

数学模型预测阿托伐他汀对原发性高脂血症剂量效应关系的分析

刘亚南, 刘菁华, 胡莹莹

(中国中医科学院望京医院 药学部, 北京 100102)

【摘要】 目的: 探讨采用数学模型预测阿托伐他汀对原发性高脂血症剂量效应关系的可行性。方法: 选择2016年1月至2016年12月在中国中医科学院望京医院接受阿托伐他汀的原发性高脂血症患者92例, 根据患者所用药物剂量分为对照组、观察组和模型组, 采用数学模型预测阿托伐他汀用药剂量与治疗原发性高脂血症效果的关系。结果: 通过模型预测阿托伐他汀对原发性高脂血症患者剂量为 $(29.16 \pm 4.25) \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 稳态剂量为 $(19.45 \pm 3.56) \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。对照组、观察组和预测组患者的药代动力学参数、血药浓度、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和极低密度脂蛋白胆固醇比较, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。对照组与观察组药物代谢动力学参数、血药浓度、TG、TC、LDL-C和VLDL-C比较, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$); 对照组与模型预测组药物代谢动力学参数、血药浓度、TG、TC、LDL-C和VLDL-C比较, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$); 观察组与模型预测组药峰浓度、半衰期和药物浓度-时间曲线下面积比较, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$), 但相对清除率、表观分布体积、达峰时间、血药浓度、

〔收稿日期〕 2017-05-16

〔作者简介〕 刘亚南, 男, 本科, 主管药师; 研究方向: 药代动力学; Tel: 13552253155; E-mail: liuyan170504@sina.com

TG、TC、LDL-C 和 VLDL-C 比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。通过构建散点图观察发现,个体预测血药浓度值与实际值均匀分散在对角线两侧。3 组不良反应发生率比较,差异有统计学意义 ($\chi^2=7.038, P<0.05$)。结论:采用数学模型可预测阿托伐他汀治疗原发性高脂血症患者的最佳用药剂量,从而获得较好的临床效果,可应用于临床药物剂量的估算。

【关键词】阿托伐他汀; 剂量效应关系; 原发性高脂血症; 预测

【中图分类号】R911

【文献标志码】A

【文章编号】1672-3384(2017)08-0020-05

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2017.08.005

Prediction of the dose-effect relationship of atorvastatin in patients with primary hyperlipidemia by mathematical model

LIU Ya-nan, LIU Jing-hua, HU Ying-ying

(Department of Pharmacy, Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China)

【Abstract】 **Objective:** To explore the feasibility of predicting the dose-effect relationship of atorvastatin in patients with primary hyperlipidemia by mathematical model. **Methods:** Ninety-two patients with primary hyperlipidemia who were treated by atorvastatin in Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences from January 2016 to December 2016 were divided into control group, observation group and model group according to the dosage. The relationship between the dose and effect of atorvastatin was predicted by mathematical model. **Results:** The dose of atorvastatin for the treatment of patients with primary hyperlipidemia predicted by the model was $(29.16 \pm 4.25) \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ and the optimal dosage was $(19.45 \pm 3.56) \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$. The pharmacokinetic parameters and serum concentrations of atorvastatin and the levels of triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and very low density lipoprotein-cholesterol (VLDL-C) had statistically significant difference among the three groups ($P<0.05$). There was statistically significant difference in the pharmacokinetic parameters and serum concentrations of atorvastatin and the levels of TG, TC, LDL-C and VLDL-C between the control group and the observation group ($P<0.05$). The pharmacokinetic parameters and serum concentrations of atorvastatin and the levels of TG, TC, LDL-C and VLDL-C were statistically different between the control group and the model group ($P<0.05$). The pharmacokinetic parameters, drug peak concentration, half-life and the area under the curve were statistically significant between the observation group and the prediction model ($P>0.05$), but there were no significant difference in the relative clearance rate, apparent distribution volume, peak time, plasma concentration, and the levels of TG, TC, LDL-C and VLDL-C ($P<0.05$). It was found that the predicted individual serum concentrations and the actual values were evenly distributed on both sides of the diagonal in the scatter plot. The difference in the incidence of adverse reactions among the three groups was statistically significant ($\chi^2=7.038, P<0.05$). **Conclusion:** The mathematical model can be used to predict the optimal dosage of atorvastatin in the treatment of patients with primary hyperlipidemia, so as to obtain a better clinical effect.

【Key words】 atorvastatin; dose-effect relation; Primary hyperlipidemia; prediction

原发性高脂血症是由于患者体内脂肪代谢过程或转运出现异常导致血浆脂质偏高,其发病与环境、家庭遗传等因素密切相关,是动脉粥样硬化、心脑血管疾病的重要危险因素之一^[1],降低血脂水平是减少心脑血管疾病发病率的重要途径。目前临床上主要采用他汀类药物进行血脂调节,其中阿托伐他汀治疗原发性高脂血症的疗效较佳,但不同剂量阿托伐他汀治疗原发性高脂血症效果不同,药物在体内血药浓度在一定范围内可作为临床疗效和不良反应的预测因素。因此本文采用数学模型预测阿托伐

他汀用药剂量与治疗原发性高脂血症效果的关系,旨在探讨临床采用阿托伐他汀治疗原发性高脂血症的最佳剂量,为临床治疗提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

选择 2016 年 1—12 月在中国中医科学院望京医院接受阿托伐他汀治疗的原发性高脂血症患者 138 例,男 87 例,女 51 例。年龄 45~64 岁,平均 (54.28 ± 3.48) 岁。纳入标准为:甘油三酯

(triglyceride, TG) $>1.54 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 总胆固醇 (total cholesterol, TC) $>5.98 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 女性高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) $<1.17 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 男性 HDL-C $<1.04 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$; 初次检测血脂异常的患者。排除妊娠期妇女、哺乳期妇女, 甲状腺功能减退、心肌梗死及糖尿病患者, 其他原因引起的高脂血症。所有患者知情同意。

1.2 方法

所有患者确诊后, 禁食辛辣等刺激食物, 戒烟酒, 低脂饮食及健康教育。根据患者所用药物剂量分为3组, 每组46例。对照组采用阿托伐他汀片(生产厂家: 辉瑞制药有限公司 批号: J20161123) $20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 观察组采用阿托伐他汀片 $40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 预测组患者采用模型预测剂量进行治疗。3组患者均晚饭后服用, 疗程为6个月。治疗期间均不使用其他调节血脂类药物, 如出现肌痛、磷酸激酶升高超过正常值10倍以上等药物不良反应者立即终止服药。采用基于SDE非线性混合效应模型预测阿托伐他汀治疗原发性高脂血症用药的预测剂量和稳态剂量, 同时收集入院时、治疗后第1天患者晨起血样进行血药浓度监测计算药代动力学参数, 比较预测结果与实际结果的情况, 同时晨起收集患者血样, 检测每组患者治疗前、治疗后第1个月TG、TC、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 和极低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, VLDL-C) 的水平进行比较。

1.3 模型建立方法^[2-3]

1.3.1 基于SDE的非线性混合模型建立 $dx_i = f(x_i, u_i, t_i, \phi_i)dt + \sigma_w dw$
 $y_{ij} = f(x_i(t_{ij}), d_i(t_{ij}), \phi_i) + e_{ij}$ ($i=1, 2, \dots, N_j=1, 2, \dots, n$)
 $x_i(t_i)$ 是状态变量, 是向量, d_i 为输入变量。 ϕ_i 是个体参数, e_{ij} 相互独立, 服从高斯分布。个体变异模型 $\ln(CL_j) = \ln(CL) + \eta_{CL_j}$, $C_{ij}^0 = C_{ij} + \varepsilon_{ij}$, C_{ij}^0 表示血药浓度实测值, C_{ij} 为血药浓度预测值, ε_{ij} 均为0, 方差为 σ^2 的残差变异。

1.3.2 建立模型参数估计 采用极大似然法: 假设观测变量 $dC = (\frac{V_{max}Q}{(K_m+Q)} - \frac{CL}{V}C)dt - \frac{\sigma_1^2}{V}dw_1 + \sigma_2^2dw_2^2$ CL 为相对清除率, V 为表观分布体积。

1.3.3 对所构建的模型进行评价和扩展 评价参数的不确定性和分析模型的预测能力, $dC = (\frac{V_{max}Q}{(K_m+Q)} - \frac{CL}{V}C)dt - \frac{\sigma_1^2}{V}dw_1 + \sigma_2^2dw_2^2$ 。

1.4 统计学分析

采用R统计软件建立基于SDE的非线性混合模型并进行最大似然比检验; 采用SPSS17.0统计软件进行统计, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 模型预测结果与实际结果采用 F 检验, 两组间比较采用 SNK 检验, 计数资料采用检验。检验水平 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者临床一般情况比较

3组患者年龄、性别和病程等临床一般情况比较, $P>0.05$, 差异无统计学意义, 3组患者具有可比性, 见表1。

表1 3组患者临床一般情况比较

组别	年龄(岁)	性别(男/女, 例)	病程(年)
对照组	54.12 ± 3.65	30/16	1.02 ± 0.21
观察组	55.67 ± 3.44	28/18	1.05 ± 0.18
预测组	54.79 ± 3.52	29/17	1.04 ± 0.18
F/χ^2 值	0.452	0.187	0.674
P 值	0.128	0.911	0.153

2.2 基于SDE的非线性混合模型预测结果

模型预测剂量为 $(29.16 \pm 4.25) \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 稳态剂量为 $(19.45 \pm 3.56) \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

2.3 3组患者药代动力学参数比较

对照组、观察组和预测组患者的药代动力学参数比较, 差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$)。对照组与观察组、模型预测组的药代动力学参数比较, 差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$); 观察组与模型预测组药代动力学参数中的药峰浓度、半衰期和药物浓度-时间曲线下面积比较, 差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$), 但相对清除率、表观分布体积、达峰时间比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表2。

2.4 个体预测血药浓度值与实际值之间的关系

通过构建散点图观察发现, 个体预测血药浓度值与实际值均匀分散在对角线两侧, 见图1。

2.5 3组患者治疗24h后的血药浓度比较

对照组血药浓度为 $(5.58 \pm 1.61) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 观察组为 $(8.83 \pm 1.98) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 预测组为 $(8.02 \pm 1.56) \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, 3组患者比较, 差异具有统计学意义

表 2 3 组患者药代动力学参数比较

组别	相对清除率(%)	表观分布体 (L·kg ⁻¹)	药峰浓度 (ρ·ng ⁻¹ ·mL ⁻¹)	达峰浓度 (ρ·ng ⁻¹ ·mL ⁻¹)	半衰期(h)	药物浓度 - 时间曲线下面积
对照组	4.12 ± 1.05	3.57 ± 0.72	9.67 ± 3.49	1.48 ± 0.64	11.45 ± 3.61	41.56 ± 12.57
观察组	7.67 ± 1.54	5.06 ± 1.06	24.59 ± 2.68	2.17 ± 1.18	16.72 ± 8.23	52.16 ± 18.64
预测组	7.29 ± 1.52	4.95 ± 1.07	20.59 ± 2.68	2.05 ± 1.03	17.07 ± 8.47	55.32 ± 19.01
F 值	8.452	6.421	18.674	6.992	8.168	10.854
P 值	0.003	0.006	0.000	0.005	0.003	0.002

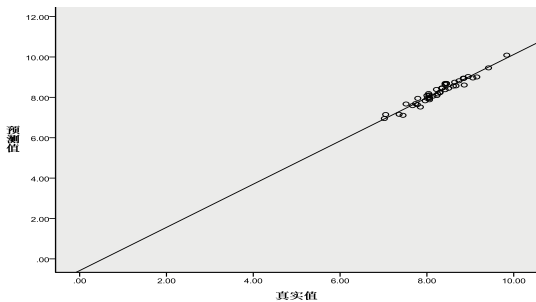


图 1 个体预测血药浓度值与实际值之间的关系

($F=5.892$, $P<0.05$)。对照组与观察组血药浓度比较,差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)；对照组与预测组血药浓度比较,差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)；观察组与预测组血药浓度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.6 3 组患者治疗前和治疗后 1 个月血脂变化情况比较

治疗前,对照组、观察组和预测组患者的 TG、TC、LDL-C 和 VLDL-C 比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。治疗后 1 个月与治疗前,对照组与观察组、模型预测组的 TG、TC、LDL-C 和 VLDL-C 比较,差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)；治疗前,观察组与模型预测组 TG、TC、LDL-C 和 VLDL-C 比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。治疗前与治疗后 1 个月,观察组与模型预测组 TG、TC、LDL-C 和 VLDL-C 比较,差异具有统计学意义(均 $P<0.05$),均较治疗前有所改善,

见表 3。

2.7 3 组患者不良反应情况比较

对照组发生关节痛 1 例,皮疹 1 例,不良反应发生率为 4.35%；观察组关节痛 2 例,皮疹 2 例,肌痛 2 例,不良反应发生率为 13.04%；预测组皮疹 2 例,不良反应发生率为 4.35%。3 组患者不良反应发生率比较,差异有统计学意义($\chi^2=7.038$, $P<0.05$)。观察组和预测组不良反应发生率、对照组与观察组不良反应发生率比较,差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)。对照组与预测组不良反应发生率比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。

3 讨论

血脂异常尤其是 LDL-C 升高是冠心病独立危险因素^[4],因此临床上控制血脂可降低冠心病的发生。目前临床上主要以他汀类药物控制血脂,其不仅可减缓粥样斑块的生长,也具有抗炎作用。阿托伐他汀是本类的代表药物,属于 HMG-CoA 还原酶抑制剂,本身无活性,口服后水解产物在体内竞争性地抑制胆固醇合成中的限速酶羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶,使胆固醇的合成降低,低密度脂蛋白受体合成增加,其主要作用部位位于肝脏,通过降低 TC、甘油三酯、LDL-C 和 VLDL-C 的水平^[5],因此其治疗原发性高脂血症效果较好,但临床上其治疗原发性高脂血症的剂量应用意见不一,因此确定其治疗最佳剂量对指导临床用药具有重要意义,本

表 3 3 组患者治疗前和治疗后 1 个月血脂变化情况比较 (mmol·L⁻¹)

组别	治疗前				治疗后 1 个月			
	TG	TC	LDL-C	VLDL-C	TG	TC	LDL-C	VLDL-C
对照组	2.24 ± 0.46	7.44 ± 1.09	0.99 ± 0.12	0.78 ± 0.14	1.42 ± 0.23	5.57 ± 0.95	1.45 ± 0.78	1.56 ± 0.50
观察组	2.29 ± 0.45	7.42 ± 1.12	1.01 ± 0.09	0.80 ± 0.12	1.19 ± 0.18	4.46 ± 0.87	1.89 ± 0.43	2.14 ± 0.64
预测组	2.27 ± 0.48	7.46 ± 1.10	0.98 ± 0.13	0.80 ± 0.13	1.22 ± 0.17	4.54 ± 0.84	1.77 ± 0.47	2.07 ± 0.55
F 值	0.928	0.837	0.674	0.547	5.372	7.093	6.039	5.756
P 值	0.163	0.204	0.357	0.506	0.046	0.021	0.033	0.042

文通过非线性混合模型探讨临床采用阿托伐他汀治疗原发性高脂血症的最佳剂量。

非线性混合效应模型法 (nonlinear mixed effect model, NONMEM) 是目前被公认和广泛采用的药动学参数分析方法, 其把患者的血药浓度等临床常规测定数据, 剂量、用药途径和各种生理学特征等固定因素和各种可能带入的误差以药动学-统计学模型计算药代动力学和固定效应^[2]。研究发现采用非线性混合效应模型法, 仅需较少血药浓度点和患者的性别、年龄等一般资料即可进行浓度-药动学参数的预测^[2,6], 预测用药剂量和药动学参数是制定最佳给药方案指导合理用药的最佳途径。

本文通过构建散点图观察发现个体预测血药浓度值与实际值均匀分散在对角线两侧, 提示模型预测效果较好, 其预测阿托伐他汀对原发性高脂血症患者剂量为 $(29.16 \pm 4.25) \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 处于临床常采用的 $20 \sim 40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 之间。之后分析了药动学参数, 发现对照组、观察组和预测组患者的药代动力学参数有差异, 且药峰浓度随给药剂量的增加而增高, 因此 $40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的观察组最高, 但是达峰时间、半衰期和药物浓度-时间曲线预测组的高于观察组, 观察组与模型预测组其他药代动力学参数无差异。本文中给患者阿托伐他汀的剂量增加, 其达峰浓度增加, 曲线下面积也随之增加, 且以预测组使用的剂量曲线下面积最大, 提示此时机体吸收药物的相对量最高。通过给定口服阿托伐他汀剂量和预测的用药剂量通进行个体血药浓度分析发现, 3组患者的血药浓度、TG、TC、LDL-C 和 VLDL-C 比较有差异, 但观察组与预测组患者治疗后血药浓度、TG、TC、LDL-C 和 VLDL-C 差异无统计学意义, 提示虽然观察组的给药剂量高于预测组, 但其治疗效果没有显著不同, 另外不良反应发生率以给药剂量 $40 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 的患者最高。上述结果均证明了在一定给药剂量范围内, 随着给药剂量的增加, 药物作用逐渐增强, 但超过一定范围, 随着给药剂量的增加, 效应也不会继续增强, 但其可增加药物的不良反应^[7-8]。

本次仅观察了 65 岁以下年龄组的原发性高脂

血症患者的个人资料及阿托伐他汀对原发性高脂血症患者剂量效应关系, 主要是因 65 岁及以上年龄组人群基础性疾病患病率显著增加^[9], 且此部分患者机体的代谢功能较 65 岁以下人群发生显著变化^[10]。虽然采用非线性混合模型可消除患者个体因素对药物代谢的影响, 但所预测结果可能非阿托伐他汀治疗原发性高脂血症的最佳剂量, 因此采用何种方法预测 65 岁及以上年龄组阿托伐他汀治疗原发性高脂血症患者的最佳剂量将作为下一步研究的方向。

总之, 采用数学模型可预测阿托伐他汀治疗 65 岁以下人群原发性高脂血症患者的最佳用药剂量, 从而获得较好的临床效果, 可应用于临床药物剂量的估算。

【参考文献】

- [1] 付学锋, 张新宇, 许昌泰, 等. 不同剂量阿托伐他汀治疗老年原发性高血压伴高血脂的临床分析 [J]. 医学综述, 2014, 20(1):187-189.
- [2] 王国团, 蒋学华, 王凌, 等. 非线性效应混合模型法用于哮喘老人氨茶碱的群体药动学研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(6):451-454.
- [3] 李丽霞, 张敏, 郜艳晖, 等. 非独立多分类数据的统计分析方法及 SAS 程序 [J]. 现代预防医学, 2014, 41(17):3073-3075, 3084.
- [4] 张长群, 张变和. 不同剂量阿托伐他汀治疗老年高血脂症临床分析 [J]. 河北医药, 2013, 35(11):1701-1702.
- [5] 杨敏, 刘奇峰, 蓝新平, 等. 不同剂量阿托伐他汀治疗高脂血症合并高血压的疗效比较 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(13):1528-1530.
- [6] 盛玉成, 何迎春, 杨娟, 等. 药代动力学比例化剂量反应关系的研究方法及其线性评价 [J]. 中国临床药理学杂志, 2010, 26(5):376-381.
- [7] 魏春敏, 王水强, 杨进波, 等. 药代动力学在创新药物首次人体试验起始剂量计算中的意义 [J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(24):2341-2344.
- [8] 马骁, 杨洋, 王莹莹, 等. Meta 分析中剂量反应关系的分析方法及其应用 [J]. 复旦学报 (医学版), 2015, 42(1):123-128.
- [9] Dixon Dave L, Donohoe Krista L, Ogbonna Kelechi C, et al. Current drug treatment of hyperlipidemia in older adults [J]. Drugs and aging, 2015, 32(2):127-138.
- [10] Chauhan A, Paunekar P. Update on pediatric hyperlipidemia [J]. Current opinion in pediatrics, 2014, 26(2):252-258.