

极低出生体质量儿氨茶碱药代动力学研究*

石 晶, 陈大鹏[△], 熊 英, 唐 军, 伍金林, 母得志

四川大学华西第二医院 儿科(成都 610041)

【摘要】 目的 探讨氨茶碱在不同孕周、不同体质量及不同日龄极低出生体质量儿体内的药代动力学特点。**方法** 采用单中心、开放式研究方法。纳入标准为2011~2012年在我院新生儿科住院新生儿,孕周<34周,出生体质量<1500 g,临床有呼吸暂停症状。所有患儿均接受负荷剂量为5 mg/kg 氨茶碱静脉治疗,在给予首次负荷剂量后8 h、5 d给药前半小时采血检测氨茶碱血药浓度及肝肾功能,停止治疗前每周定期复查氨茶碱血药浓度(与上次采血时间间隔7 d)。采用MW/Pharm3.6软件计算药代动力学参数,建立群体药代动力学模型;同时进行相关性统计分析。**结果** 共纳入患儿104例,平均出生体质量为 (1.15 ± 0.23) kg,孕周为 (31.19 ± 2.50) 周。氨茶碱血浆清除率为 (17.88 ± 5.61) mL/(kg·h),表观分布容积为 (0.93 ± 0.18) L/kg,半衰期为 (28.6 ± 7.59) h。氨茶碱血浆清除率与内生肌酐清除率、孕龄及出生后日龄相关(相关系数 r 分别为0.68、0.62和0.56, P 均<0.05),表观分布容积与出生体质量相关(相关系数 r 为0.82, P <0.05)。建立的群体药代动力学模型能够很好的预测患儿血药浓度-时间曲线。**结论** 极低出生体质量儿氨茶碱药代动力学参数与成年人比较具有较大差异,临床治疗及对氨茶碱进行剂量调整时应考虑患儿孕龄及生后日龄,进行常规血药浓度监测。

【关键词】 药代动力学 氨茶碱 极低出生体质量儿

Investigation on Pharmacokinetics of Aminophylline in Very Low Birth Weight Infants SHI Jing, CHEN Da-peng[△], XIONG Ying, TANG Jun, WU Jin-lin, MU De-zhi. Department of Pediatrics, West China Second Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

[△] Corresponding author, E-mail: cdp415@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the pharmacokinetics of aminophylline in very low birth weight infant. **Methods** This study investigated 104 very low birth weight infants using aminophylline 5 mg/kg treating apnea who were hospitalized in our department during 2011-2012. The blood concentration of aminophylline was measured in 30 min before, 8 h and 5 d after first time loading dose, and was counterchecked every week before aminophylline withdrawal. The pharmacokinetic parameters of aminophylline were calculated and population pharmacokinetic model was established by MW/Pharm3.6 statistical analysis. **Results** The average birth weight of these 104 very low birth weight infants was (1.15 ± 0.23) kg, average gestational age was (31.19 ± 2.50) weeks. The results of aminophylline pharmacokinetics showed: the plasma clearance was (17.88 ± 5.61) mL/(kg·h), the apparent volume of distribution was (0.93 ± 0.18) L/kg, the half life time was (28.6 ± 7.59) h. The aminophylline plasma clearance was related to creatinine clearance, gestational age and days of age after birth (related coefficient was 0.68, 0.62, 0.56 respectively, P <0.05), the apparent volume of distribution was related to birth weight (related coefficient was 0.82, P <0.05). The population pharmacokinetics model established can predict the concentration-time curve of the patients. **Conclusion** The pharmacokinetics of aminophylline in very low birth weight infant was quite different from adult, which suggest blood concentration monitoring and dose adjustment for the clinical use of aminophylline in low birth weight infants.

【Key words】 Pharmacokinetics Aminophylline Very low birth weight infant

呼吸暂停是早产儿常见并发症之一,极低出生体质量儿中发病率可高达60%~80%,反复发作的呼吸暂停可导致脑损伤,影响患儿远期生存和生活质量^[1]。目前我国国内主要采用氨茶碱防治早产儿

呼吸暂停。氨茶碱治疗剂量和中毒剂量接近,安全范围狭窄,国外研究显示,氨茶碱在早产儿体内的代谢和清除具有较大的个体差异,临床治疗时需常规进行治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM),实施个体化给药策略。本研究采用氨茶碱常规TDM数据,探索不同孕周、不同出生体质量及不同日龄极低出生体质量儿氨茶碱药代动力学特点,为临床用药提供参考。

* 长江学者和创新团队发展计划(No. IRT0935)、国家自然科学基金(No. 81000263)、美国辛辛那提儿童医院国际合作项目(No. 09H1366)和四川省科技厅应用基础项目(No. 2011JY0085)资助

[△] 通讯作者, E-mail: cdp415@163.com

1 对象与方法

本研究采用单中心,开放式研究方法。

1.1 研究对象

纳入标准:2011~2012 年在我院新生儿科住院新生儿,出生体质量<1500 g,孕周<34 周,临床有呼吸暂停症状,需用氨茶碱药物治疗者。呼吸暂停定义为呼吸停止超过 20 s,伴经皮测氧饱和度下降(<85%),伴/不伴心率下降(心率<100 次/min)。排除标准:严重肝肾功能损害者;合并其它可能影响氨茶碱药物浓度联合用药,如西咪替丁、乳糖酸红霉素及苯巴比妥钠等。

基于以上纳入标准和排除标准,本研究共纳入 104 例患儿,且家属均知情同意。

1.2 药品及给药方式

氨茶碱注射液,0.25 g/10 mL,天津金耀氨基酸公司生产。所有患儿均接受负荷剂量为 5 mg/kg 氨茶碱静脉治疗,首次负荷剂量 8 h 后给予维持剂量 2 mg/kg iv. q8 h,氨茶碱输注时间为 20 min。在给予首次负荷剂量后 8 h、5 d 给药前半小时采血检测氨茶碱血药浓度及肝肾功能,停止治疗前每周定期复查氨茶碱血药浓度(与上次采血时间间隔 7 d 复查)。

1.3 氨茶碱血药浓度测定

将血样离心,1000 × g 离心 10 min,采用 ADVIA Centaur CP 茶碱 2 直接化学发光法检测氨茶碱血药浓度。茶碱测定试剂盒购自 Siemens Healthcare Diagnostics Inc。该测定法的最低检测浓度为 0.5 μg/mL,检测范围上限为 40 μg/mL。日间及日内氨茶碱检验变异系数<5%。

1.4 药代动力学分析

1.4.1 分析方法 采用药代动力学软件 MW/Pharm 3.6 (Mediware, Groningen, The Netherlands)进行药代动力学分析。运用一室模型,采用最大后贝叶斯拟合(maximum a posteriori Bayesian fitting)计算个体药代动力学参数,两步迭代贝叶斯拟合(iterative two-stage Bayesian fitting procedure)计算群体药代动力学参数。个体及群体药代动力学参数包括:血浆清除率(CL)、表观分布容积(Vd)及半衰期($t_{1/2}$)。贝叶斯法依据检测的药物浓度、初始群体药代动力学参数及单个个体血药浓度的预期变差(expected variability)确定单个个体的药代动力学参数^[2]。初始群体药代动力学参照 Fukuda 等^[3]建立的茶碱药代动力学参数:Vd

(0.77±0.25) L/kg;消除速率常数(K_{el})(0.027±0.011)/h。通过 Monte Carlo 分析法验证群体药代动力学模型,设定药代动力学参数分布为对数正态分布,收敛标准为似然值达到最大的 99.999%以上。采用 Schwartz 公式^[4]计算内生肌酐清除率[CL_{cr},mL/(min·1.73 m²)] = 0.33 × BH/Cr,其中 BH 为身高(cm);Cr 为血浆肌酐(mg/dL)。

1.4.2 测定误差的分析 分析实验室测量的标准差(SD)与血药浓度(C)的关系。将标准品浓度的均值及其标准差拟合为多项式,以便推测血药浓度的测量值所包含的可能误差:SD(mg/L) = 0.1 + 0.01567C - 0.000023C², C 为单个患儿实测氨茶碱血药浓度。该步骤是 MW/Pharm 程序初始步骤,为两步迭代贝叶斯拟合设立初始条件。

1.4.3 群体药代动力学模型的建立和评价 运用 MW/Pharm 程序,基于 104 例患儿,200 个循环,通过两步迭代贝叶斯拟合计算这 20800 个模拟的患儿数据得到群体药代动力学模型。将个体血药浓度观测值与群体药代动力学模型模拟产生的预测值相比较判断两者的拟合程度。

1.5 统计学方法

采用直线相关分析评价人口统计学、人体测量学和临床协变量对个体药代动力学参数的影响,包括孕周、生后日龄、孕龄、体质量、性别及肾功能等。拟合优度检验判断血药浓度观测值与模型预测值的拟合程度,采用平均预测误差及均方根误差分别表示预测的准确性和精确性。平均预测误差 = Σ(预测值 - 实测值) ÷ 预测值 ÷ N(N 表示样本数),均方根误差 = √[Σ(预测值 - 实测值)² ÷ (N - 1)]。

2 结果

2.1 患儿的临床特征

纳入患儿的临床特征见附表。本研究共纳入

附表 研究对象临床特征

Table Clinical characteristic of subjects investigated		
Characteristics	n	$\bar{x} \pm s$
GA (weeks)	104	31.19±2.50
PA (d)	104	8.40±8.21
PC (weeks)	104	32.47±1.68
BM (kg)	104	1.15±0.23
BH (cm)	104	38.10±1.32
Creatine (μmol/L)	104	55.41±24.92
AST (U/L)	104	42.31±12.35
ALT (U/L)	104	33.54±11.38

GA: Gestational age; PA: Postnatal age; PC: Post conceptional age; BM: Body mass; BH: Body height; AST: Aspartic transaminase; ALT: Alanine aminotransferase. PC = GA+PA

104例患儿, 男性54例, 女性50例; 平均孕周为 (31.19 ± 2.50) 周, 使用氨茶碱时平均孕龄 (32.47 ± 1.68) 周, 平均出生后日龄 (8.40 ± 8.21) d。

2.2 群体药代动力学参数

由 MW/Pharm3.6 计算药代动力学参数, CL 为 (17.88 ± 5.61) mL/(kg · h), Vd 为 (0.93 ± 0.18) L/kg, $t_{1/2}$ 为 (28.6 ± 7.59) h。

2.3 药代动力学参数与临床特征的相关性分析

Pearson 相关分析显示, 氨茶碱 CL 与 CLcr、孕龄及出生后日龄相关(相关系数 r 分别为 0.68、0.62 和 0.56, P 均 < 0.05), 与孕周和出生体质量不相关($P > 0.05$)。Vd 与出生体质量相关(相关系数 r 为 0.82, $P < 0.05$), 与 CLcr、孕龄、出生后日龄及

孕周不相关($P > 0.05$)。

2.4 群体药代动力学模型评价

运用 MW/Pharm3.6 对 104 例患儿血药浓度进行拟合, 血药浓度拟合值与实测值之间相关系数 $r = 0.966$, $P < 0.05$, 用最小二乘法计算的拟合直线为 $Y_{OB} = 0.428 + 0.909 Y_{PRED}$ (OB: 实测值; PRED: 预测值), 血药浓度拟合值与实测值之间拟合决定系数 $R^2 = 0.933$, $F = 1174.825$, $P < 0.05$ 。预测均方根误差 0.71 mg/L, 平均预测误差 -0.155 mg/L, 提示预测值与实测值之间的拟合度好。图 1 显示预测血药浓度值与实际测量值散点图。图 2 显示某患儿两步迭代贝叶斯拟合法拟合时间-浓度曲线。

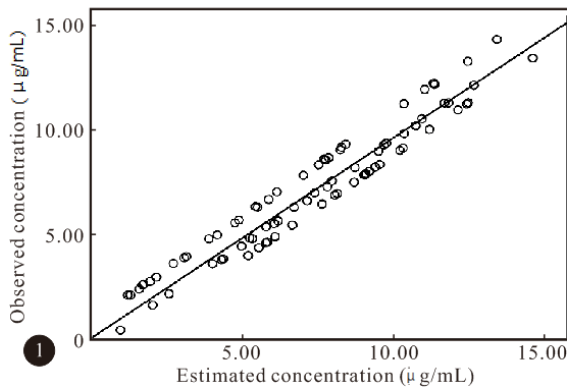


图1 两步迭代贝叶斯拟合所得氨茶碱预测血药浓度与实测血药浓度相关图 (MW/Pharm3.6, Mediware, The Netherlands)

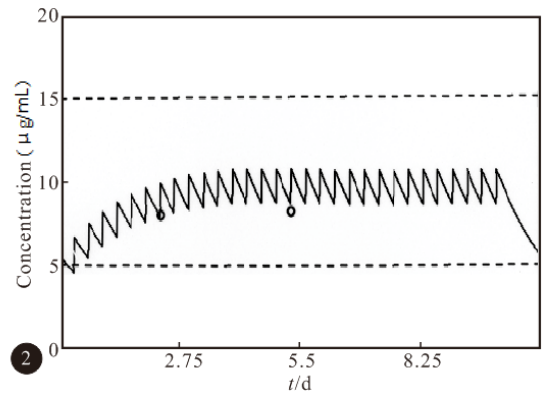


图2 两步迭代贝叶斯拟合法拟合患儿浓度-时间曲线

Fig 1 Correlation between aminophylline actual measured concentration and estimated concentration with iterative two-stage Bayesian fitting

Fig 2 Example of a modelled concentration-time profile of a patient with iterative two-stage Bayesian fitting (MW/Pharm3.6, Mediware, The Netherlands)

3 讨论

氨茶碱是茶碱与乙二胺复盐, 其药理作用主要来自茶碱, 乙二胺使其水溶性增强。从 20 世纪 70 年代起, 氨茶碱用于防治早产儿呼吸暂停^[5]。氨茶碱预防呼吸暂停的药理作用机制是: 拮抗腺苷的中枢呼吸抑制作用, 刺激呼吸化学感受器, 增加中枢呼吸驱动; 增加机体对 CO_2 的呼吸反应; 改善氧合; 增加每分钟通气量; 促进膈肌收缩^[6]。氨茶碱中枢呼吸驱动作用需足量药物通过血脑屏障发挥功效, 研究显示氨茶碱滴注 30 min 后, 脑脊液和血中的氨茶碱血药浓度一致, 因而通过检测血浆中的药物浓度能直接反映脑脊液药物浓度^[7]。

成年人氨茶碱分布容积约为 0.5 L/kg, 清除率为 51.6 mL/(kg · h), 半衰期为 3~9 h。本研究显示, 极低出生体质量儿氨茶碱药代动力学参数同成

年人比较具有较大差异。与成年人相比, 极低出生体质量儿表观分布容积大, 清除率小, 半衰期长。这是由于早产儿与成年人氨茶碱不同的代谢特点决定的。成年人 85%~90% 氨茶碱主要在肝脏内代谢清除, 14% 以原型形式通过肾脏排泄。氨茶碱在肝脏内通过细胞色素 P450 催化 C-8 羟基化及 N-去甲基化反应分别形成 1,3-二甲基尿酸和 1,3-甲基黄嘌呤, 细胞色素 P450 同工酶 CYP1A2 及 CYP2E1 是氨茶碱肝脏内代谢的关键酶。研究显示新生儿肝脏内 CYP1A2 极低, 氨茶碱不能有效地在肝脏内代谢, 因而新生儿主要清除途径是肾脏清除^[8]。约 40% 氨茶碱通过肝脏代谢, 50% 氨茶碱以原型形式从肾脏清除。

本研究显示极低出生体质量儿氨茶碱血浆清除率同孕龄、出生后日龄及血清肌酐清除率相关, 与出生时孕周及体质量无明显相关性, 与 Islam 等^[9]研究

一致。新生儿肾小球滤过率随着生后日龄增加而增加,本研究结果符合新生儿肾脏功能成熟规律。

新生儿氨茶碱代谢的另一个特点是氨茶碱能在肝脏内代谢为咖啡因。由于 CYP1A2 活性低下,早产儿氨茶碱 N-去甲基化反应转化为咖啡因,约 10% 氨茶碱在肝脏内代谢为咖啡因,而成年人中氨茶碱仅有 1% 转化为咖啡因。咖啡因与氨茶碱同为甲基黄嘌呤类衍生物,药理有相互加强作用,临床使用时应注意药物的毒副作用。受条件限制,本研究没有检测咖啡因血药浓度。临床使用氨茶碱时,联合用药可能影响氨茶碱药物代谢,如巴比妥能显著增加氨茶碱清除率,西咪替丁能显著减少氨茶碱清除率,联合用药时应注意药物相互作用。本研究纳入标准剔除了一些可能影响氨茶碱的药物影响。

群体药代动力学是新生儿、老年人及孕妇等特殊人群药代动力学的主要研究方法。该方法通过分析患者零散的临床常规药物浓度监测数据,应用专业软件建立群体药代动力学模型参数值,然后测定患者的 1~2 个血药浓度,结合患者个体的生物学资料 and 用药信息,与药物的群体药代动力学参数混合运算后得到该患者的个体药代动力学参数,从而优化用药方案,指导临床个体化治疗^[10]。MW/Pharm 3.6 是荷兰 Mediware 公司开发的药代动力学软件,是荷兰主要医院使用的主流药代动力学软件^[11]。该软件主要采用贝叶斯法进行药代动力学分析,包括最大后贝叶斯拟合、两步迭代贝叶斯拟合及 Monte Carlo 分析法等建立和验证个体和群体药代动力学模型。在两步迭代贝叶斯法进行分析时,研究者可以根据理论或文献报道选定参数的初始值和标准差,作为贝叶斯法的先验参数,然后运用贝叶斯法拟合每一患者的数据,获得最大后验概率和贝叶斯法的后验参数值,将求得的后验参数作为下一次贝叶斯法运算的新的先验参数值,再求新的后验参数值,不断迭加上述过程,直到两次运算的参数值之差足够小,甚至忽略不计,即达到了收敛标准,得到参数值^[11]。国外研究显示两步迭代贝叶斯拟合法同其他群体药代动力学模型如标准两步法(STS)、非线性混合效应模型(NONMEM)及全面两步法(GST)具有较好的可比性^[12]。MW/Pharm 软件可以根据建立好的药代动力学模型,模拟出调整药物前后的药时曲线,前瞻性预测血药浓度,实现个体化治疗。本研究研究对象同 Fukuda 等^[3]相似,在初始结构模型基础上结合研究对象临床特征建立极低

出生体质量儿群体药代动力学模型,拟合优度检验显示运用该模型预测血药浓度值与实测血药浓度值拟合度好,能成功预测患儿血药浓度-时间曲线。

文献报道氨茶碱治疗早产儿有效的血药浓度范围是 6~12 $\mu\text{g/mL}$,血药浓度超过 20 $\mu\text{g/mL}$ 将可能发生惊厥等严重不良反应^[6]。氨茶碱有效治疗浓度同中毒浓度相近,治疗指数窄,体内消除个体差异大,临床用药时应注意监测血药浓度。本研究显示氨茶碱半衰期约为 30 h,在 5 个半衰期给药能达到稳态浓度,因而监测血药浓度一般在用药后 5 d 进行。氨茶碱药代动力学参数同生后日龄及孕龄有相关关系,在调整药物剂量及长期用药时应注意长期监测血药浓度。

参 考 文 献

- 1 Abu-Shaweesh JM, Martin RJ. Neonatal apnea: what's new? *Pediatr Pulmonol*,2008;43(10):937-944.
- 2 Proost JH, Meijer DK. MW/PHARM, an integrated software package for drug dosage regimen calculation and therapeutic drug monitoring. *Comput Biol Med*,1992;22(3):155-163.
- 3 Fukuda T, Yukawa E, Kondo G, *et al.* Population pharmacokinetics of theophylline in very premature Japanese infants with apnoea. *J Clin Pharm Ther*,2005;30(6):591-596.
- 4 邵肖梅,叶鸿瑁,邱小汕主编.实用新生儿学.第4版.北京:人民卫生出版社,2011:660.
- 5 O'Donnell J. Theophylline misadventures: part I. *Neonatal Network*,1994;13(2):5-43.
- 6 Spitzer AR. Evidence-based methylxanthine use in the NICU. *Clin Perinatol*,2012;39(1):137-148.
- 7 Bhatt-Mehta V, Schumacher RE. Treatment of apnea of prematurity. *Paediatr Drugs*,2003;5(3):195-210.
- 8 Yokoi T. Essentials for starting a pediatric clinical study (1): pharmacokinetics in children. *J Toxicol Sci*,2009;34(Suppl 2):SP307-SP312.
- 9 Islam SI, Ali AS, Sheikh AA, *et al.* Pharmacokinetics of theophylline in preterm neonates during the first month of life. *Saudi Med J*,2004;25(4):459-465.
- 10 Kiang TK, Sherwin CM, Spigarelli MG, *et al.* Fundamentals of population pharmacokinetic modelling: modelling and software. *Clin Pharmacokinet*,2012;51(8):515-525.
- 11 Pullen J, Stolk LM, Degraeuwe PL, *et al.* Pharmacokinetics of intravenous rifampicin (rifampin) in neonates. *Ther Drug Monit*,2006;28(5):654-661.
- 12 Bennett JE, Wakefield JC. A comparison of a Bayesian population method with two methods as implemented in commercially available software. *J Pharmacokinetic Biopharm*,1996;24(4):403-432.

(2013-01-04 收稿,2013-01-18 修回)

编辑 余琳