

文章编号: 1672-3384 (2006) - 01 - 0045 - 06

群体药动学在治疗药物监测中的应用

【作者】 张 翟所迪
北京大学第三医院 (北京 100083)

【中图分类号】 R969.1

【文献标识码】 B

治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM), 是在药物动力学原理的指导下, 应用相应的分析技术, 测定血液或其他体液中的药物浓度, 用于设计或调整给药方案。治疗药物监测的核心是个体化给药, 充分考虑患者的生理、病理及环境因素, 根据患者的具体情况制定更加合理、安全、有效的给药方案。随着 TDM 的发展, 越来越多的方法应用其中, 既包括浓度测定方法又包括结果分析方法。群体药动学 (population pharmacokinetics, PPK) 是近年来发展迅速的研究方法, 在 TDM 中发挥着越来越重要的作用。

1 群体药动学

1.1 群体药动学简介

群体药动学是在药动学基础上发展起来的, 药动学是研究药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程, 是进行药物研究必不可少、至关重要的一个方面。群体药动学是将经典的药动学模型与群体统计学模型结合起来新型药动学研究方法, 它定量地考察患者群体中药物浓度的决定因素, 即群体药动学参数, 包括群体典型值、固定效应参数、个体间变异和个体内变异, 研究给予标准剂量方案时的药动学特征个体间的变异性, 使临床给药方案更加方便、合理、有效, 从而提高疗效, 减少不良反应。

1.2 群体药动学优点

群体药动学的优点主要包括: ①取样点少, 适合临床开展, 易被病人接受, 同时节约成本; ②用于患者的研究, 而不是用健康受试者, 更加符合临床实际情况, 结果也更具有临床意义; ③可以定量

地考察不同生理、病理等因素对药物体内过程的影响, 使影响药物药动学过程的因素明确化; ④可以考察药物与药物相互作用的影响, 从药动学 (PK) 的层次了解不同药物间的相互影响, 并把这种关系量化; ⑤不同个体取样时间不必均一化, 更加有利于临床实施; ⑥可以把药动学参数和治疗效果紧密地联系起来, 有利于开展个体化用药。鉴于以上优点, 群体药动学已经成为新药研究和治疗药物监测的有力工具。

1.3 群体药动学常用软件

随着群体药动学的发展, 其研究方法也不断更新, 并且随着复杂程度的加剧, 出现了越来越多的工具软件。最常用的有 PCNONLIN、PPARM、MODFIT、MKMODEL 和 NONMEM 软件等, 同时不断有研究对新软件进行评价。Christine Farenc 等^[2]将 Pk-fit 与其他软件进行比较, 应用不同软件对多个数据组进行估算, 结果表明无论药动学还是药效学参数都没有显著性差异, 因此认为 Pk-fit 是进行群体药动学和药效学研究又一有效的软件。F. Jonsson^[3]提出一个新的软件 MCSim 用于进行群体模型估算, 并进行了相应药物模型的估算。同时 Marco Foracchia 等^[4]提出一个名为 POPEP 软件, 是专门用来进行群体药动学试验设计的软件。

1.4 非线性混合效应模型法 (nonlinear mixed effect model, NONMEM)

NONMEM 法是 1977 年由 Sheiner 正式提出的用于群体药动学分析的数学模型和方法, 主要由三个模型组成: 基础药动学模型、固定效应模型和统计学模型。NONMEM 法是目前 PPK/PPD 最为流行

的软件,具有很广泛的适用性,既适用于线性药动学模型也适用于非线性药动学模型。NONMEM 法集合病人群体的原始数据(时间、浓度、效应),同时考察食物、遗传、合并用药及生理病理等因素对结果的影响,在求得药动学参数的基础上,可以得到个体间和个体内变异结果,并且应用 Bayesian 反馈法可以计算个体的药动学参数。NONMEM 法应用扩展的最小二乘法(extended least square, ELS)原理估算使目标函数最小,解决了一般非线性最小二乘法中难以解决的权重问题,用假设检验方法来判别各因素是否对药物动力学参数有显著性影响,并定量估算这些固定效应参数。

本研究室曾经将 NONMEM 软件与国内流行的药动学软件 3P87 的结果进行比较。以依托度酸为模型药物,分别应用不同软件对数据进行处理,对所得药动学参数进行比较并进行统计分析。结果显示在不考虑其他影响因素的前提下,两软件估算结果没有显著性差异。但应用 NONMEM 法可以把生物利用度作为一个参数计算,简单方便,同时可以得到所有参数的统计学数据,信息更加全面,不易受个别数据的影响。

但是, NONMEM 软件相对于使用者来说掌握起来比较困难,输入文件和输出文件结构比较复杂,界面不友好,并且不同的试验设计又有不同的输入要求,整个模型的建立很难在短时间内熟练掌握。因此, NONMEM 软件的应用受到很大的限制。为此, Justin J Wilkins^[5]提出了 NONMEMory 软件作为 NONMEM 软件的运行管理软件,将大大改善输入和输出文件,方便使用者掌握,同时结果文件以图表的方式表达,更加直观,减少了工作量。

2 群体药动学在 TDM 中的应用

2.1 个体化给药

2.1.1 免疫抑制剂 随着器官移植的不断发展,免疫抑制剂的作用越来越突出。由于此类药物治疗窗范围窄,个体差异较大,毒副作用较强,浓度过低容易引起急性排斥反应,浓度过高则会产生毒副作用,直接危害患者的生命安全,因此对这类药物需

要进行治疗药物监测。进行治疗药物监测的核心就是个体化用药,随着群体药动学的发展,免疫抑制剂的剂量调节逐渐从以前的经验水平上升到理论水平,应用群体药动学方法得到患者个体的药动学参数,从而进行剂量的调整已成为目前免疫抑制剂 TDM 发展的趋势。M. Ferraresso 等^[6]对环孢素在儿童肾移植患者中的稳态浓度监测结果进行群体药动学分析,结果表明儿童患者与成年患者一样,给药后 2h 是最佳的 TDM 监测时间点,并且根据此时的浓度结果进行剂量调整。Pamala A. Jacobson 等^[7]对环孢素在造血干细胞移植患者中的群体药动学研究指出,移植时间将很大程度影响药物的药动学结果,清除率随着移植时间的增加而降低,术后时间指数在移植后 0~7、8~14、15~21d 和 >21d 时分别为 1.46、1.32、1.20 和 1.0,术后 21d 以后清除率的下降幅度有所降低。Launa J. Aspeslet 等初步进行了新药西罗莫司在肾移植患者中的群体药动学研究,阐明进行 TDM 的必要性。

本研究室在这一方面也进行了初步的探讨,回顾性收集我院肾移植患者术后他克莫司(FK506)的稳态血药浓度监测数据,得到他克莫司的群体药动学参数,应用 NONMEM 法进行个体化给药方案的制定。结果表明剂量和尿素氮对患者的清除率有显著影响。应用 Bayesian 反馈法计算患者个体的药动学参数,并据此进行给药方案设计。通过临床数名患者对调整方案的验证表明结果可靠性较好,成为应用群体药动学进行个体化给药的实例。

2.1.2 抗菌药物 抗菌药物的合理使用有赖于明确患者对抗菌药物的处置情况(药动学)以及对药物的效应(药效学)。为了更进一步了解抗菌药物在患者体内的具体情况,促进合理应用抗菌药物,目前越来越多的研究进行了此类药物的群体药动学和药效学的研究,以期为个体化合理用药提供有力的依据。Alexander A. Vinks^[9]利用群体药动学模型研究了抗菌药物进行个体化用药的理论,把群体药动学和药效学结合起来,并给出具体实例。Dawei Xuan 等^[10]和 Robert E. Ariano 等^[11]分别对庆大霉素

在成年人和婴儿群体中进行群体药动学研究,结果表明药动学特征在两个群体中存在很大差异,成年人群符合二房室模型,而婴儿群体符合一房室模型,同时药动学参数也存在显著差异。通过群体药动学分析提示我们在临床用药中针对不同的患者给药方案要完全不同。对其他抗菌药物的群体药动学研究也越来越多,例如有对喹诺酮类和 β 内酰胺类抗生素进行的相关研究^[12-14]。

2.1.3 抗癫痫药物 抗癫痫药物一般需要长期使用,毒副作用大,一直以来都是TDM的重点。因此这类药物的个体化用药研究是国内临床研究的热点问题,丙戊酸、卡马西平、苯妥因(pH 7)等药物成为研究的重点药物。Leon Aarons等^[15]对苯妥因在成年癫痫患者中的群体药动学进行研究,符合非线性药动学模型方程,在得到群体药动学参数的基础上,作者提出为得到最佳1.5mg/L浓度的给药剂量为6.1mg/kg。同时有不同研究^[16,17]对卡马西平在成年人和儿童中的群体药动学进行研究,通过比较可以看出成年人与儿童存在显著的差异,年龄和体重对儿童的影响明显高于成年人,儿童的清除率与体重和年龄线性相关,而成年人没有发现这一规律。我国学者王丽也在此方面开展了大量工作。

2.1.4 其他 抗高血压药物、抗病毒药物以及抗肿瘤药物也逐步纳入到TDM的工作中,群体药动学的研究为药物的个体化应用提供了理论依据。目前对抗肿瘤和抗HIV病毒药物的群体药动学研究成为较为关注的领域。A. Henningsson等^[18]对紫杉醇在癌症患者中进行了群体药动学研究,为这一药物在特殊群体的个体化用药提供了很有价值的理论参考。

2.2 药物与药物或食物等的相互作用

药物与药物之间,以及药物与食物之间的相互作用是影响药物代谢的主要因素之一,由于临床条件复杂,单一用药的情况在具体临床实际中相对少见,因此药物间的相互作用成为临床制定给药方案时必须考虑的问题,这一方面的研究也逐渐被临床

医生重视。G. Filler等^[19]研究免疫抑制剂霉酚酸酯与他克莫司合并使用时在儿童肾移植患者中进行剂量调整方案。研究表明霉酚酸酯与他克莫司合用时的剂量小于霉酚酸酯与环孢素合用时的剂量,同时年龄极大影响霉酚酸酯的药动学结果,年龄越小的儿童霉酚酸酯的剂量需要越大,提示所研究儿童的首次剂量应至少控制在500mg/m² bid。Barry D. Dickinson等^[20]就抗生素与避孕药合用时的相互作用进行研究,表明某些抗生素的应用会降低避孕药的药物浓度,从而达不到避孕效果,而其他抗生素则对避孕药没有影响,反之亦然。从这一研究中可以帮助我们指导临床用药时在合用避孕药的情况下如何使用抗生素,为抗生素在特殊状况下的合理使用提供了临床指导依据。

临床用药情况复杂,影响药物体内处置的因素很多,除了药物与药物之间的相互作用,药物与食物同样可能存在严重的相互作用,某些食物可能会对药物产生很大的影响,这方面的研究也逐渐应用群体药动学的方法进行,把食物对药物药动学的影响定量化,从直观中可以掌握食物与药物药动学乃至药物效应之间的关系。Monica A. Fay等^[21]研究了食物对利维西坦药动学的影响,在健康受试者中食物对药物的吸收没有显著影响,但会使药物峰浓度有轻微的降低,提示我们在临床用药时避免和食物一起服用。

2.3 影响因素的定量化分析

群体药动学一个最大的优点在于可以将对药物药动学产生影响的因素进行定量化分析,把不同影响因素作为固定效应,以方程式的形式把固定效应对药动学参数产生的影响表达出来,固定效应因人而异,因此可以得到不同个体药动学参数的差异,为TDM服务。这些影响因素可以是年龄、身高、体重等生理因素,也可以是不同疾病状态等病理因素,例如同样是肝脏损害的患者,但损害程度不同可能对药物的药动学影响也不同,利用群体药动学这一工具就可以分析不同病理条件下对药物代谢的影响。另外,还有一些因素,例如剂型等因素对药

物的代谢也将产生很大影响,不同个体也存在很大的个体差异,应用群体药动学可以为患者更换药物剂型提供依据。K. Yoshida 等^[22]比较了肾移植患者的环孢素的剂型从山地明到新山地明转变时群体药动学的不同,研究表明患者服用不同剂型时,尽管两种剂型基本生物等效,但药动学参数有很大不同,固定效应方程也不同,提示不同患者应该选择不同的剂型。对于环孢素不同剂型的研究还有其他方面,剂型对不同疾病患者有不同的影响,例如肾移植和心脏移植患者对环孢素剂型的选择就有所不同。同时,不同种属也会有很大区别,动物实验的结果与人体结果就存在很大差异。另外,目前有研究将生理模型与群体药动学模型结合起来,研究不同脏器器官的血流变化的群体药动学,模型建立非常复杂,把群体药动学又向前推进了一步。生理群体药动学模型把生理模型和群体药动学模型结合起来,更加符合药物体内实际,使得 TDM 的发展更加适合临床需要。

遗传多态性导致药物不同药动学特点也是目前群体药动学研究的重点之一,把具有不同亚型代谢酶的患者作为不同群体,研究药物的群体药动学特征。Kenjiro Kosaki 等^[23]研究不同基因型对去甲基氯巴占稳态浓度的影响,结果表明 CYP3A4 不是该药物的主要影响因素,而 CYP2C19 亚型对药物药动学有很大影响,并且不同亚型的影响程度不同。另外有学者就 CYP2C9HE 和 CYP2C19 的遗传多态性对苯妥因抗癫痫作用的影响进行研究,研究表明不同 CYP2C 亚类对 PHT 有很大影响,CYP2C19/19 的代谢速率明显减慢。拥有 CYP2C19 的代谢正常者和代谢低下者 K_m 值分别比没有 CYP2C9/19 的高出 22% 和 54%。因此具有不同 CYP2C19 的病人的 PHT 血药浓度随着每天剂量的增加,其差异也在不断增加。CYP2C19 的 K_m 远远高于 CYP2C9,对此类患者的每日剂量应认真考虑。

2.4 群体药动学与药效学 (PD) 结合

应用群体药动学方法进行 PK-PD 结合的研究是目前 TDM 的发展方向之一。将 PK 和 PD 数据结

合起来加以模型化分析,便可由 PD 分析测出在靶部位引起所需治疗作用的药物浓度,而由 PK 分析则可测知为了保证靶部位达到所需药物浓度的剂量方案,对临床用药更具指导意义。群体药动学进行 PK-PD 研究时,可以应用临床常规监测数据,并且建立多中心合作,使得实验的限制条件减少,易于在实际工作中使用,随着数据量的增加,所估算结果更加准确可靠,对评价临床用药的安全性和有效性十分重要。以监测药物浓度、药效为指标的反馈治疗方法将会比单纯监测药物浓度的 Bayesian 反馈方法更直接,更能接近临床实际。

利用 PK-PD 结合模型得到药物浓度与效应的定量关系,可以进一步了解某些药物的作用机制。例如可以揭示药物是否在体内代谢成了活性代谢物;给药途径和不同剂型对药理作用的影响等。Furuya A 等^[24]报道了对 TS-943 PK-PD 研究参数结果,包括所有参数个体内和个体间变异,并用 POSTHOC 模块预测个体的浓度值,相关性良好。Wang B 等^[25]对非格司亭进行了群体药动学和群体药效学研究,建立了较为复杂的 PK-PD 模型。

TDM 的不断深入要求监测的结果更好地为临床服务,群体药动学和药效学相结合很好地解决了这一问题。用药物在患者体内的实际效果作为最终指标,将群体药动学在 TDM 中的应用继续推进,目前国际上认为群体药动学和药效学相结合是进行 TDM 的有力工具,同时越来越多的研究者将这一领域的研究更进一步,出现了更加复杂、符合药物体内实际的模型。由于 NONMEM 法在模型建立方面有着独特的自由度,因此应用 NONMEM 软件可以完成更加复杂繁琐的模型构建,并且得到越来越全面的药物体内处置的信息,弥补了以前药动学软件的不足,使得研究者有更多的发挥空间。另一方面,正是由于这种自由度使得研究者在建立复杂模型时非常困难,需要很好的数学和计算机的基础,给研究者带来一定的难度。因此,很多数学和统计学方面的专家致力于开发新的简便、易操作的软件来代替 NONMEM 软件,或者对其进行改进,方便

操作者使用。

3 结语

TDM 在临床药学中的作用越来越重要, 相关学科的发展为 TDM 的发展提供了条件, 分析方法的改进使得 TDM 方便、准确、快捷, 痕量分析也成为可能。而群体药动学作为新的药动学分析方法从方法学本身推进了 TDM 的发展, 结果更加全面、可靠, 符合临床实际, 相信随着群体药动学的深入研究, 其在 TDM 中将发挥更加重要的作用。

【参考文献】

- [1] Julie A. Simpson, Leon Aarons, Nicholas J. White. How can we do pharmacokinetic studies in the tropics? *Transaction of the royal society of tropical medicine and hygiene*, 2001, 95: 347~351
- [2] Christine Farenc, Jean Rock, Fabreguette, et al. Pk-fit: A pharmacokinetic/pharmacodynamic and statistical data analysis software. *Computers and biomedical research*, 2000, 33: 315~329
- [3] F. Jonsson. The Bayesian population approach to PTM—an example using the MCSim software. *Abstracts toxicology letters*. 2003, 138: 179~182
- [4] Macro Foracchia, Andrew Hooker, Paolo Vicini, et al. POPED, a software for optimal experiment design in population kinetics. *Computer methods and programs in biomedicine*, 2004, 74: 29~46
- [5] Justin J Wilkins. NONMEMory: a run management tool for NONMEM. *Computer methods and programs in biomedicine*, 2005, 78: 259~267
- [6] M.Ferraresso, L. Ghio, S. Tirelli, et al. Cyclosporine monitoring in stable, long-term, pediatric kidney transplant recipients: the value of C2 determination. *Transplantation proceeding*, 2004, 36: 685~686
- [7] Pamala A. Jacobson, Juki Ng, Katleen G. E, et al. Posttransplant day significantly influences pharmacokinetics of cyclosporine after hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation*, 2003, 9: 304~311
- [8] Launa J. Aspeslet, Randall W. Yatscoff. Requirements for therapeutic drug monitoring of sirolimus, an immunosuppressive agent used in renal transplantation. *Clinical therapeutics*, 2000, 22: 86~92
- [9] Alexander A. Vinks. The application of population pharmacokinetic modeling to individualized antibiotic therapy. *International J of antimicrobial agents*, 2002, 19: 313~322
- [10] Dawei Xuan, David P. Nicolau, Charles H. Nightingale. Population pharmacokinetics of gentamicin in hospitalized patients receiving once-daily dosing. *International J of antimicrobial agents*, 2004, 23: 291~295
- [11] Robert E. Ariano, Daniel S. Sitar, Maria Davi, et al. Bayesian pharmacokinetic analysis of a gentamicin nomogram in neonates: a retrospective study. *Current therapeutic research*, 2003, 64: 178~188
- [12] Dominique Breilh, Marie-Claude Saux, Pascal Maire, et al. Mixed pharmacokinetic population study and diffusion model to describe ciprofloxacin lung concentrations. *Computers in biology and medicine*, 2001, 31: 147~155
- [13] Ophelia Q. P. Yin, Brian Tomlinson, Albert H.L., et al. Pharmacokinetics of acetaminophen in Hong Kong Chinese subjects. *International J of pharmaceutics*, 2001, 222: 305~308
- [14] C. Cantalloube, V. Bhargava, E. Sultan, et al. Pharmacokinetics of the ketolide telithromycin after single and repeated doses in patients with hepatic impairment. *International J of antimicrobial agents*, 2003, 22: 112~121
- [15] Leon Aarons, Ikhlas Ali Ahmed, Dirk Deleu. Estimation of population pharmacokinetic parameters of free γ -phenytoin in adult epileptic patients. *Archives of medical research*, 2005, 36: 49~53
- [16] Kristin Cecilie Carlsson, Nils Ove Hoem, Tracy Glauser, et al. Development of a population pharmacokinetic model for carbamazepine based on sparse therapeutic monitoring data from pediatric patients with epilepsy. *Clinical therapeutics*, 2005, 27: 618~625
- [17] EHAB S.EL DESOKY and MAHMOUD R. KANDIL. Bayesian estimation of different set of carbamazepine pharmacokinetic parameters in Egyptian adult epileptic patients. *Pharmacological research*, 2002, 45: 113~118
- [18] A. Henningsson, A. Sparreboom, M. Sandstrom, et al. Population pharmacokinetic modeling of unbound and total plasma concentrations of paclitaxel in cancer patients. *European J of cancer*, 2003, 39: 1105~1114
- [19] G. Filler, J. Foster, R. Berard, et al. Age-dependency of mycophenolate mofetil dosing in combination with tacrolimus after

- pediatric renal transplantation. Transplantation Proceeding, 2004, 36: 1327-1331
- [20] Barry D. Dickinson, Roy D. Altman, Nancy H. Nielsen, et al. Drug interactions between oral contraceptives and antibiotics. OC and Antibiotic interactions, 2001, 98: 853-860
- [21] Monica A. Fay, Raj D. Sheth, Barry E. Gidal. Oral absorption kinetics of levetiracetam: The effect of mixing with food or enteral nutrition formulas. Clinical therapeutics, 2005, 27: 594-597
- [22] K. Yoshida, Kimura Y. Hamada, T. Saito, et al. Comparative study of population pharmacokinetics upon switching of cyclosporine formulation from sandimmune to neural in stable renal transplant patients. Transplantation proceeding, 2001, 33: 3146-3147
- [23] Kenjiro Kosaki, Kazuyo Tamura, Reiko Sato, et al. A major influence of CYP2C19 genotype on the steady-state concentration of N-desmethyloclobazam. Brain and development, 2004, 26: 530-534
- [24] Furuya A, Kato N, Jingu S, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of TS-943 for selective nonpeptide platelet glycoprotein II b/III a receptor antagonist in normal healthy subjects. Clin pharmacol ther, 2000, 67: 489-497
- [25] Wang B, Ludden TM, Cheung EN, et al. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of filgrastim in healthy volunteers. J pharmacokinetic and pharmacodynamics, 2001, 28: 321-342

文章编号: 1672-3384 (2006) -01-0050-05

当前处理药患纠纷的法律适用性

【作者】 于芝颖 李玉珍
北京大学人民医院 (北京 100044)

【中图分类号】 R951

【文献标识码】 B

近年来, 医疗纠纷呈逐年上升的趋势。这与医疗制度改革, 人民生活状况的改善, 国民维权意识提高以及百姓对医学科学的认识等均有密切关系。医疗纠纷指发生在医疗机构与患者及其亲属间因诊疗护理行为而引起的争议。其涉及的人员包括临床医生、护士、药师; 涉及内容包括诊断、治疗(手术和其他治疗)、用药、护理等。药物治疗是医疗的重要组成部分, 在患者的用药过程中出现的医疗纠纷称之为药患纠纷。医疗纠纷不仅关系到医学, 也触及到法学, 所以应以医学与法学的观点来认识和处理。药患纠纷是医疗纠纷的重要组成部分, 处理医疗纠纷的法律也同样适用于处理药患纠纷。本文从处理医疗纠纷的法律入手, 选择适用的法律分析其特征。

1 医疗纠纷适用法律回顾

1.1 行政法律关系说

我国学者胡晓翔先生^[1]认为, 应当把医疗行为看作是一种行政授权行为, 应属行政法调整。如果医患关系也是一种契约关系的话, 也应当属行政合同关系^[2]。行政合同关系是行使国家行政权的行政主体为履行职责与公民、法人或其他组织相互意思表示一致而达成的协议^[3]。持此观点的学者^[3,4]认为, 我国的卫生事业是国家主体的卫生事业, 各级医疗机构和医务人员的职责、职权来自于卫生行政法律、法规的相关规定或上级行政机关的委授, 医患关系首先是行政法律关系。因此医患关系是由法律、法规设定的行政合同关系。医疗纠纷应当按《国家赔偿法》、《行政诉讼法》、《医疗事故处理条例》等行政法律、法规来评价, 构成医疗事故的, 承担限额赔偿责任, 并不赔偿精神补偿费。医患关系是行政关系的提法受到很多质疑。医院不是行政机关, 医务人员也不是行政人员或国家公务员, 其医