

学校编码: 10384

分类号 _____ 密级 _____

学号: 24520111153385

UDC _____

注意缺陷多动障碍患者哌甲酯缓释片的群体药动学模型及血药浓度与临床疗效的关系

吴为阁

指导教师

王文强

副教授

厦门大学

厦门大学

硕士学位论文

注意缺陷多动障碍患者哌甲酯缓释片的群体药动学模型及血药浓度与疗效的关系

Population Pharmacokinetics of Methylphenidate Hydrochloride Prolonged-Release Tablets and Relationship between Plasma Concentration and Curative Effect in Patients with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder

吴为阁

指导教师姓名: 王文强 副教授

专业名称: 精神病与精神卫生学

论文提交日期: 2014年4月

论文答辩日期: 2014年5月

学位授予日期: 2014年 月

答辩委员会主席: _____

评阅人: _____

2014年4月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为(注意缺陷多动障碍患者哌甲酯群体药物动力学模型的建立)和(盐酸哌甲酯治疗儿童注意力缺陷与多动障碍的血药浓度与临床疗效的关系研究)课题(组)的研究成果,获得(注意缺陷多动障碍患者哌甲酯群体药物动力学模型的建立)课题(组)经费或实验室的资助,在(—)实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文(包括纸质版和电子版)，允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

()1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于
年 月 日解密，解密后适用上述授权。

()2. 不保密，适用上述授权。

(请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。)

声明人(签名)：

年 月 日

摘要

目的

1. 建立注意缺陷多动障碍(attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD)患者哌甲酯缓释片的群体药动学模型, 考察哌甲酯缓释片群体药动学参数的分布特征, 为临床合理化治疗提供重要参数。

2. 探讨 ADHD 患者哌甲酯缓释片多次给药后的稳态血药浓度水平及其与临床疗效和不良反应之间的关系, 以指导临床合理化给药。

方法

前瞻性纳入符合国际疾病诊断和分类标准第 10 版(international classification of diseases-10, ICD-10)中 ADHD 诊断标准的患者。

1. 收集服用哌甲酯缓释片治疗的 78 名 ADHD 患者的消除相稳态血药浓度数据(n = 165)和其它重要的临床资料, 用 LC-MS/MS 法测定哌甲酯缓释片的血药浓度, 采用非线性混合效应模型(nonlinear mixed effect model, NONMEM) 法分析处理数据, 并用 Bootstrap 法内部验证模型的稳定性和有效性。

2. 拟纳入 40 例未曾使用中枢神经兴奋剂的 ADHD 患者为研究对象, 在 3wk 时间内完成哌甲酯缓释片系统剂量滴定, 然后按滴定的最适剂量再治疗 2wk, 按照最后 2wk 实际给药剂量分组。在试验 wk1、2、3 末和试验结束时分别采集服药后 8h 的血样本, 用 LC-MS/MS 法测定哌甲酯缓释片的稳态血药浓度。临床疗效在试验基线、wk1、2、3 末和试验结束时分别采用 Conners 多动指数(Conners index of hyperactivity, CIH) 评定。数据用 SPSS v13.0 统计分析。

结果

1. 采用一级吸收和消除的一房室模型为药动学基础模型, 清除率(CL)和表观分布容积(Vd)的个体间随机变异采用指数模型, 个体自身变异采用加法模型拟合。CL 典型值为 $254 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$ 。体重(WT)和合并用丙戊酸钠(VPA)是 CL 的影响因素。最终哌甲酯缓释片的群体药动学模型为: $\text{CL}(\text{L} \cdot \text{h}^{-1}) = 254 \cdot (\text{WT}/34.7)^{0.663} \cdot 0.884$ (如果合用丙戊酸钠, 否则为 1) $\cdot \text{EXP}(\text{ETA}(\text{CL}))$ 。(式中 WT 单位为: kg)。CL 随 WT 增加呈非线性增加; 合用 VPA 者 CL 降低 11.6%。CL 的个

体间随机变异是 16.06%。

2. 31 例患者 (77.5%, 31/40) 最终完成评估血药浓度与疗效关系的试验, 按滴定的最适剂量分为 18mg 组 ($n = 21$)、36mg 组 ($n = 10$) 两组。试验结束时两组的稳态血药浓度分别为 $5.55 \pm 0.64 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, $8.56 \pm 0.50 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, 并与给药剂量呈线性相关 ($P < 0.05$), 浓度的个体间差异明显。临床总体有效率为 70.97%, 两组有效率相似 ($P > 0.05$)。两组患者 Conners 多动指数与基线相比均显著下降 ($P < 0.05$)。36mg 组患者提高稳态血药浓度与临床疗效具有正(高度)相关 ($r = 0.82$) ($P < 0.05$)。本研究初步探索, 区分临床疗效的阈血药浓度值为 $5.17 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$; 血药浓度越高者, 消化道不良反应概率可能会增加。

结论

1. 成功建立哌甲酯缓释片治疗 ADHD 患者的群体药动学模型, 根据患者的生理用药资料, 可估算其 CL, 为制定给药方案提供依据。

2. 哌甲酯缓释片治疗 ADHD 疗效肯定, 稳态血药浓度与给药剂量呈线性相关, 浓度的个体间差异明显。提高稳态血药浓度可能会改善临床症状, 但需注意监测药物不良反应。 $5.17 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 可以作为预测临床疗效的客观指标。

关键词: 注意缺陷多动障碍; 哌甲酯缓释片; 群体药动学

Abstract

AIM

1. To establish a population pharmacokinetic (PPK) model for Methylphenidate Hydrochloride Prolonged-Release Tablets(PR-MPH) in patients with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder(ADHD), investigate the distribution of the PPK parameters, and provide important parameter for clinical rational treatment.

2. Explore the steady-state plasma concentration levels of PR-MPH after multiple dosing, discuss the relationship between levels and clinical efficacy and adverse effects of PR-MPH in patients with ADHD, to guide clinical drug treatment reasonably.

METHODS

Include patients with ADHD, according with the diagnostic criteria of international disease diagnosis and classification criteria 10th edition (International Classification of Diseases-10, ICD-10) prospectively.

1. Serum concentration data ($n=165$) in elimination phase were collected prospectively from 78 ADHD patients taking PR-MPH during their routine clinical treatment, measured by LC-MS/MS. Meanwhile, other important clinical data was collected. Analyzed the data using nonlinear mixed-effects model (nonlinear mixed effect model, NONMEM) method, verified the stability and effectiveness of the model with the use the Bootstrap method internally.

2. Included 40 ADHD patients for the study, who never used central nervous system stimulants. Completed dose titration of PR-MPH systematically within 3 weeks, then continued treatment in the optimal dose for 2 weeks, divided into groups in accordance with actual dose of the last 2 weeks. Blood samples were collected 8h after taking PR-MPH, in the first, second and third weekend of the test, measured steady-state plasma concentrations of PR-MPH with LC-MS/MS. Clinical efficacy were assessed using the Conners index of hyperactivity in baseline and the first,

second and third weekend of the test. Statistical data was analysed with SPSS v13.0.

RESULTS

1. First-order absorption and elimination of the one-compartment pharmacokinetic model was used for the base model. Exponential model was utilized for the individual random variation of the clearance rate (CL) and apparent volume of distribution (Vd), the additive model fitting was utilized for the individual's own variation. Weight (WT) and combined with sodium Valproate (VPA) were the affecting factors of CL. The final model was: $CL(L \cdot h^{-1}) = 254 \cdot (WT/34.7)^{0.663} \cdot 0.884$ (if taking sodium VPA, otherwise it equals to 1) $\cdot EXP(ETA(CL))$ in which WT is weight(kg). CL increased with the increasing of WT nonlinearly. CL of patients combined VPA reduced by 11.6%. Random variation between individuals of CL was 16.06%.

2. 31 patients (77.5%, 31/40) completed the final test, assessed the relationship between plasma concentration and efficacy. The patients were divided into two groups, 18mg-group (n = 21), 36mg-group (n = 10), according to the optimal dose titration. The steady-state plasma concentrations of the two groups were $5.55 \pm 0.64 \mu g \cdot L^{-1}$, $8.56 \pm 0.50 \mu g \cdot L^{-1}$ at the end of the test respectively, and showed a linear correlation ($P < 0.05$) with the dose. The individual differences among concentration were obvious. The overall clinical effective rate was 70.97%, the rates of the two groups were similar ($P > 0.05$). Connors index of hyperactivity of the two groups patients were significantly decreased ($P < 0.05$) compared with the baseline. Steady-state plasma concentration and clinical efficacy has a high positive correlation ($r = 0.82$) ($P < 0.05$), in patients of 36mg-groups. The clinical efficacy threshold plasma concentration was $5.17 \mu g \cdot L^{-1}$ from the preliminary exploration in this study. The probability of gastrointestinal adverse reactions might increase in higher plasma concentrations.

CONCLUSION

1. A population pharmacokinetic model was established successfully and proposed to estimate the individual CL for patients taking PR-MPH in terms of

patients' characteristics and dosing history, and to establish a prior dosage regimen.

2. Treatment for ADHD patients with PR-MPH is effective, steady-state plasma concentration and dose showed linear correlation, the individual differences among concentration were significant. Increasing steady-state plasma concentrations may improve clinical symptoms, but we should pay attention to the monitoring of adverse drug reactions. $5.17\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$ can be used as an objective indicator to predict clinical efficacy.

Keywords: Attention Deficit/Hyperactivity Disorder; Methylphenidate Prolonged-Release Tablets; Population Pharmacokinetics

目 录

中文摘要	I
Abstract	III
缩略语表	IX
第一章 绪论	1
第二章 注意缺陷多动障碍患者哌甲酯缓释片的群体药动力学模型 .	4
2.1 研究目的	4
2.2 研究对象和方法	4
2.3 研究结果	7
2.4 研究结论与讨论	13
第三章 注意缺陷多动障碍患者哌甲酯缓释片血药浓度与临床疗效 的关系	16
3.1 研究目的	16
3.2 研究对象和方法	16
3.3 研究结果	19
3.4 研究结论与讨论	32
结论和展望	37
附录	38
参考文献	45
综述	51
致 谢	65

Table of Contents

Abstract in Chinese	I
Abstract in English	III
Abbreviation	IX
Chapter 1 Introduction	1
Chapter 2 Population Pharmacokinetics of Methylphenidate Hydrochloride Prolonged-Release Tablets in Patients with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder	4
2.1 Purposes	4
2.2 Materials and Methods	4
2.3 Results.....	7
2.4 Conclusions and Discussions	13
Chapter 3 Relationship between the Plasma Concentration of Methylphenidate Hydrochloride Prolonged-Release Tablets and Curative Effect in Patients with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder	16
3.1 Purposes	16
3.2 Materials and Methods	16
3.3 Results.....	19
3.4 Conclusions and Discussions	32
Conclusion and prospect	37
Appendixs	38

Reference	45
Reviews.....	51
Acknowledgement.....	65

厦门大学博硕士学位论文摘要库

缩略语表 (Abbreviation)

缩略语	英文全称	中文全称
ADHD	Attention Deficit/hyperactivity Disorder	注意缺陷多动障碍
CIH	Conners Index of Hyperactivity	Conners 多动指数
ELS	extended least square	扩展最小二乘法
ERP	Event-related potentials	事件相关电位
FDA	Food and Drug Administration	美国食品和药物管理局
FOCE-1	First Order Conditional Estimation with η - ϵ interaction	一级交互反应条件估算方法
ICD-10	International Classification of Diseases-10	国际疾病诊断和分类标准第 10 版
IR-MPH	Methylphenidate Hydrochloride Immediate-Release Tablets	盐酸哌甲酯速释片
LC-MS/MS	Liquid Chromatography - Tandem Mass Spectrometry	液相色谱-串联质谱
MPH	Methylphenidate Hydrochloride	盐酸哌甲酯
NONMEM	Nonlinear Mixed Effect Model	非线性混合效应模型
OFV	Objective Function Value	目标函数值
OROS	Osmotic Release Oral System	渗透性控释口服给药系统
PPK	Population Pharmacokinetics	群体药动学
PPK/PD	Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic	群体药动学/药效学
PR-MPH	Methylphenidate Hydrochloride Prolonged-Release Tablets	盐酸哌甲酯缓释片
PSQ	Parent Symptom Questionnaire	Conners 父母用症状问卷
r	correlation coefficient	相关系数
SFDA	State Food and Drug Administration	国家食品药品监督管理局
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences	社会科学统计软件包
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor	选择性 5-HT 再摄取抑制剂
TCA	Tricyclic Antidepressants	三环类抗抑郁药
TDM	Therapeutic Drug Monitoring	治疗药物监测

第一章 绪论

注意缺陷多动障碍(attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD)是儿童/青少年最常见的精神卫生问题之一,具有与发育水平不相称的注意缺陷、多动和/或冲动为临床特征的一组综合征,许多症状会持续到成年,给患者、家庭及社会带来严重的影响和沉重的负担^[1]。患病率男大于女,在学龄儿童时为 3:1 ~ 9:1^[2,3],在年长青少年时为 1: 1^[4]。由于各国各地区被调查者(父母、曾祖父母、陪伴者或老师等)不同、文化不同(对行为的理解不同)、诊断标准和工具不同等,国外调查 ADHD 的时点患病率从 1.7% ~ 17.8%^[5]。国内部分地区流行病学调查^[6,7],学龄儿童时点患病率为 0.8 ~ 6.28%。ADHD 病因不明,目前系遗传、孕期、分娩过程及后天环境等因素共同作用^[1]。

盐酸哌甲酯(methylphenidate hydrochloride, MPH)是药物治疗 ADHD 患者最常用的中枢神经兴奋剂,其作用机制尚不清楚,可能是通过阻断单胺类神经递质如去甲肾上腺素(NE)和多巴胺(DA)的再摄取进入突触前神经元,并促进这些单胺类物质的释放,提高这类神经递质的浓度和强度,而起治疗作用^[8]。MPH 是外消旋体,其右旋异构体很容易进入中枢神经系统,尤其是纹状体,比左旋异构体更具药理活性^[9]。MPH 治疗 ADHD 临床有效率约为 75%^[10,11]。盐酸哌甲酯速释片(methylphenidate hydrochloride immediate release tablets, IR-MPH),起效快、持续时间短、每日需多次服药,容易造成患者遗忘服药、在校服药尴尬、一日内血药浓度明显波动等情况,不利于坚持服药依从性、不利于保障疗效和用药安全,可能泄露患者隐私问题等。为了克服上述缺点,各大医药公司不断发展新工艺新技术,改进 MPH 剂型,目前有 Metadata CD(MCD), Ritalin LA(RLA), Methylphenidate Transdermal System (MTS), Methylphenidate OROS 等缓释剂型^[12]。其中,盐酸哌甲酯缓释片(methylphenidate hydrochloride prolonged-release tablets, PR-MPH)是由美国 ALZA 公司研制,2005 年 8 月中国正式上市的一种长效缓释制剂。它采用先进的渗透性控释口服给药系统(osmotic release oral system,OROS),外观呈椭圆型,分别由 MPH 衣层、半透膜和药物三层组成,MPH 半透膜层和衣层各有一个激光微空(释放口),而药物层分别由 MPH 1 层和

2层及推动层组成。当药粒进入液体环境中,药粒 MPH 外衣崩解开始起效,同时释放出口开放,水分子经半透膜进入药粒,推动层逐渐膨胀,体积增大,将药粒溶液推出,推动层继续膨胀,将1层和2层药粒逐渐释放。其药代动力学特征为,起效时间在1~2h,7~9h达峰,有效性可持续12h^[13,14],与每日服用3次的IR-MPH相比,哌甲酯缓释片可使血药浓度的峰值与谷值之间的波动降到最小^[15,16]。这一点符合多位儿童青少年精神科专家^[17,18]对ADHD的用药建议:对ADHD患者首选中枢兴奋剂治疗,而药效应当覆盖全天需要。

目前临床上ADHD患者哌甲酯缓释片的治疗,主要根据临床疗效,耐受和不良反应,用系统剂量滴定的方法来实现给药^[19],其治疗剂量为18mg~54mg·d⁻¹^[1,20]。哌甲酯缓释片剂量与药效学的关系尚未阐明,量效关系存在明显的个体差异。哌甲酯缓释片的药动学(pharmacokinetics, PK)参数比较复杂,受种族、年龄、肝肾功能、合并用药等因素的影响,同一剂量的哌甲酯缓释片个体间血药浓度变异大,为避免毒性反应和获得最佳的临床效果,要求监测血药浓度,实行个体化给药^[8,21,22]。实现个体化给药是精神科药物治疗学的发展方向,是目前业内人士公认的治疗原则之一。个体化给药的前提是必须获得患者个体的PK参数。传统PK研究人数较少,受试者一般为均质群体,要求密集全程采血,由于伦理学等原因,儿童、老人以及合并严重躯体疾病等特殊生理病理者一般不作为研究对象,传统PK研究方法在人群中接受度低,结果偏差也较大,很难对大部分是未成年人的ADHD患者进行哌甲酯缓释片的药动学评价。20世纪70年代,群体药动学(population pharmacokinetics, PPK)理论应运而生,它有许多优点及研究方法^[23],在新药研发和治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)中发挥着重要作用^[24]。1999年NONMEM法被美国FDA批准用于群体药动学研究。国外有以未加权的非线性回归模型SAS PROC NLIN,建立了MPH的群体药动学模型,但只估算了血药浓度的个体间变异^[27],临床作用有限,且分析过程较复杂。国内暂未查阅到以MPH为群体药代动力学研究对象的报道。本研究第一部分,拟采用国际上群体药动学分析的主流方法——非线性混合效应模型(nonlinear mixed effects modeling, NONMEM)法,对临床监测到的哌甲酯缓释片血药浓度数据进行分析,较精确计算药代动力学参数的群体典型值及各种随机变异,建立哌甲酯缓释片清除率(clearance, CL)的PPK模型,定量考察影响CL

的变异因素。临床治疗前,可根据群体典型参数值制定初步给药方案,较快的达到有效治疗浓度;然后在治疗中,结合 1~2 点血药浓度数据,通过贝叶斯反馈 (Bayesian) 法^[25,26],修正患者的个体 PK 参数,最终可达到理想的目标浓度,从而实现个体化给药。因此,建立哌甲酯缓释片的群体药动学模型,对于 ADHD 患者的个体化治疗具有重要的意义。

哌甲酯缓释片治疗 ADHD 患者临床疗效的评估缺乏客观指标,其临床疗效与血药浓度有关。目前暂未查阅关于哌甲酯缓释片血药浓度与临床疗效的关系研究报道,两者之间的关系尚不清楚。为提高临床疗效,降低药物不良反应,在本研究第二部分,拟探讨哌甲酯缓释片多次给药后的稳态血药浓度水平及其与剂量、临床疗效、不良反应之间的关系,为临床个体合理化治疗提供重要的客观理论依据。

第二章 注意缺陷多动障碍患者哌甲酯缓释片的群体药动学模型

2.1 研究目的

建立哌甲酯缓释片的群体药动学（PPK）模型，定量考察影响药动学（PK）参数的变异因素。可结合 Bayesian 反馈法获得患者的个体 PK 参数，以指导临床合理化给药。

2.2 研究对象和方法

2.2.1 研究对象

采用前瞻性研究方法，收集在我院门诊或住院部服用哌甲酯缓释片的闽南地区患者 78 例。年龄 6 岁以上，符合国际疾病诊断与分类第 10 版（ICD-10）中 ADHD 诊断标准。每名受试者及其监护人均签署书面知情同意书和第一类精神药品使用知情同意书（附件 1）。通过注意缺陷多动障碍患者哌甲酯的研究病例记录表（附件 2）准确记录受试者的人口学特征（表 2.1），包括生理、病理、用药、采血及检测结果等资料。

表 2.1 受试者的人口学特征

项目	值
患者数据	
例数	78
性别（男/女）	66/12
年龄/岁	10.10 ± 2.87(6~18)
体重/kg	35.04 ± 9.07(20.3~66)
血浆样本	
采血时间/h	8.82 ± 0.72(8~10)

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

廈門大學博碩士論文摘要庫