 255 L/h and 3 180 L. **Conclusion** Bootstrap validation confirms the stability and validity of the PPK model and parameters.

Key words: atorvastatin; nonlinear mixed effects model; population pharmacokinetics

阿托伐他汀是合成的具有选择性和竞争性的羟甲戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂, 通过抑制胆固醇在肝脏的生物合成降低血浆胆固醇和脂蛋白水平, 并且能增加肝细胞表面低密度脂蛋白受体的数量, 从而增强低密度脂蛋白的分解。临床

研究证实其可降低冠心病发生及死亡率, 同时在高血压、糖尿病、脑卒中、心绞痛等领域发挥重要的治疗作用^[1-3], 阿托伐他汀在人体内的血药浓度较低, 口服生物利用度仅为 13%, 口服吸收后通过细胞色素 P450 (CYP) 3A4 代谢, 随后经胆汁排泄。有关阿

收稿日期: 2015-03-22

作者简介: 刘家宝, 男, 硕士, 副主任药师, 研究方向为临床药学。Tel: (022)27435339 E-mail: jbltour@163.com

*通信作者 朱立勤, 女, 博士, 主任药师, 硕士研究生导师, 研究方向为临床药学。Tel: (022)23626417 E-mail: zlq0713@aliyun.com

托伐他汀群体药动学参数的研究资料甚少,本文以参加阿托伐他汀药动学试验的健康受试者为研究对象,运用非线性混合效应模型(NONMEM)法进行阿托伐他汀在健康人体中的群体药动学分析,为相关研究积累资料,同时为阿托伐他汀临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

主要采用计算机检索的方式,数据库包括中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊全文数据库维普(VIP)和万方数字化期刊全文库、PubMed电子检索系统和美国医学文摘数据库(Medline)。检索年限均为1996年1月—2014年12月,以“阿托伐他汀”、“药动学”、“生物利用度”、“atorvastatin”、“pharmacokinetics”、“population”、“bioavailability”等为检索词。文献检索语种限制为中文或英文。

1.2 纳入标准

(1)研究对象为服用阿托伐他汀片的成年(>18岁)健康受试者;(2)文献包含阿托伐他汀的血药浓度或药-时曲线数据;(3)文献包含用药人群的人口统计学资料等。

1.3 排除标准

(1)非人体临床研究试验;(2)药动学数据或人口统计学资料严重缺失;(3)重复发表的文献和普通综述性文献。

1.4 群体药动学模型的建立

模型参数主要采用代表生理意义的清除率、分布容积等,也可采用隔室间传输速率常数。基础模型的选择可以参照文献中同类药物的模型,也可以对几组具有代表性的个体数据进行初步拟合。随机效应模型即统计学模型,包括个体间变异和个体内变异(残差变异)。个体间变异指除确定性以外的变异,不同病人之间的随机误差导致的群体中每一个体的药动学参数并不完全相同,而是围绕着群体平均值在一定范围内波动。个体间变异模型有加和型、比例型和指数型。残差变异指个体间变异以外的变异,包括取样、分析方法、模型设定误差和实验研究人员等造成的误差,以及患者自身随时间的变异导致的拟合值与观测值之间的差异。残差模型有加和型(变异在高浓度与低浓度时一致)、比例型(变异随浓度的增加而增加)和混合型等。研究中在基础模型上分别比较不同随机效应模型,取变异值最

小的模型为最终随机效应模型。

1.5 群体药动学模型的评价

通过绘制模型拟合优度图^[4-5]可以直观反映和比较模型拟合度的优劣势。主要包括绘制个体预测值对观测值、群体预测值对观测值、权重残差对群体预测值、个体权重残差对个体预测值等散点图。个体预测值是指由模型的药物动力学个体参数计算出的拟合结果。在全部数值范围内,数据点应当在截距为0,斜率为1的直线两侧随机均匀分布。趋势线越接近对角线,说明拟合的精密程度越高。权重残差对群体预测值图和权重残差对群体预测值图可以评价曲线拟合总体的优劣,即加权残差介于-4~4,表明模型拟合效果较好。

1.6 群体药动学模型的验证

自举法是一种有放回的再抽样方法^[6],该方法可充分利用样本提供的信息进行数据重采样。而直观预测检验采用模拟数据集对模型进行评价,从而确定模型能否再现目前数据集的特征^[7-8]。本研究采用500次自举法对最终模型进行验证:采用500次Bootstrap对验证成功所得的参数进行统计学计算,得到的最终模型参数平均值和95%置信区间(95%CI)与最终模型的群体参数进行比较。

1.7 统计学方法

将文献中药-时曲线图以GetData软件读出相关的坐标点,运用NONMEM软件Version VI, Level 1.1(GlobomaxCorp MD, USA)对健康受试群体阿托伐他汀血药浓度数据进行处理并构建群体药动学模型。

2 结果

2.1 一般资料

按照筛选标准筛选出11篇文献,其中中文文献3篇,英文文献8篇,共纳入394例受试群体,其中男性347例,女性47例,年龄为(33±3.1)岁,体质量为(71.1±8.2)kg,身高为(171±7.6)cm。

2.2 模型的建立

参考文献,本研究最终选用一房室模型进行拟合^[8]。为避免口服吸收系数 K_a 的波动给模型稳定性造成影响,在计算中将其固定为3.5 h^[9]。试验考察了不同误差模型对数据的拟合优度,结果表明个体间随机效应模型和残差随机效应模型分别为指数型(见公式1)和混合型(见公式2)。

$$\theta_j = \theta \cdot e^{\eta_j} \quad (\text{公式 1})$$

$$C_{\text{obs}} = C_{\text{pred}} (1 + \varepsilon_1) + \varepsilon_2 \quad (\text{公式 2})$$

其中, θ_j 是第 j 个个体的药动学参数, θ 是该参数的群体典型值。 η_j 是该参数个体值与群体值之间的差异, 即参数的个体间变异, 符合以 0 为中心, 方差为 ε_1 的正态分布。 C_{obs} 为观测值, C_{pred} 为模型预测值, ε_1 、 ε_2 分别表示残留随机效应中的比例误差和加和型误差, 符合均值为 0, 方差分别为 σ_1^2 、 σ_2^2 的正态分布。

2.3 模型的评价

2.3.1 血药浓度预测值的评价 群体和个体预测值与观测值均有较好的相关性, 趋势线同对角线相接近, 模型能很好地拟合观测值。见图 1、2。

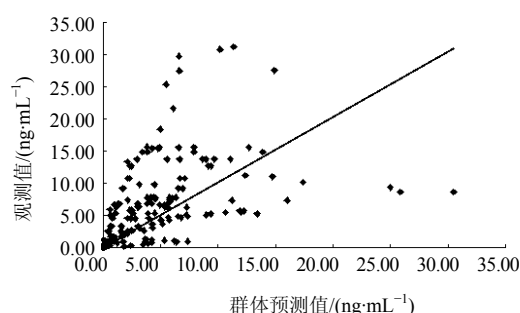


图 1 群体预测值与观测值的散点图
Fig. 1 Scatter plots of population predicted concentration vs observed concentration

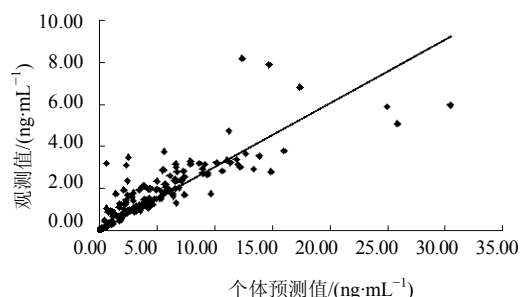


图 2 个体预测值与观测值的散点图
Fig. 2 Scatter plots of individual predicted concentration vs observed concentration

2.3.2 血药浓度加权残差的评价 加权残差值绝大部分分布于 ± 2 之间, 且均匀分布于坐标轴上下两侧, 未见特别异常的点, 模型拟合效果理想见图 3、4。

2.4 模型的验证

对受试群体模型进行 Bootstrap 验证, 500 次 Bootstrap 验证中, 成功 490 次, 成功率为 98%, 最终模型的表现清除率 (Cl/F) 和表观分布容积 (V/F) 的群体典型值分别为 255 L/h、3 180 L, 见表 1。其中, ω 表示个体间变异, δ 表示个体内变异。由表 1

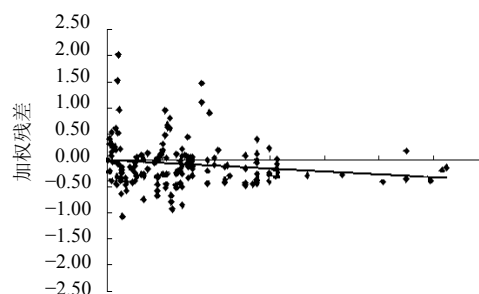


图 3 加权残差对群体预测值的散点图
Fig. 3 Scatter plots of weighted residuals vs population predicted concentration

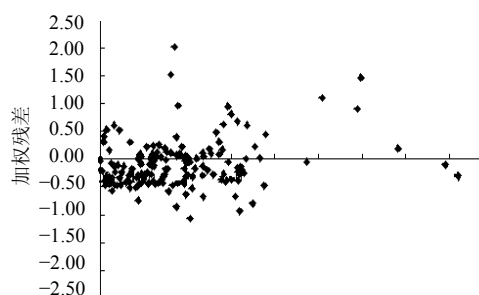


图 4 加权残差对个体预测值的散点图
Fig. 4 Scatter plots of weighted residuals vs individual predicted concentration

表 1 受试群体阿托伐他汀最终模型与 Bootstrap 验证结果
Table 1 Final model of atorvastatin in healthy population and results of Bootstrap validation

项目	单位	最终模型参数		Bootstrap 验证	
		参考值	RSD/%	平均值	95%CI
Cl/F	$L \cdot h^{-1}$	255	35.0	269.50	(139.28, 582.53)
V/F	L	3 180	45.0	3 155.00	(1422.75, 8574.50)
K_a	h^{-1}	3.5			
$\omega Cl/F$	%	1.11	21.0	1.08	(0.41, 1.53)
$\omega V/F$	%	1.68	23.0	1.25	(0.21, 1.69)
σ_1	%	0.146	10.0	0.37	(0.06, 0.49)
σ_2	%	2×10^{-5}	4.0	4.8×10^{-3}	(0.000, 0.441 2)

可知, 受试群体最终模型得到的主要药动学参数的估计值在 Bootstrap 所得到 5%~95%分位数, 与最终模型参数比较差异无显著性, 证明模型稳定、可靠, 所得参数稳定、可信度较好。最终药动学模型各项药动学参数符合实际意义, 个体间变异、个体内变异均在允许的误差范围之内, 模型的最终拟合

优度良好。

3 讨论

群体药动学是将经典的药动学基本原理和统计学模型相结合,分析药动学特性中存在的变异性(确定性变异和随机性变异),研究药物体内过程的群体规律、药动学参数的特征及其影响因素的一门学科^[10]。与经典药动学相比较,群体药动学可以定量考察相关因素如患者生理、病理因素对药动学参数的影响,可以估算药动学和药效学参数的随机变异,可通过考察特殊人群,如老人、新生儿、癌症患者的零散数据,为临床合理用药作好基础^[11-12]。

阿托伐他汀是最新合成的具有选择性和竞争性的HMG-CoA还原酶抑制剂,能降低总胆固醇、低密度脂蛋白和三酰甘油的血浆浓度。它主要是由细胞色素P450 3A4(CYP3A4)代谢成邻羟基阿托伐他汀酸和对羟基阿托伐他汀酸及其他氧化产物^[13],最后以代谢物形式经粪便排出体外。

本研究结果显示,最终模型得到的 Cl/F 和 V/F 的群体典型值分别为255 L/h、3 180 L。Pham等^[14]应用经典药动学方法,测定阿托伐他汀在健康受试者体内的药动学参数,23位受试者均为白色人种,发现其 Cl/F 为448 L/h;Rajesh等^[10]应用群体药动学方法,测定阿托伐他汀在健康受试者体内的药动学参数,26位受试者均为白色人种,发现其 Cl/F 为504 L/h,而叶迎春等^[15]进行的阿托伐他汀的人体药动学研究中,10位健康受试者均为黄色人种,其 Cl/F 为28.6 L/h,本文所得的 Cl/F 群体典型值为255 L/h,低于Rajesh等^[9]和Pham等^[14]的文献报道值而高于叶迎春等^[15]的文献报道值,则可能与本研究中的研究对象的种群包括白种人、黄种人及黑种人有关,其中以白种人(45%)和黄种人(42%)为主,黑种人只占13%。3篇文献结果表明,阿托伐他汀在黄种人中的 Cl/F 可能低于白种人。研究表明,由于遗传因素,不少药物在不同种族人群中的代谢存在差异^[16-17],如在阿托伐他汀代谢中起重要作用的CYP3A4单核苷酸基因多态性分布在白种人和黄种人中存在明显差异^[18]。

药物相互作用也是影响药物清除率的重要因素。阿托伐他汀主要经CYP3A4代谢,而许多临床常用药物对该肝药酶活性有影响,如伊曲康唑、氟康唑、红霉素、胺碘酮等肝药酶抑制剂,利福平、苯妥英等肝药酶诱导剂。评价这些可能影响阿托伐他汀代谢的药物和其清除率的关系对指导临床合理

用药具有重要意义。

参考文献

- [1] 张晓军, 张 萍, 李杏玲, 等. 阿托伐他汀治疗冠心病合并心力衰竭48例疗效观察 [J]. 中国当代医药, 2010, 17(30): 39-40.
- [2] Sillesen H, Amarenco P, Hennerici M G, *et al.* Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) trial [J]. *Stroke*, 2008; 39(12): 3297-3302.
- [3] 吕先光, 王荣平, 李进兵, 等. 美托洛尔联合阿托伐他汀治疗老年不稳定心绞痛的疗效观察 [J]. 现代药物与临床, 2014, 29(9): 1011-1014.
- [4] Jonsson E N, Karlsson M O. Xpose-an S-PLUS based population pharmacokinetic/pharmacodynamic model building aid for NONMEM [J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 1999, 58(1): 51-64.
- [5] Ette E I. Statistical graphics in pharmacokinetic and pharmacodynamics: a tutorial [J]. *Ann Pharmacother*, 1998, 32(7/8): 818-828.
- [6] Sun H, Fadiran E O, Jones C D, *et al.* Population pharmacokinetics. A regulatory perspective [J]. *Clin Pharmacokinet*, 1999, 37(1): 41-58.
- [7] Duffull S B, Aarons L. Development of a sequential linked pharmacokinetic and pharmacodynamic simulation model for ivabradine in healthy volunteers [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2000, 10(4): 275-284.
- [8] Duffull S B, Chabaud S, Nony P, *et al.* A pharmacokinetic simulation model for ivabradine in healthy volunteers [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2000, 10(4): 285-294.
- [9] Schwartz J B, Verotta D. Population analyses of atorvastatin clearance in patients living in the community and in nursing homes [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2009, 86(5): 497-502.
- [10] Rajesh N, Fatemeh A, Anders A, *et al.* Development of a population pharmacokinetic model for atorvastatin acid and its lactone metabolite [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2010, 49(10): 693-702.
- [11] Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2005, 19(1): 117-125.
- [12] 芮建中, 张 震. 群体药代动力学/群体药效动力学原理及研究方法 [J]. 医学研究生学报, 2005, 18(3): 246-249.
- [13] Sheiner L, Wakefield J. Population modelling in drug development [J]. *Stat Methods Med Res*, 1999, 8(3): 183-

- 193.
- [14] Pham P A, la Porte C J, Lee L S, *et al.* Differential effects of tipranavir plus ritonavir on atorvastatin or rosuvastatin pharmacokinetics in healthy volunteers [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(10): 4385-4392.
- [15] 叶迎春, 雷小光, 何成章, 等. 复方苯磺酸氨氯地平/阿托伐他汀钙片单剂量与多剂量人体药动学研究 [J]. 中国药房, 2010, 21(2): 130-133.
- [16] Fukunaga S, Kusama M, Arnold F L, *et al.* Ethnic differences in pharmacokinetics in new drug applications and approved doses in Japan [J]. *J Clin Pharmacol*, 2011, 51(8): 1237-1240.
- [17] Chuah B, Goh B C, Lee S C, *et al.* Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of S-1 between Caucasian and East Asian patients [J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(2): 478-483.
- [18] Mizutani T. PM frequencies of major CYPs in Asians and Caucasians [J]. *Drug Metab Rev*, 2003, 35(2/3): 99-106.