

文章编号 :1672 - 3384(2005) - 04 - 0049 - 06

头孢克肟在中国健康男性志愿者的群体药代动力学研究

【作者】 周颖¹ 孙培红¹ 赵侠¹ 刘玉旺¹ 赵东方¹ 孙忠民¹ 卢炜² 崔一民¹

1 北京大学第一医院 (北京 100034)

2 北京大学医学部药学院 (北京 100083)

【摘要】 目的 考察中国健康男性志愿者单剂量口服头孢克肟 200mg 后的对群体药代动力学参数影响的因素,为个体化给药提供依据。方法 74 名中国健康男性志愿者于试验前一天吃清淡晚餐后收住在北大医院 I 期病房,禁食 12h,受试当天早晨空腹用 250mL 温开水送服不同产地、不同剂型的头孢克肟制剂(含头孢克肟 200mg),血清中头孢克肟的浓度采用反相 HPLC - UV 法测定,用 NONMEM 软件评价 74 名中国健康男性志愿者单剂量口服 200mg 不同剂型头孢克肟后的群体药代动力学。结果 药物剂型、生产厂家对清除率有显著影响 ($P < 0.001$),药物产地,肾功能(Urea)对表观分布容积有显著影响 ($P < 0.001$)。结论 临床应用头孢克肟时,可根据肾功能调节用药剂量。同时应注意厂家和剂型,仔细阅读该厂的说明书,注意药代动力学参数的差别。

【关键词】 头孢克肟,群体药代动力学,影响因素

【中图分类号】 R978.11 ;R969.1

【文献标识码】 A

Population pharmacokinetics of cefixime in Chinese healthy male subjects

【Writers】 ZHOU Ying¹ SUN Pei - hong¹ ZHAO Xia¹ LIU Yu - wang¹ ZHAO Dong - fang¹

SUN Zhong - min¹ LU Wei² CUI Yi - min¹

1 Peking University First Hospital (Beijing 100034)

2 School of Pharmaceutical Sciences , Peking University(Beijing 100083)

【Abstract】 **Objective** To study the influence factors of the single dose population pharmacokinetics of cefixime in Chinese healthy male subjects and to conduct the individualized treatment based on subject information and the final model. **Methods** This was a single centre , randomised study. The treatment included a single oral dose of 200mg cefixime on different dosage forms and producing areas. The concentration of cefixime in serum was measured by HPLC - UV method. The serum concentration - time data were analysed by NONMEM.

Results The final regression model for cefixime clearance (CL/F) showed two significant covariates , which were comprised of dosage form (DSFM) and producing area (MNFC). The final regression model for the apparent volume of distribution (V/F) also showed two significant covariates , which were comprised of Blood Urea (Urea) , producing area (MNFC). **Conclusion** Cefixime should be used to the individualized treatment based on patient information and the final model.

【Key words】 Cefixime ; population pharmacokinetics ; influence factor

头孢克肟(头孢烯噻羧肟, cefixime)为第3代口服头孢菌素。它对革兰阳性和阴性菌具有广谱抗菌作用,血液浓度高,持续时间长,对 β 内酰胺酶

稳定,尿中回收率高,副作用较轻。本研究的目的是用NONMEM软件评价74名中国健康男性志愿者单剂量口服不同剂型、不同产地的头孢克肟200mg

后的群体药代动力学,考察群体药代动力学参数的影响因素,为个体化给药提供依据。

1 资料与方法

1.1 受试者及入选标准

本试验经北京大学第一医院药物临床试验伦理委员会批准,各受试者均自愿参加试验并在试验前由本人签署知情同意书。74名中国健康男性志愿者分次入选参加试验。入选标准是健康男性;年龄19~40岁;同一批试验受试者年龄差距<10岁;体重指数(BMI)为19~24,计算方法为体重(kg)/身高的平方(m^2);身体健康,无心、肝、肾、消化道、代谢异常等病史,并进行健康体检,如检查心电图、血压、肝、肾、血常规和尿常规等;无药物过敏史,无青霉素过敏史者;无体位性低血压史,心率在60~90次/min;两周前至试验期间不服用其他任何药物,试验期间禁烟、酒及含咖啡因饮料;签署知情同意书。

1.2 服药方法和浓度测定

受试者于试验前一天吃清淡晚餐后收住我院I期临床试验研究病房,禁食12h,受试当天早晨空腹用250mL温开水送服不同产地、不同剂型的头孢克肟制剂(含头孢克肟200mg),产地为:①北京;②山东;③广东。剂型为:①胶囊;②片剂;③分散片;④颗粒剂;⑤咀嚼片。分别于服药前及服药后1,2,3,4,5,6,8,10,12和16h取静脉血5mL,离心分离血清,试验样品置-20℃冰箱中保存备用。

血清中头孢克肟的浓度采用反相HPLC-UV法测定^[1]。血清中头孢克肟最低检测浓度为0.125mg/L,线性范围为0.125~4.000mg/L($r=0.9992$)。质控样品的日内差和日间差的变异系数(RSD)范围分别为1.6%~6.2%和1.0%~7.1%。相对回收率均>90%,绝对回收率>70%。

1.3 基本模型

头孢克肟的群体药代动力学参数采用NONMEM软件(version V, USA)处理。支持软件是Microsoft DOS系统下COMPAQ Visual Fortran 7软件(USA)。

用一室模型口服吸收 PREDPP 子程序 ADVAN2 TRANS2 处理,基本参数包括清除率(CL, L/h),表观分布容积(V, L),模型内主要参数的求算如下: $CL = THETA(1) * EXP[ETA(1)]$; $V = THETA(2) * EXP[ETA(2)]$; $KA = THETA(3) * EXP[ETA(3)]$

其中,THETA(1)、THETA(2)、THETA(3)用于定义群体药代动力学模型中结构参数CL, V, KA。ETA(1),ETA(2),ETA(3)分别为CL, V, KA参数的个体间差异。残留随机效应为 $Y_{ij} = F_{ij} + F_{ij} * ERR(1)$ 。

各参数的预测值通过EXCEL software(Microsoft, USA)计算。

1.4 模型建立和最终模型

采用样品数据建立基本模型。将体重(BW),身高(HGHT),体重指数(INDX),年龄(AGE),肝功能(ALT, AST),肾功能(CREA, UREA),受试者职业(CARR),剂型(DSFM),产地(MN-FC)依次引入模型,进行模型优化,然后进行逆向剔除检定,得到最终模型。

2 结果

2.1 人口统计学资料

人口统计学数据见表1。平均年龄22.3(19~26)岁,平均身高172.0(163.0~180.0)cm,平均体重指数21.7(19.2~24.5)。所有受试者均为中国人。受试者的实验室指标如下:血肌酐为91.9(73.3~110.3) $\mu\text{mol/L}$,血尿素为4.9(2.6~7.5)mmol/L;ALT为13.7(2.0~41.0)U/L,AST为18.7(12.0~30.0)U/L。

2.2 血药浓度-时间曲线

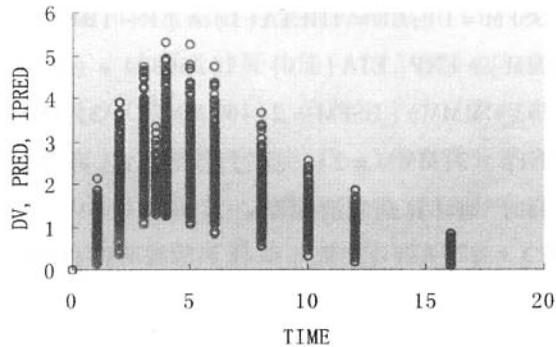
头孢克肟的血药浓度-时间曲线图见图1。头孢克肟的平均血药浓度的峰值为(2.654 ± 0.751)mg/L(4h),16h浓度为(0.293 ± 0.140)mg/L。平均血药浓度图显示健康志愿者药代动力学参数的特性更符合口服一室模型(见表2)。

2.3 模型建立

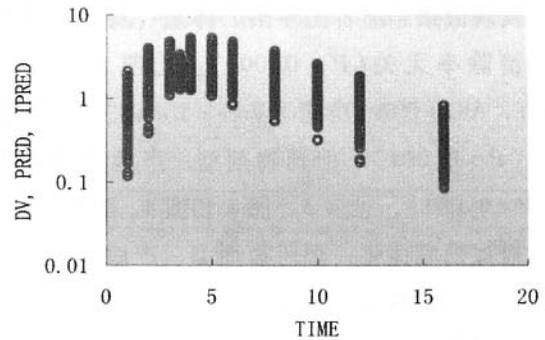
把受试者血药浓度-时间数据采用NONMEM

软件处理,分别以一室模型、二室模型、三室模型处理,结果见表2。由此可知,三室模型局部收敛,

数据处理中断,因此不被选用。一室模型目标函数值最小,完全收敛,因此被确定为基本模型。



左图 普通坐标



右图 半对数坐标

图1 74名健康男性志愿者单次口服200 mg不同剂型头孢克肟后的血药浓度

表1 人口统计学数据

	平均值(范围)	符号
观察数	2050	
志愿者数	74	
年龄(岁)	22.3(19~26)	AGE
体重(kg)	64.1(54.0~77.0)	BW
身高(cm)	172.0(163.0~180.0)	HGHT
体重指数(kg/m ²)	21.7(19.2~24.5)	INDX
肌酐(μmol/L)	91.9(73.3~110.3)	CREA
尿素(mmol/L)	4.9(2.6~7.5)	UREA
ALT(U/L)	13.7(2.0~41.0)	ALT
AST(U/L)	18.7(12.0~30.0)	AST
剂型		DSFM
1 胶囊	(76/184)*	
2 片剂	(18/184)*	
3 分散片	(18/184)*	
4 颗粒剂	(54/184)*	
5 咀嚼片	(18/184)*	
产地		MNFC
1 北京	(20/184)*	
2 山东	(90/184)*	
3 广东	(74/184)*	

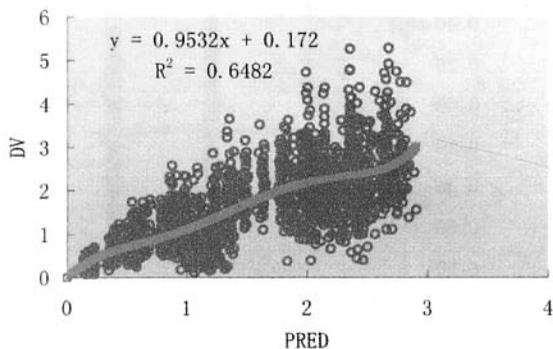
注:* 括号内数值单位为用药人次。

表2 基本模型和功能函数(OFV)的构建

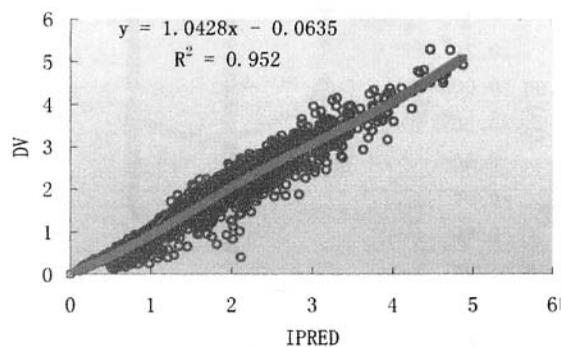
模型	OFV	收敛
一室模型	-3513.942	完全
二室模型	-3283.113	完全
三室模型	nd	不完全

2.4 最终模型

基本模型包含1个一室药代动力学模型。把相关因素依次引入模型,进行模型优化,然后进行逆向剔除检定,得到最终模型。它的 ω_{CL} (清除率个体间变异,CL interindividual deviation)为29.4% σ (个体内变异,an unexplained intraindividual deviation coefficient)为13.7%。最终群体模型观测值与预测值的关系见图2,左图显示观测值与预测值相关性良好($R^2=0.6482$),斜率为0.9532,表明最终模型的预测值与观测值较为接近,能较好地模拟实际观测值;右图为个体预测值与观测值的相关性。



左图 群体预测浓度



右图 个体预测浓度

图2 用头孢克肟最终模型计算的预测值对观察值的散点值

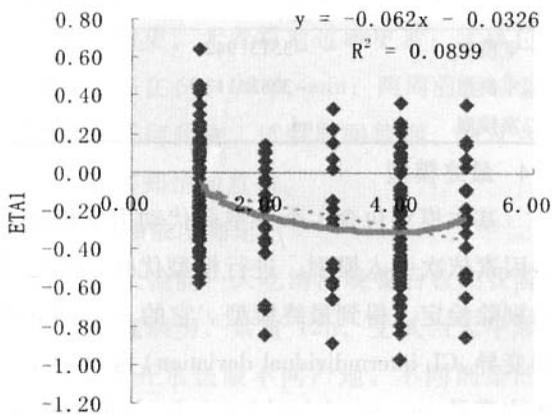
2.5 影响清除率的相关因素

进行模型优化过程中,把相关因素依次引入模型,发现健康志愿者的年龄、体重、身高、体重指数与清除率无关($P > 0.001$)。志愿者的肝功能(ALT, AST)和肾功能(Crea, Urea)也与清除率无关($P > 0.001$)。但药物剂型、产地与清除率有关($P < 0.001$),见表3、图3和图4。图3、图4显示,经过模型优化,把药物剂型、产地因素代入清除率表达式,校正后的最终模型与基本模型相比,趋势线斜率明显趋于零,趋势线趋于与横轴平行,因此优化成功。把药物剂型分为两类[胶囊(DSFM = 1)和其他剂型(DSFM = 2 ~ 5)],清除率与

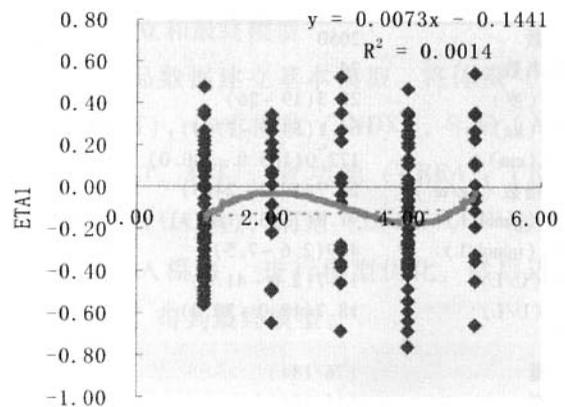
药物剂型、产地关系式分别表达为: $CL = [THETA(1) - THETA(5)] * EXP[ETA(1)] = 13.81479$ (DSFM = 1); $CL = THETA(1) * [1 - THETA(6) * MMM] * EXP[ETA(1)] = 16.56394 * (14.4 \sim 0.0763 * MMM) \times DSFM = 2 \sim 5$; MNFC = 2, MMM = 3; MNFC = 3, MMM = 2)。通过此表达式,可以根据剂型和产地计算药物清除率。

表3 每个关键协变量对 CL/F 和功能函数 (OFV) 个体间变异的影响

模型	OFV	收敛
DSFM	84.09	<0.001
MNFC	46.23	<0.001

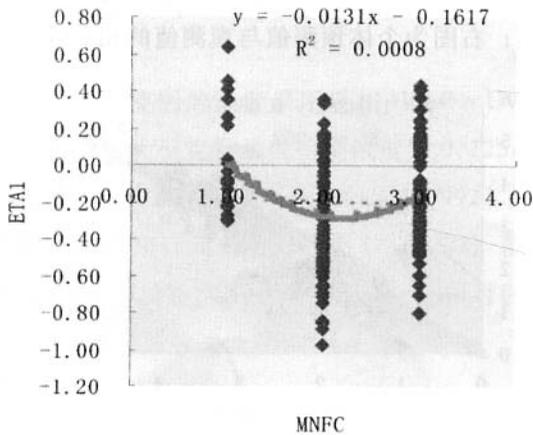


左图 基本模型

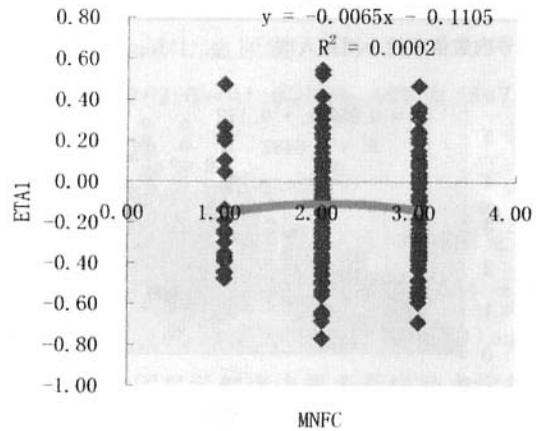


右图 最后模型

图3 采用两个头孢克肟模型 ETAl 对 DSFM 的散点图



左图 基本模型



右图 最后模型

图4 采用两个头孢克肟模型 ETAl 对 MNFC 的散点图

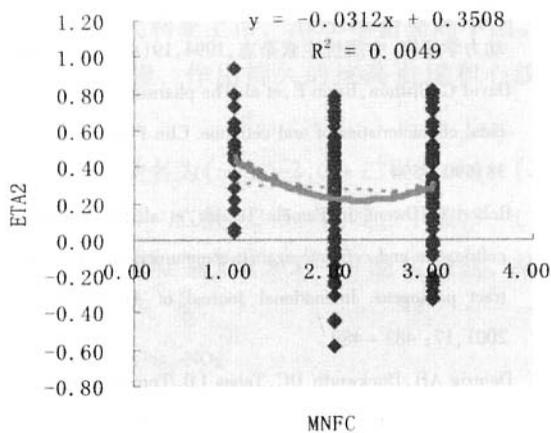
2.6 影响表观分布容积的相关因素

同样,经过模型优化,发现健康志愿者的年龄、体重、身高和体重指数与表观分布容积(L)无关($P > 0.001$)。志愿者的肝功能(ALT,AST)也与表观分布容积无关($P > 0.001$)。但药物生产厂家与表观分布容积有关,志愿者肾功能(Urea)与表观分布容积有关($P < 0.001$),见表4及图5、图6。表观分布容积与Urea、产地关系式表达为: $V = \text{THETA}(2) * [1 - \text{THETA}(7) * (\text{UREA} - 4.79)] * [1 - \text{THETA}(8) * \text{MMM}] * \text{EXP}[\text{ETA}(2)] = 30.62 * [1 - 0.0495 * (\text{U}$

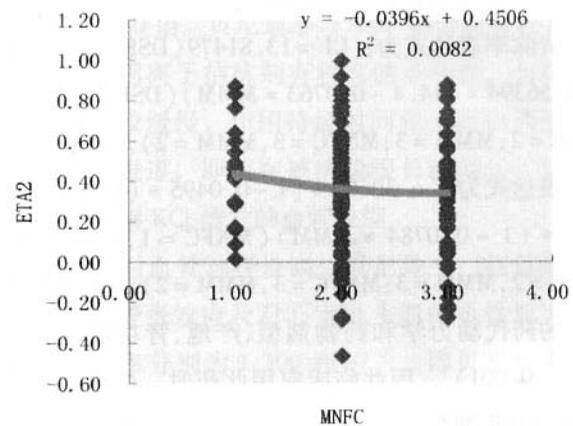
$\text{REA} - 4.79)] * (1 - 0.0784 * \text{MMM})$ (MNFC = 1, MMM = 1; MNFC = 2, MMM = 3; MNFC = 3, MMM = 2)。通过此表达式,可以根据产地和Urea计算药物表观分布容积。

表4 每个关键协变量对V/F和功能函数(OFV)个体间变异的影响

模型	OFV	收敛
UREA	14.33	<0.001
MNFC	25.68	<0.001

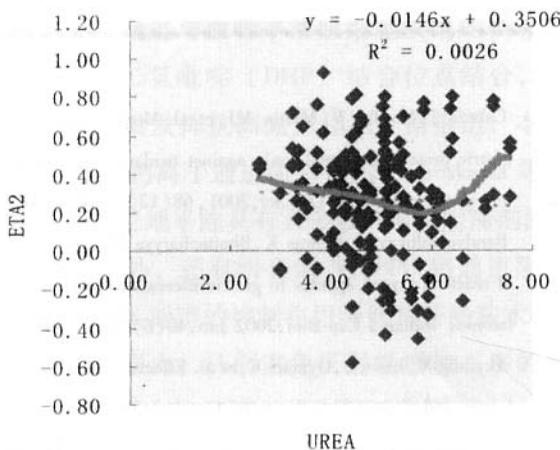


左图 基本模型

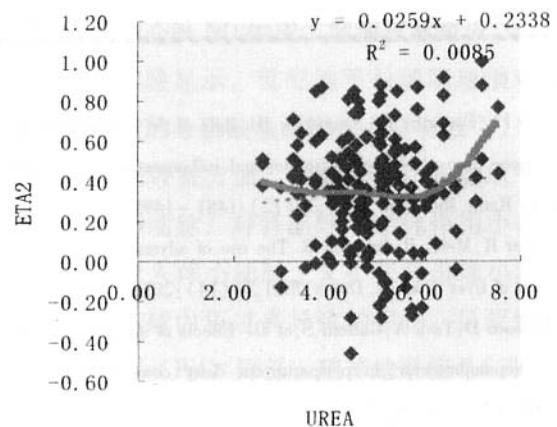


右图 最后模型

图5 采用两个头孢克肟模型 ETA2 对 MNFC 的散点图



左图 基本模型



右图 最后模型

图6 采用两个头孢克肟模型 ETA2 对 UREA 的散点图

2.7 其余药代动力学参数

其余两个参数表达式为： $KA = \text{THETA}(3) * \text{EXP}[\text{ETA}(3)] = 0.248629\text{h}^{-1}$ ； $T_{\text{LAG}} = \text{THETA}(4) = 0.493\text{h}$ 。

3 结论和讨论

3.1 安全性研究

本研究没有观察到健康志愿者的不良事件。这可能是由于不同志愿者口服不同剂型、不同厂家的产品后平均血药浓度处于 $0.293 \sim 2.654\text{mg/L}$ ，远远低于头孢克肟的中毒浓度，安全性较好^[2-6]。

3.2 临床应用

本研究中观察到中国健康志愿者口服头孢克肟后，清除率表达式为： $CL = 13.81479(\text{DSFM} = 1)$ ； $CL = 16.56394 * (14.4 \sim 0.0763 * \text{MMM} \chi \text{DSFM} = 2 \sim 5)$ ； $\text{MNFC} = 2$ ， $\text{MMM} = 3$ ； $\text{MNFC} = 3$ ， $\text{MMM} = 2$ 。表观分布容积表达式为 $V = 30.62 * [1 \sim 0.0495 * (\text{UREA} - 4.79)] * (1 \sim 0.0784 * \text{MMM} \chi \text{MNFC} = 1, \text{MMM} = 1)$ ； $\text{MNFC} = 2$ ， $\text{MMM} = 3$ ； $\text{MNFC} = 3$ ， $\text{MMM} = 2$ 。表明头孢克肟的药代动力学和药物剂型、产地、肾功能显著相关($P < 0.001$)，因此临床应用此药时，可根据肾功能调节用药剂量，实行个体化给药。同时在换用厂家和剂型时，应根据不同的剂型代入上述公式，及时调整剂量，保证安全、有效用药。

由于本研究纳入的均为体重、年龄、体重指数

有一定限制的健康志愿者，因此药代动力学参数与体重、年龄、体重指数的关系还需作进一步研究。而且，由于选用的均为健康志愿者，与临床患者个体情况存在一定差异，尚需进一步研究特殊人群的群体药代动力学。

【参考文献】

- [1] 周颖,赵侠,孙培红,等.头孢克肟胶囊在健康志愿者的生物等效性研究.中国临床药理学杂志,2003,19(2):108~112
- [2] 张沂,孙忠实,李庆棣,等.头孢克肟在呼吸系统感染病人体内的药物动力学研究.中国药学杂志,1995,30(10):612
- [3] 施耀国,张菁,郝继诚,等.头孢克肟在正常人体中的药物代谢动力学研究.中国抗生素杂志,1994,19(4):293~298
- [4] David C,Brittain,Brian E,et al. The pharmacokinetic and bactericidal characteristics of oral cefixime. Clin Pharmacol Ther,1985,38:590~594
- [5] Robert C,Owens Jr,Pamela Tessier,et al. Pharmacodynamics of ceftriaxone and cefixime against community-acquired respiratory tract pathogens. International Journal of Antimicrobial Agents,2001,17:483~489
- [6] Dantzig AH,Duckworth DC,Tabas LB. Transport mechanisms responsible for the absorption of loracarbef,cefixime,and cefuroxime axetil into human intestinal Caco-2 cells. Biochim Biophys Acta,1994,1191(1):7~13
- (上接第28页)
- [31] Chu FF,Esworthy RS,Doroshov JH. Role of Se-dependent glutathione peroxidases in gastrointestinal inflammation and cancer. Free Radic Biol Med,2004,36(12):1481~1495
- [32] Saller R,Meier R,Brignoli R. The use of silymarin in the treatment of liver diseases. Drugs,2001,61(14):2035~2063
- [33] Tedesco D,Tava A,Galletti S,et al. Effects of silymarin a natural hepatoprotector,in periparturient dairy cows. J Dairy Sci,2004,87(7):2239~2247
- [34] Reiter RJ,Carneiro RC,Oh CS. Melatonin in relation to cellular antioxidative defense mechanisms. Horm Metab Res,1997,29(8):363~372
- [35] Reiter RJ,Tan DX,Osuna C,et al. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress. A review. J Biomed Sci,2000,7(6):444~458
- [36] Cabeza J,Motilva V,Martin MJ,et al. Mechanisms involved in gastric protection of melatonin against oxidant stress by ischemia-reperfusion in rats. Life Sci,2001,68(12):1405~1415
- [37] Bandyopadhyay D,Biswas K,Bhattacharyya M,et al. Involvement of reactive oxygen species in gastric ulceration:protection by melatonin. Indian J Exp Biol,2002 Jun,40(6):693~705
- [38] Akyildiz M,Ersin S,Oymaci E,et al. Effects of somatostatin analogues and vitamin C on bacterial translocation in an experimental intestinal obstruction model of rats. J Invest Surg,2000,13(3):169~173
- [39] 李铁,张席锦. 氧自由基在应激性溃疡中的发病学意义及其与生长抑素保护作用的关系. 生理科学进展,1993,24(2):131~132