

## 兔体内静脉输注乙酰普鲁卡因胺的 药动学—药效学结合模型分析\*

黄圣凯 柳晓泉 官 雷 杨金玉

(中国药科大学, 南京 210009)

**提要** 用药动学—药效学结合模型, 对 iv 乙酰普鲁卡因胺 (NAPA) 后, 进行了药代动力学和药效动力学分析。兔体内 NAPA iv 后与静脉推注后的药动学参数基本一致; 但效应按  $QT_c$  延长作为指标, 其药效动力学的个别参数有显著性差异。输注后, NAPA 的  $E_{max}$ ,  $K_{eo}$ ,  $S$  和  $EC_{50}$  分别为  $120 \pm 13.2$  ms,  $0.0182 \pm 0.007$   $\text{min}^{-1}$ ,  $2.26 \pm 0.93$  和  $6.31 \pm 0.71$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ ; 推注后, 分别为  $53.6 \pm 2.5$  ms,  $0.061 \pm 0.017$   $\text{min}^{-1}$ ,  $2.19 \pm 0.39$  和  $6.21 \pm 1.74$   $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

**关键词** 药动学; 药效学; 药动学—药效学结合模型; 乙酰普鲁卡因胺; 房室模型

普鲁卡因胺(PA)属于经典的  $I_a$  类抗心律失常药。临床上主要治疗窦性心律失常, 由于其毒性大, 治疗范围窄, 临床应用受到一定限制; 而乙酰普鲁卡因胺 (NAPA) 为 PA 的主要代谢物<sup>(1)</sup>, 临床治疗期间, 血浆中 NAPA 浓度较高, 半衰期为 PA 的 2 倍多<sup>(2)</sup>, 表明 NAPA 有可能成为另一种抗心律失常药, 因而有必要对其进行药代动力学和药效动力学模型分析, 以阐明其作用部位的药效动力学性质; 同时对不同给药方式对有关动力学参数的影响进行比较。

### 方 法

#### 一. 血药浓度测定法及效应观察指标

家兔 10 只, 雌雄不拘。体重  $2.34 \pm 0.20$  kg, 静注戊巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉, 做股静脉插管手术, 从耳缘静脉按  $K_0 = 0.23$  mg/(kg·min) 恒速输注 NAPA 180 min, 然后终止输注进入后输注相。分别于 0, 15, 30, 90, 150, 180, 210, 240, 360, 420 min, 描记心电图, 以  $QT_c$  的延长作为效应观察指标; 同时相应地由静脉采血 1.5 ml, 加入肝素钠抗凝, 离心, 分取血浆 0.5 ml, 经碱化后, 用氯仿提取, 蒸干, 用薄层扫描法<sup>(3)</sup>测定 NAPA 的浓度。静脉推注法 iv NAPA 20 mg/kg, 处理如前。

#### 二. NAPA 的药动学—药效学结合 (PK-PD) 模型分析

Sheiner 等<sup>(4)</sup>提出的 PK-PD 模型, 见图 1 所示。假设效应室以一级过程与二房室模型的中央室相连, 按照房室模型, 输注后中央室的血药浓度表达式为:

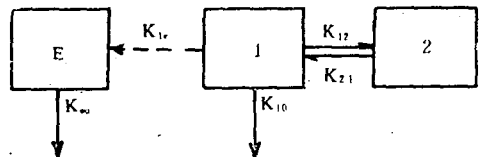


Fig 1. Combined pharmacokinetic-pharmacodynamic model

used for the simultaneous curve fitting of *N*-acetyl procainamide plasma concentration and effect data.

$$C = \frac{Ko(K_{21} - \alpha)}{Vc\alpha(\beta - \alpha)}(1 - e^{-\alpha T})e^{-\alpha t'} + \frac{Ko(K_{21} - \beta)}{Vc\beta(\alpha - \beta)}(1 - e^{-\beta T})e^{-\beta t'} \quad (1)$$

T 为输注终止时间, t' 为后输注时间, t' = t - T

至于效应室药物浓度  $C_e$  表达式为:

$$C_e = \frac{KoKeo}{Vc} \left[ \frac{(K_{21} - \alpha)(1 - e^{-\alpha T})}{\alpha(\beta - \alpha)(Keo - \alpha)} e^{-\alpha T'} + \frac{(K_{21} - \beta)(1 - e^{-\beta T})}{\beta(\alpha - \beta)(Keo - \beta)} e^{-\beta T'} + \frac{(K_{21} - Keo)(1 - e^{-KeoT})}{Keo(\alpha - Keo)(\beta - Keo)} e^{-KeoT'} \right] \quad (2)$$

式中  $K_{eo}$  为效应室输出的速率常数。

NAPA 的效应 E 与其效应室浓度  $C_e$  的关系式是时间的复合函数即

$$E = B(t) - E_0 = \frac{(E_{max} - E_0)C_e^S}{EC_{50}^S + C_e^S} \quad (3)$$

$E_0$  为  $QT_c$  的基础值, E 为  $QT_c$  的延长值,  $E_{max}$  为最大效应;  $EC_{50}$  为最大效应 50% 时效应室内药物浓度, S 为 Hill 系数。

先将后输注相的血药浓度—时间拟合, 可得到药理学参数, 再将参数代入 (2) 式, 然后将效应—时间拟合, 即可得出药效动力学参数。

### 三. 数据分析

血药—时间数据采用 PKBP-N1 程序进行拟合; 而效应—时间数据采用本组按随机模式搜索寻优的算法自编的 PKPD-CPU 程序进行拟合。

## 结果与讨论

NAPA 经推注或输注给药后, 从图 2 和图 3 可看出, 血药—时间、效应—时间关系中,  $QT_c$  延长作用的最大值不在浓度峰值处, 而是滞后于血药峰值。提示, NAPA 产生效应的部位不在反映血药浓度的中央室; 而是从中央室经由一个速率过程方能到达作用部位, 即效应室, 采用 PK-PD 模型, 见图 1, 可以阐明此现象, 因而我们采用此模型给出的有关公式 (1), (2), (3)。分别进行了浓度—时间、效应—时间曲线拟合, 算出输注组的药理学和药效学参数值分别见表 1 和表 2。并将两种给药方式所得的参数值进行比较, 见表 3 所示。

Tab 1. Pharmacokinetic parameters of N-acetylprocainamide following intravenous infusion

Parameter	1	2	3	4	5	$\bar{X} \pm SD$
$\alpha$ ( $\text{min}^{-1}$ )	0.168	0.179	0.178	0.150	0.217	$0.178 \pm 0.0025$
$t_{1/2\alpha}$ (min)	4.14	3.88	3.89	4.63	3.19	$3.95 \pm 0.52$
$\beta$ ( $\text{min}^{-1}$ )	0.00629	0.00567	0.00628	0.00571	0.00567	$0.00592 \pm 0.00033$
$t_{1/2\beta}$ (min)	110.2	122.3	110.4	121.4	122.3	$117.3 \pm 6.4$
Vc (L/kg)	0.708	0.816	0.757	0.816	0.656	$0.751 \pm 0.070$
$K_{12}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	0.0997	0.114	0.109	0.0823	0.141	$0.109 \pm 0.021$
$K_{21}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	0.0550	0.0490	0.0555	0.0586	0.0613	$0.0561 \pm 0.0043$
$K_{10}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	0.0192	0.0203	0.0202	0.0146	0.0201	$0.0189 \pm 0.0024$

**Tab 2. Pharmacodynamic parameters of *N*-acetylprocainamide following intravenous infusion**

Parameter	1	2	3	4	5	$\bar{X} \pm SD$
$K_{co}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	0.0152	0.0304	0.0132	0.0152	0.0172	$0.0182 \pm 0.007$
$T_{1/2K_{co}}$ (min)	45.6	22.8	52.5	45.6	40.3	$41.4 \pm 11.2$
S	3.68	1.30	2.37	2.41	1.57	$2.26 \pm 0.93$
$EC_{50}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	6.89	5.60	5.56	7.08	6.40	$6.31 \pm 0.71$
$E_{\text{max}}$ (ms)	102	122	133	133	112	$120 \pm 31.2$

**Tab 3. Pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters estimated by simultaneous curve-fitting plasma concentration of *N*-acetylprocainamide and effect following intravenous administration or intravenous infusion (n = 5)**

Parameter	Intravenous infusion	Intravenous administration <sup>(7)</sup>
$\alpha$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$0.178 \pm 0.0025^*$	$0.135 \pm 0.028$
$\beta$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$0.00592 \pm 0.00033$	$0.00601 \pm 0.0006$
$K_{12}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$0.109 \pm 0.021^*$	$0.0782 \pm 0.021$
$K_{21}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$0.0561 \pm 0.0043$	$0.0450 \pm 0.0084$
$K_{10}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$0.0189 \pm 0.0024$	$0.0179 \pm 0.0024$
$V_c$ (L/kg)	$0.751 \pm 0.070$	$0.805 \pm 0.147$
$K_{co}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$0.0182 \pm 0.007^{**}$	$0.061 \pm 0.017$
$EC_{50}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	$6.31 \pm 0.71$	$6.21 \pm 1.74$
S	$2.26 \pm 0.93$	$2.19 \pm 0.39$
$E_{\text{max}}$ (ms)	$120 \pm 13.2^{**}$	$53.6 \pm 2.5$

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

### 一. 药代动力学方面

推注组或输注组, 给药方式各异, 计算公式不同, 但药理学参数值基本一致, 其中分布相半衰期  $t_{1/2\alpha}$  两组虽有差异, 但其平均值推注组为  $5.3 \pm 1.0$  min, 而输注组为  $4.0 \pm 0.5$  min, 差异不大, 表示 NAPA 分布异常迅速, 然后进入消除相, 其半衰期  $t_{1/2\beta}$  均在 117min 左右。分布容积也颇一致, 在  $0.75 \sim 0.80$  L/kg 之间。通常效应变化, 例如: 心率加快、 $QT_c$  延长等会影响其药代动力学性质, 但本文的两种给药方式未见参数有明显差异, 表明 NAPA 在这种浓度下尚不至于影响其药动学。本文用两种不同给药方式, 但算得的药理学参数结果相符, 这对于抗心律失常药物来说, 输注过程血药浓度平稳上升, 是一种较安全测定参数的方法, 其中如图 3 所示输注组的模拟曲线, 无论在输注或后输注相, 拟合结果均较好。

### 二. 药效动力学方面

由表 3 看出,  $EC_{50}$  和 S 值均无显著性差异, 提示两组中, 无论推注或输注方式给药均

不影响 NAPA 和作用部位结合的亲和力以及与陡度有关的 Hill 系数, 后者的平均值均为 2.2, 推测作用可能为三分子反应<sup>(5)</sup>; 然而两组中的  $K_{eo}$  和  $E_{max}$  值, 却有较大差异, 其中推注组的  $K_{eo}$  值较大, 表示血药浓度和效应室之间药物易趋平衡, 滞后时间短,  $E_{max}$  值以输注组为大, 说明其内在活性要大于推注给药法。上述由于给药速率不同影响浓度—效应关系。Colburn 等人<sup>(6)</sup>在研究异博停的反应时也发现这一现象, 至今尚未见有合理的解释, 但这种现象对临床不同方式给药所起效果不等是值得注意的。图 2 和图 3 表示浓度—时间和效应—时间曲线。若将对应时间的效应—浓度作图, 见图 4 和图 5。

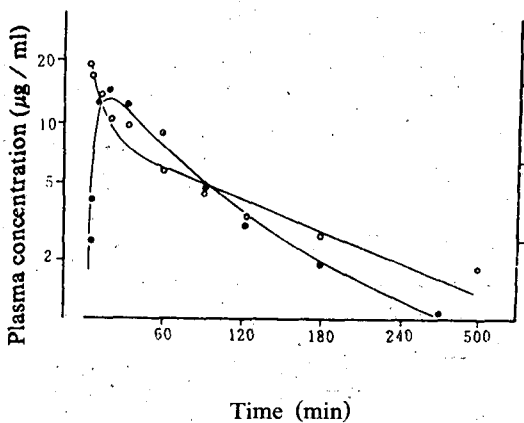


Fig 2. Simultaneous plasma concentration-time data (—o—) and fractional pharmacological response data (—·—) in rabbit receiving an iv dose of *N*-acetylprocainamide (No. 2).

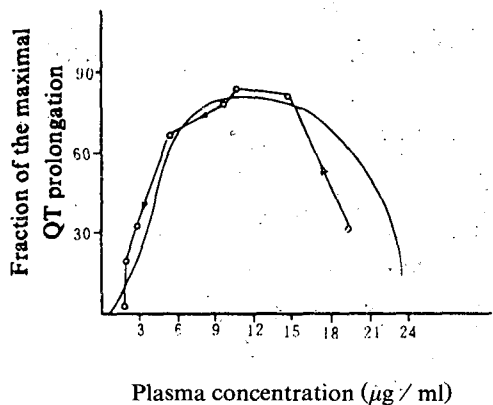


Fig 4. Relationship between fraction of maximal effect and plasma *N*-acetylprocainamide concentration following iv *N*-acetylprocainamide (No.2). (—·—) Observed; (—) Predicted.

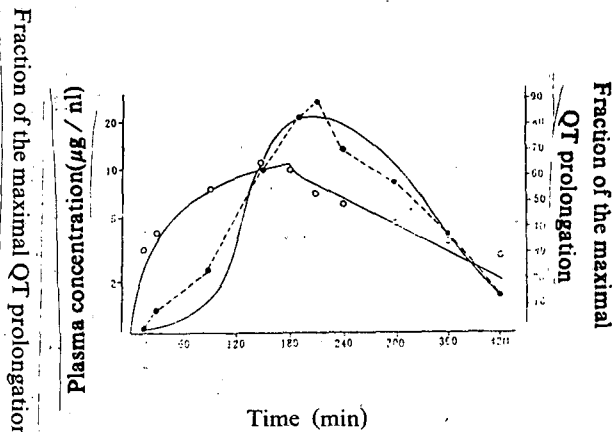


Fig 3. Simultaneous plasma concentration-time data and fractional pharmacological response data in rabbit following intravenous infusion of *N*-acetylprocainamide (No.3). (—o—) plasma concentration; (—·—) observed pharmacological response; (—) predicted pharmacological response.

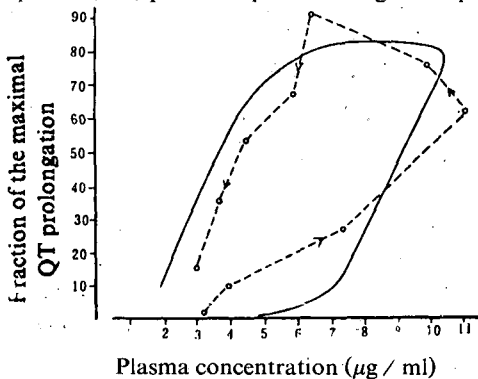


Fig 5. Relationship between fraction of maximal effect and plasma *N*-acetylprocainamide concentration following intravenous infusion *N*-acetylprocainamide (No.3). (—·—) Observed; (—) Predicted.

图4中推注NAPA后,随着血药浓度递减,效应作逆时针上升至峰值,此时效应室药物浓度 $C_e$ 达最大值,其后随着浓度而衰减。图5表示输注开始浓度递增,效应也作逆时针上升至峰值,但效应最大值滞后于血药浓度峰值。这从实验值和模拟值的逆时针滞后趋势相一致。

拟合结果表明,两种给药方式来求得的 $K_{e0}$ 值均介于快处置相和慢处置相的速率常数之间,故在消除相时,药物从效应室中的消除与其在血浆中的消除相平行。见图6和图7。

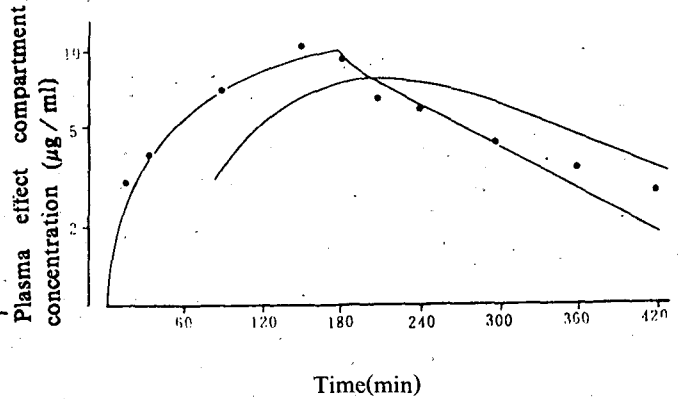
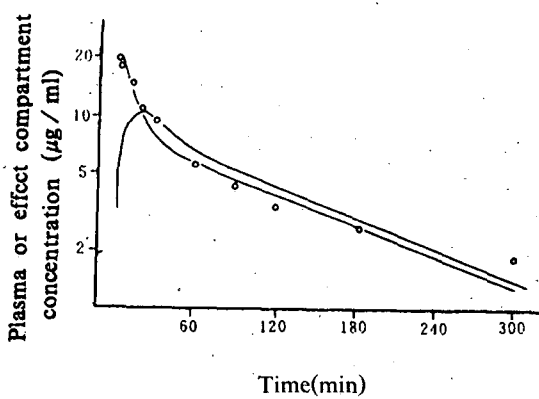


Fig 6. Relationship between plasma or effect compartment concentration and time following iv *N*-acetylprocainamide (No.2). (—o—) Plasma concentration; (—) Predicted effect compartment concentration.

Fig 7. Relationship between plasma or effect compartment concentration and time following intravenous infusion of *N*-acetylprocainamide (No.3). (—o—) Plasma concentration; (—) Predicted effect compartment concentration.

本文采用PK-PD结合模型,研究了时间—浓度—效应三者之间关系。揭示NAPA在作用部位的动力学性质。并提供有关参数,其中药效学参数 $E_{max}$ 和 $K_{e0}$ ,用两种给药方式算得结果存有差异,待进一步研究。

### 参 考 文 献

1. Dreyfuss J, et al. Metabolism of procainamide in rhesus monkey and man. *Clin Pharmacol Ther* 1972;13:366.
2. Strong JM, et al. Pharmacokinetics in man of the *N*-acetylated metabolite of procainamide. *J Pharmacokinetic Biopharm* 1975;3:223.
3. 徐安行, 刘以粮. 双波长薄层扫描法测定血清中微量普鲁卡因胺及其代谢的研究. *药物分析杂志* 1987; 7:43.
4. Sheiner LB, et al. Simultaneous modeling of pharmacokinetic and pharmacodynamic application to *D*-tubocurarine. *Clin Pharmacol Ther* 1979;25:358.
5. Hinderling PH, et al. Integrated pharmacokinetics and pharmacodynamics of atropine in healthy humans: pharmacodynamics. *J Pharm Sci* 1985;74:711.
6. Colburn WA. Simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling. *J Pharmacokinetic Biopharm*

1981;9:367.

7. 柳晓泉、黄圣凯. 普鲁卡因胺及其代谢物的药物动力学和药效动力学结合模型分析. 中国药理学报待发表.

## COMBINED PHARMACOKINETIC—PHARMACODYNAMIC MODEL ANALYSIS OF *N*-ACETYL PROCAINAMIDS FOLLOWING INTRAVENOUS INFUSION IN RABBITS

SK Huang, XQ Liu, L Gong and JY Yang

(China Pharmaceutical University, Nanjing 210009)

**ABSTRACT** The pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of *N*-acetyl procainamide were analyzed by integrated PK-PD model following intravenous infusion to rabbits. No significant differences between the PK parameters estimated from iv administration and intravenous infusion were found. However, two of the PD parameters were shown to be significantly different. The values of  $E_{max}$ ,  $K_{co}$ ,  $S$ ,  $EC_{50}$  were found to be  $120 \pm 13.2$  ms,  $0.0182 \pm 0.007 \text{ min}^{-1}$ ,  $2.26 \pm 0.93$ ,  $6.31 \pm 0.71 \mu\text{g/ml}$  respectively following intravenous infusion; the corresponding values following iv administration were  $53.6 \pm 2.5$  ms,  $0.061 \pm 0.017 \text{ min}^{-1}$ ,  $2.19 \pm 0.39$ ,  $6.21 \pm 1.74 \mu\text{g/ml}$  respectively.

**Key words** Pharmacokinetics; Pharmacodynamics; Combined pharmacokinetic-pharmacodynamic model; *N*-Acetylprocainamide; Compartment model.