

美托洛尔光学异构体在犬体内的药动学—药效学结合模型

印晓星 张银娣*

(徐州医学院药理学教研室, 徐州 221002; *南京医科大学药理学教研室, 南京 210029)

摘要 用麻醉犬研究美托洛尔(Met)光学异构体药动学—药效学结合模型。结果表明, ig (+)-Met 或 (-)-Met 后, 其药动学符合二室模型, 药动学参数 V_d/F , CL_s/F 和 AUC 在两种 Met 之间有显著性差异。 (+)-Met 和 (-)-Met 的效应和血药浓度关系呈逆时针滞后环。引入效应室理论后, 药效和效应室浓度之间的关系符合 Sigmoid- E_{max} 模型。应用 CAPP 软件进行模型拟合, 血药浓度的预测值和药效的预测值皆与其实测值较为接近。 (+)-Met 抑制 V_{max} , dp/dt_{max} 及 HR 效应的 CE_{50} 分别是 (-)-Met 的 3.7, 6.8, 6.3 倍, 证实 (-)-Met 对犬心脏的抑制作用强于 (+)-Met。

关键词 美托洛尔; 光学异构体; 药动学; 药效学; 高效液相色谱法

美托洛尔(metoprolol, Met)是一种选择性 β_1 受体阻断剂, 临床广泛用于高血压和心律失常的治疗。美托洛尔有两种光学异构体: 右旋美托洛尔[R-metoprolol, (+)-Met]和左旋美托洛尔[S-metoprolol, (-)-Met]。本课题组发现(-)-Met 抑制自发性高血压大鼠心肌收缩力, 降压和减慢心率效应是(+)-Met 的 5~11 倍^[1]; Met 混旋体降低正常大鼠和自发性高血压大鼠的心肌最大缩短速率(V_{max}), 左心室内压最大上升速率(dp/dt_{max}), 左心室内压峰值(LVSP), 动脉收缩压(SBP), 减慢心率(HR)的效应(E)皆滞后于血药浓度(C_p), 即 E 与 C_p 之间存在着逆时针滞后环(counter-clock-wise hysteresis)^[2], 仅根据给药时间和血药浓度难以有效地调整剂量, 这就给治疗药物监测(TDM)带来一定的困难。根据 Sheiner 提出的效应室(effect compartment)理论^[3], 许多学者成功地取消了药物的 $E-C_p$ 滞后环^[4,5]。本文运用效应室理论分别建立(+)-Met 和(-)-Met 在犬体内的药动学—药效学(PK-PD)结合模型, 建立 E , C_p 及时间之间的数学方程。在此基础上

比较两者对 V_{max} , dp/dt_{max} , LVSP, SBP, HR 的抑制效应的差异。

材 料 与 方 法

药品与试剂 酒石酸右旋美托洛尔和酒石酸左旋美托洛尔均为 Ciba Geigy 公司(瑞典)样品; 四氢呋喃, 甲醇, 乙酸乙酯为市售 AR 级; 水为去离子双蒸水; 氢氧化钠, 盐酸, 磷酸及其它常用试剂均为市售 AR 级。

动物 健康犬 10 只, ♂, 体重 7.5 ± 1.3 kg, 本院动物中心提供。

药效学测定 健康犬分为(+)-Met 和(-)-Met 组, 每组 5 只, 分别 ig (+)-Met 或 (-)-Met $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。犬 ip 戊巴比妥钠 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 麻醉后, 将导管经右颈动脉插至左心室内, 导管连于压力换能器, 然后输入载波放大器, 八道生理记录仪(RM6000, NIHON KOHEN)上观察 LVP 波形。经右股动脉插管后观察动脉血压波形。联接 II 导联测心电图。以上三种信号皆输入 PPS 系统, 记录并计算给药前和给药后 10, 20, 40, 60, 90, 120, 240 min 的 V_{max} , dp/dt_{max} , LVSP, SBP 及 HR 等指标。同时采集相应时间的血样于肝素化试管待测。

本文于 1996 年 8 月 15 日收到。

本研究为国家自然科学基金资助项目, 编号 39270795

血样测定 血浆 0.2 ml 加 2 mol·L⁻¹ 氢氧化钠 20 μl, 乙酸乙酯 0.8 ml, 震荡, 2500 × g 离心 5 min, 吸取有机层, 氮气吹干, 流动相溶解残渣, 进样 10 μl 于高效液相色谱仪中测定。色谱柱为 Shampack ODS 柱(150 mm × 4 mm, 粒度 5 μm); 流动相四氢呋喃—水(pH 3.0)为 20:80; 流速 0.5 ml·min⁻¹; 荧光检测波长 ex 284 nm, em 302 nm。最小检出量为 5 μg·L⁻¹; 平均回收率为 95% ± 4%; RSD 为 2.5%。

PK-PD 模型 不少药物存在药效的滞后现象: 药效峰值的出现落后于血药浓度的峰值, 即 E 与 C_p 存在着逆时针滞后环。Sheiner 据此提出了效应室的概念, 认为滞后环的出现是由于药物在中央室和药物作用部位之间存在着平衡过程, 效应室是以一级动力学与中央室接连的假想室, 而且从中央室转运到效应室的药量与实际给药量相比极小, 在药时曲线的数学方程中不计入其指数。按效应室模型有下列微分方程成立:

$$dDe/dt = k_{1e}D_1 - k_{e0}De \quad (1)$$

其中 D_1, De 分别为中央室药量和效应室药量。 k_{1e} 为药物从中央室到效应室的平衡速率常数, k_{e0} 为效应室的消除速率常数。当效应室药物浓度达到平衡时, 有

$$k_{1e}D_1 = k_{e0}De \quad (2)$$

对于 po 二室模型, 其药时曲线方程为:

$$C(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} + Ce^{-Kat} \quad (3)$$

式中的 Ka, α, β 分别为吸收速率常数, 分布速率常数和消除速率常数。(1), (2), (3) 式联立方程组, 解得效应室浓度:

$$Ce(t) = A'e^{-\alpha t} + B'e^{-\beta t} + C'e^{-Kat} - (A' + B' + C')e^{-Keot} \quad (4)$$

公式中 Keo 由 CAPP 软件以非线性回归法求得。

从(2)式可得: $k_{e0} = k_{1e}D_1/De$ (5)

由此可见 k_{e0} 与 k_{1e} 成正比, 它不仅反应了药物从效应室的消除速率, 也反应了药物在中央室和效应室间的平衡速率。 k_{e0} 越小, 表明药物在中央室和药物作用部位的平衡越慢, 其滞后效

应越强。

用 CAPP 软件在 E_{max} , Sigmoid- E_{max} 和 β -function 3 种模型中比较, 选择出 Sigmoid- E_{max} 模型为最佳模型:

$$E = \frac{E_{max}C_e^r}{C_e^r + C_{e50}^r} \quad (6)$$

其中 E 为药物效应, 即给药前动物各指标的基础值与给药后各时间点的测量值之差, E_{max} 为药物最大效应, C_{e50} 为引起最大效应一半值时的效应室药物浓度, r 为指数, 它反映了曲线的斜率^[6]。将(4)式代入(6)式可得到 $E-t$ 曲线。

结 果

犬 ig (+)-Met 或 (-)-Met 后, 血药浓度-时间关系曲线符合二室模型。从图 1 可以看出血药浓度的实测值与其 CAPP 软件预测值基本一致。对 (+)-Met 和 (-)-Met 的药动学参数进行组间 t -检验, 发现 (-)-Met 组的 V_d/F 和 CLs/F 大于 (+)-Met 组; AUC 则小于 (+)-Met 组, 两种异构体之间有显著性差异 ($P < 0.05$), 见表 1。

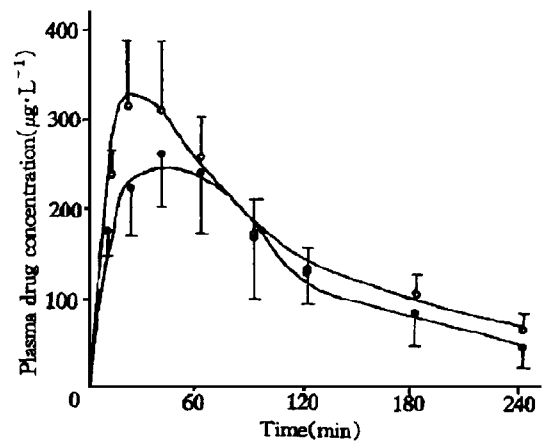


Fig 1 The plasma drug concentration-time profiles after ig (+)-Met and (-)-Met 5 mg·kg⁻¹ in dogs ($n = 5, \bar{x} \pm s$). (○) (+)-Met, (●) (-)-Met.

给药 20 min 后, 除 (+)-Met 对 LVSP, SBP 的效应不明显外, $V_{max}, dp/dt_{max}$ 及 HR 等指标都显著降低, 在 90~120 min 时 3 个指标的抑

Tab 1 Pharmacokinetics parameters describing the time course after ig (+)-Met and (-)-Met 5 mg•kg⁻¹ in dogs.

Parameters	(+)-Met	(-)-Met
K_a (min ⁻¹)	0.114 ± 0.042	0.097 ± 0.025
$T_{1/2K_a}$ (min)	8 ± 3	8 ± 2
$T_{1/2\alpha}$ (min)	32 ± 12	36 ± 12
$T_{1/2\beta}$ (min)	170 ± 50	150 ± 50
C_{max} (mg•L ⁻¹)	330 ± 110	250 ± 60
T_p (min)	24 ± 5	30 ± 5
V_d/F (L•kg ⁻¹)	15 ± 4	23 ± 5*
CL_s/F (L•min ⁻¹ •kg ⁻¹)	0.062 ± 0.024	0.107 ± 0.029*
AUC (mg•min•L ⁻¹)	79 ± 21	50 ± 11*

$n = 5, \bar{x} \pm s. * P < 0.05, \text{vs } (+)\text{-Met}$

制值达到最大,而(+)-Met或(-)-Met的血药浓度达峰时间分别为 $24 \pm 5 \text{ min}$ 和 $30 \pm 5 \text{ min}$, 所以 E 和 C_p 之间存在着明显的滞后现象, 表现为逆时针滞后环(图2)。对各样本分别进行 PK-PD 模型拟合, 得到各样本的 V_{max} , dp/dt_{max} 及 HR 等指标的 k_{eo} 和 C_{e50} , 滞后环消除良好(图3)。

为观察(+)-Met和(-)-Met药效的差异, 对两组犬的 V_{max} , dp/dt_{max} 和 HR 3个指标的 E_{max} , C_{e50} , k_{eo} , r 等参数分别进行两组之间的 t -检验, 发现(-)-Met的 C_{e50} 明显低于(+)-Met, 两者之间存在非常显著性差异($P < 0.01$) (表2)。

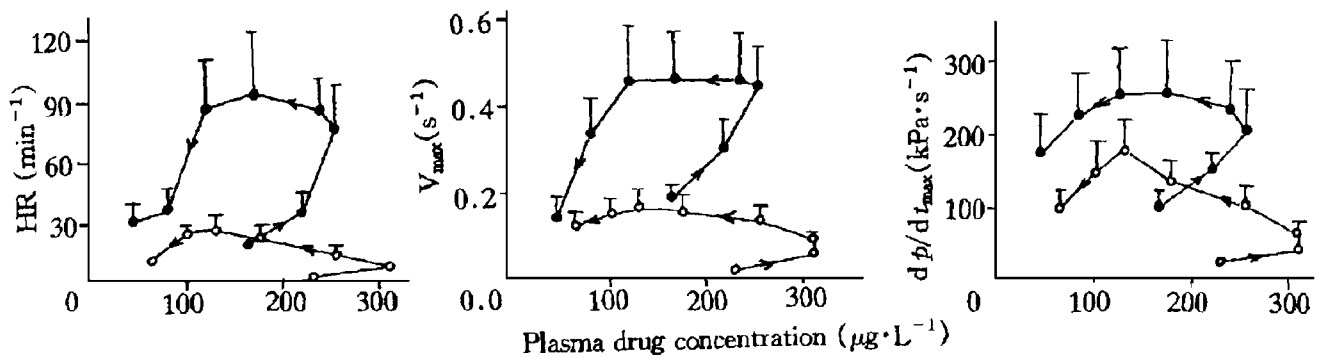


Fig 2 Relationships between inhibitory effects on V_{max} , dp/dt_{max} , HR and plasma drug concentration after ig (+)-Met and (-)-Met 5 mg•kg⁻¹ in dogs ($n = 5, \bar{x} \pm s$). (○) (+)-Met, (●) (-)-Met.

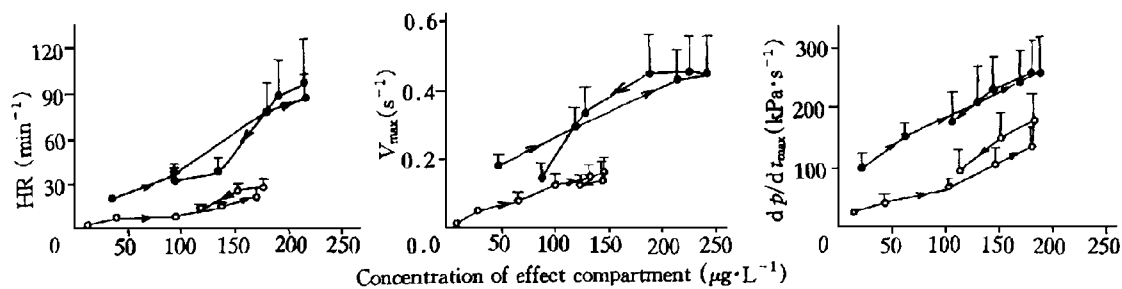


Fig 3 Relationships between inhibitory effects on V_{max} , dp/dt_{max} , HR and concentration of effect compartment after ig (+)-Met and (-)-Met 5 mg•kg⁻¹ in dogs. (○) (+)-Met, (●) (-)-Met.

Tab 2 Pharmacodynamic parameters describing the effects in decrease in V_{\max} , dp/dt_{\max} , LVSP, SBP and HR after ig (+)-Met and (-)-Met 5 mg·kg⁻¹ in dogs

	E_{\max}^a		$C_{e50}(\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1})$		r		$k_{eo}(\text{min}^{-1})$	
	(+)-Met	(-)-Met	(+)-Met	(-)-Met	(+)-Met	(-)-Met	(+)-Met	(-)-Met
V_{\max}	0.33 ± 0.09	0.37 ± 0.10	250 ± 80	70 ± 30**	1.3 ± 0.6	1.9 ± 0.7	0.013 ± 0.005	0.053 ± 0.020
dp/dt_{\max}	370 ± 80	340 ± 100	450 ± 210	70 ± 40**	1.1 ± 0.3	1.6 ± 0.6	0.020 ± 0.003	0.013 ± 0.006
LVSP	—	9.7 ± 2.0	—	150 ± 40	—	0.5 ± 0.3	—	0.021 ± 0.003
SBP	—	9.5 ± 2.7	—	120 ± 40	—	1.0 ± 0.4	—	0.021 ± 0.010
HR	98 ± 20	110 ± 30	520 ± 210	82 ± 27**	1.5 ± 0.5	1.4 ± 0.7	0.019 ± 0.004	0.021 ± 0.012

$n = 5$, $\bar{x} \pm s$. ** $P < 0.01$, vs (+)-Met. ^aThe unit of E_{\max} : V_{\max} , dp/dt_{\max} , LVSP, SBP and HR is s^{-1} , $\text{kPa}\cdot\text{s}^{-1}$, kPa , kPa and min^{-1} respectively. E_{\max} : maximum effect; C_{e50} : concentration of effect compartment required to achieve 50% of E_{\max} ; r: power function affecting the sigmoidicity of the relationship; k_{eo} : elimination constant from effect compartment.

讨 论

本实验中, (+)-Met 和 (-)-Met 的 V_d/F 分别为 15 ± 4 和 $23 \pm 5 \text{ L}\cdot\text{kg}^{-1}$, 后者明显高于前者, 表明 (-)-Met 在犬体内的分布比 (+)-Met 更广泛。 (+)-Met 和 (-)-Met 的 CL_s/F 分别为 0.062 ± 0.024 和 $0.107 \pm 0.029 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$; AUC 分别为 79 ± 21 和 $50 \pm 11 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{min}$ 。 (-)-Met 的 CL_s/F 明显高于 (+)-Met, 表明 (-)-Met 的代谢比 (+)-Met 快, 其主要原因是 (-)-Met 在犬体内的 N-脱烷基作用比 (+)-Met 强许多, 所以 Met 在犬的氧化代谢表现出对左旋体具选择性^[7]。

在药效学实验中, (+)-Met 抑制心脏 V_{\max} , dp/dt_{\max} 和 HR 的 C_{e50} 分别为 250 ± 80 , 450 ± 210 , $520 \pm 210 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$; (-)-Met 的 C_{e50} 分别为 70 ± 30 , 70 ± 40 , $82 \pm 27 \mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ 。 (+)-Met 和 (-)-Met 之间有非常显著性差异, 说明 (-)-Met 对犬心脏的作用要比 (+)-Met 强。同时这三个效应的 C_{e50+}/C_{e50-} 值分别为 3.7, 6.8, 6.3, 与 Met 在自发性高血压大鼠上的 C_{e50+}/C_{e50-} 值相似^[1]。此外, 本实验中 (-)-Met 对 LVSP 和 SBP 的抑制作用非常显著, 而 (+)-Met 的作用则不甚明显。这可能是由于 (+)-Met 与其受体的亲和力较小^[8]; 同时血压的影响因素较多, 受外界干扰较大, 波动也较大, 因而 (+)-Met 对压力的作用常常为压力

波动所掩盖。

本文运用 CAPP 软件进行 (+)-Met 和 (-)-Met 的 PK-PD 模型的拟合, 药时曲线中血药浓度的实测值和预测值较为接近; E-t 关系曲线中效应的实测值和预测值也基本吻合, 说明 CAPP 软件可较为成功地预测美托洛尔光学异构体的血药浓度及其药效, 这将有助于个体化给药方案的实施。

参 考 文 献

- 1 Yin XX, Zhang YD, Luo JP, *et al.* Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of metoprolol stereoisomers in spontaneously hypertensive rat. *Acta Pharmacol Sin*, 1997, **18**:104
- 2 印晓星, 张银娣, 沈建平, 等. 美托洛尔在正常大鼠和自发性高血压大鼠体内的药代动力学-药效学结合模型. *中国药理学与毒理学杂志*, 1996, **10**:140
- 3 Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, *et al.* Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to *d*-tubocurarine. *Clin Pharmacol Ther*, 1979, **25**:358
- 4 Noe DA, Kumor KM. A pharmacokinetic-pharmacodynamic model of heart rate during cocaine administration in humans. *Clin Pharmacol Ther*, 1991, **49**:426

- 5 Gearhart JM, Jepsom GW, Clewell HJ, *et al.* Physiologically based pharmacokinetic and pharmacodynamic model for the inhibition of acetylcholinesterase by diisopropylfluorophosphate. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1990, **106**:295
- 6 Fuseau E, Sheiner LB. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics with a nonparametric pharmacodynamic model. *Clin Pharmacol Ther*, 1984, **35**:733
- 7 Murthy SS, Nelson WL, Shen DD, *et al.* Pharmacokinetic interaction between verapamil and metoprolol in the dog: Stereochemical aspects. *Drug Metab Dispos*, 1991, **19**:1093
- 8 Wahlund G, Nerme V, Abrahamsson T, *et al.* The β_1 and β_2 adrenoceptor affinity and β_1 blocking potency of S- and R-metoprolol. *Br J Pharmacol*, 1990, **99**:592

PHARMACOKINETIC-PHARMACODYNAMIC MODELING OF METOPROLOL ENANTIOMERS IN THE DOG

XX Yin and YD Zhang*

(Xuzhou Medical College, Xuzhou 221002; * Nanjing Medical University, Nanjing 210029)

ABSTRACT The PK-PD model of (+)-Met and (-)-Met was studied in anesthetized dogs. The plasma drug concentration-time profiles were most adequately described by two compartment model. Significant differences of V_d/F , CL_s/F and AUC between (+)-Met and (-)-Met were observed. The peak times of plasma (+)-Met and (-)-Met concentration in dogs were 24 ± 5 and 30 ± 5 min, respectively. But the peak times of drug inhibitory effects on V_{max} , dp/dt_{max} , LVSP, SBP and HR were about 90~120 min, showing the hysteresis loops. When using the effect compartment model, the counterclock-wise hysteresis collapsed and the relationships between the effects and concentration in effect compartment were fit by using Sigmoid- E_{max} model. The C_{e50} values of inhibitory effects on V_{max} , dp/dt_{max} and HR of (+)-Met were 250 ± 80 , 450 ± 210 , $520 \pm 210 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ and those of (-)-Met were 70 ± 30 , 70 ± 40 and $82 \pm 27 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively. Significant differences of C_{e50} of (+)-Met and (-)-Met were found. The values of C_{e50+}/C_{e50-} were 3.7, 6.8 and 6.3, indicating that the inhibitory effects on V_{max} , dp/dt_{max} and HR of (-)-Met were stronger than those of (+)-Met in dogs.

KEY WORDS Metoprolol; Enantiomer; Pharmacokinetics; Pharmacodynamics; HPLC