

氨氯吡咪在兔体内的处置及效应动力学

柳晓泉 叶晓镭¹ 李勤 黄圣凯

(药理学教研室; ¹有机化学教研室)

摘要 用药动学-药效学结合模型对氨氯吡咪在家兔体内的处置和效应动力学作定量分析。氨氯吡咪的 K_{m} 、 EC_{50} 、 E_{max} 、 S 分别为 $0.040 \pm 0.019 \text{ min}^{-1}$ 、 $0.33 \pm 0.22 \mu\text{g}/\text{ml}$ 、 $0.22 \pm 0.04 \text{ ml}/\text{min}$ 、 3.41 ± 0.77 ，其利尿作用的峰值明显滞后于血药浓度峰值，表明血浆与作用部位属于不同的房室，两者之间存在着一个平衡过程。其滞后时间的长短取决于 K_{m} 的大小。

关键词 氨氯吡咪；药物动力学；药效动力学

氨氯吡咪是一种强效远曲留钾利尿药^[1]。用于肝硬化、心力衰竭及慢性肾炎等引起的顽固性水肿，也用于轻、中度高血压以及原发性醛固酮增多症等^[2]。该药在体内的药物动力学及药效学研究国外已有报道^[3-5]，但这些报道仅从药动学或药效学角度分别进行描述，未能将两者结合起来进行综合分析，全面评价药物和作用部位结合的本质。本文采用药动学-药效学结合模型^[6]综合分析氨氯吡咪的浓度-时间-效应三者之间的关系，通过对药动学和药效学参数的分析，阐明氨氯吡咪在兔体内的处置及效应动力学特性并探讨两者之间的内在联系。

1 材料与方法

1.1 血药浓度测定法及效应观察指标

家兔 6 只(本校动物房提供)，雌雄兼用，体重 $2.00 \pm 0.30 \text{ kg}$ 。用戊巴比妥钠 $30 \text{ mg}/\text{kg}$ 麻醉，做股静脉及双侧输尿管手术。待尿量恒定后，由耳缘静脉给药，氨氯吡咪(杭州民生制药厂) $2.0 \text{ mg}/\text{kg}$ iv 后，分别于 $0, 2, 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 180 \text{ min}$ 由股静脉采血 1 ml ，肝素抗凝，分取血浆 0.5 ml ，用高效液相色谱法^[7]测定血浆中氨氯吡咪浓度。以采血时间作为中点时间准确收集 2 min 的尿液，

以每分尿液排出体积作为效应观察指标。

1.2 氨氯吡咪的药动学-药效学结合模型分析

家兔 iv 氨氯吡咪后，血药浓度呈双指数衰减特性，经计算机模拟识别后以二房室模型拟合较佳，由于其利尿效应峰值明显滞后于血药峰值，提示血浆与作用部位属于不同的房室，两者之间存在着一个平衡过程。我们采用 Sheiner 等人提出的药动学-药效学结合模型，见图 1，通过效应室将血药浓度与效应

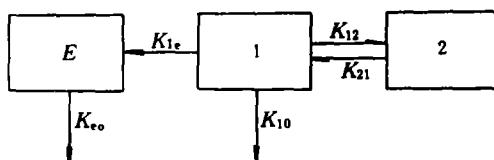


Fig 1. Combined pharmacokinetic and pharmacodynamic model used for the simultaneous curve-fitting of amiloride plasma concentration and effect data
1-central compartment 2-peripheral compartment E-effect compartment

联系起来，假设效应室按一级过程与中央室相连， K_{m} 为药物由中央室向效应室转运的速率常数，于是血浆与效应室中药物浓度 C 和 C_e 的表达式分别为

$$C = \frac{X_0(\alpha - K_{21})}{V_e(\alpha - \beta)} e^{-\alpha t} + \frac{X_0(K_{21} - \beta)}{V_e(\alpha - \beta)} e^{-\beta t} \quad (1)$$

$$C_e = \frac{K_{eo}X_0(K_{21}-\alpha)}{V_c(\beta-\alpha)(K_{eo}-\alpha)}e^{-\alpha t} + \frac{K_{eo}X_0(K_{21}-\beta)}{V_c(\alpha-\beta)(K_{eo}-\beta)}e^{-\beta t} + \frac{K_{eo}X_0(K_{21}-K_{eo})}{V_c(\alpha-K_{eo})(\beta-K_{eo})}e^{-K_{eo}t} \quad (2)$$

式中氨氯吡咪的作用直接与其在效应室中的浓度有关, 可通过下述 Hill 方程表达

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

式中 E_0 为用药前的基础效应, E_{max} 表示效应, EC_{50} 表示 50% 最大效应时效应室中药物浓度, s 为陡度系数, 其值大小与效应曲线的陡度有关。

1.3 数据处理

血药-时间数据采用 PKBP-N1 程序^[8], 按(1)式进行药动学曲线拟合后, 求得药动学参数。效应-时间数据采用 PKPD-CPU^[9]进行拟合, 将血药-时间数据拟合求得的参数代入(2)式, 再将效应-时间数据按(2)和(3)式进行拟合即可得到氨氯吡咪的药效学参数 K_{eo} ,

EC_{50} , E_{max} 和 s , 然后将 K_{eo} 代入(2)式即可得到经时过程中效应室中血药浓度 C_e 。

2 结果与讨论

家兔 iv 氨氯吡咪后, 其血药浓度与效应的经时过程如图 2 所示, 血药-时间和效应-时间数据分别按(1)式及(2)式拟合, 结果分别见表 1 和表 2。

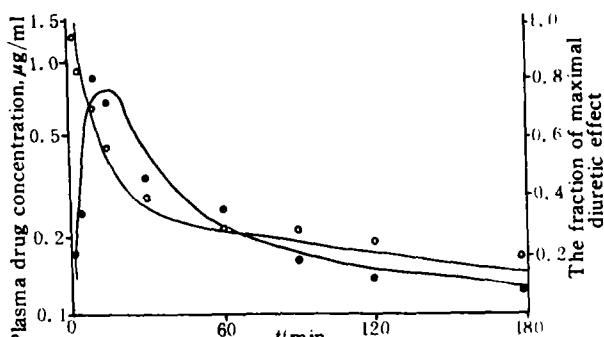


Fig. 2. Simultaneous plasma concentration time data (○) and fractional pharmacological response data (●) for rabbit receiving an iv dose of amiloride

Tab 1. Pharmacokinetic parameters describing the time course of iv amiloride in plasma

Parameter	Number of animal						$\bar{x} \pm SD$
	1	2	3	4	5	6	
α, min^{-1}	0.15	0.15	0.11	0.14	0.28	0.26	0.18 ± 0.07
β, min^{-1}	0.0017	0.0021	0.0022	0.0015	0.0018	0.0015	0.0018 ± 0.0003
$t_{1/2\alpha}, \text{min}$	414.8	334.2	319.1	452.1	384.8	473.1	396.4 ± 62.1
K_{10}, min^{-1}	0.015	0.017	0.012	0.0087	0.023	0.035	0.018 ± 0.009
K_{12}, min^{-1}	0.12	0.12	0.079	0.11	0.23	0.21	0.14 ± 0.06
K_{21}, min^{-1}	0.017	0.019	0.020	0.025	0.022	0.011	0.019 ± 0.005
$V_c, \text{L/kg}$	1.10	0.98	0.60	0.92	0.76	0.82	0.86 ± 0.17

Tab 2. Pharmacodynamic parameters generated by simultaneous curve-fitting of the iv amiloride effect data to the combined PK-PD model

Parameter	Number of animal						$\bar{x} \pm SD$
	1	2	3	4	5	6	
K_{eo}, min^{-1}	0.025	0.049	0.049	0.068	0.032	0.015	0.040 ± 0.019
$EC_{50}, \mu\text{g/ml}$	0.22	0.32	0.75	0.38	0.19	0.11	0.33 ± 0.22
$E_{max}, \text{ml/min}$	0.22	0.22	0.22	0.18	0.17	0.28	0.22 ± 0.04
s	3.23	3.07	2.24	3.52	4.48	3.93	3.41 ± 0.77

从图表看出氨氯吡咪的分布相 $t_{1/2\alpha}$ 仅为 4.28 min, 表明其分布迅速, 中央室分布容积 V_c 较小, 以中央室分布为主, 消除相半衰期较长, $t_{1/2\beta}$ 为 396.4 min, 说明其在兔体内的持续时间较长。氨氯吡咪的效应峰值滞后于血药峰值, 由图 2 看出 iv 氨氯吡咪后, 血药浓

度迅速下降, 但利尿效应都在逐步增强, 约 30 min 可以达到利尿峰值, 提示血浆与作用部位属于不同的房室, 以往有关氨氯吡咪的药动学和药效学报道主要涉及利尿作用与血浆和尿中药物的浓度或尿中钠、钾排泄量的关系, 未能涉及作用部位药物浓度的动态变

化及与血浆中药物浓度的关系。本研究阐明了利尿的效应部位不在血浆室而是属于特定部位的效应室,但两室之间存在着一个平衡过程,这一过程与药物从效应室消除的速率常数 K_{e} 有关。从图2比较中看出氨氯吡咪的浓度和效应不完全同步,效应的峰值滞后于血药峰值,滞后时间长短取决于 K_{e} 值。这和临床给药后出现的效应潜伏期有类似意义。氨氯吡咪在兔体内的 K_{e} 值为 0.040 min^{-1} ,血浆室与效应室约需要 $20 \sim 30 \text{ min}$ 达到平衡,滞后时间较长。此外, K_{e} 值介于 α 和 β 值之间,提示当药物进入消除相后,利尿作用与其在血浆中的消除趋于平行^[10]。 EC_{50} 值表明血浆中氨氯吡咪浓度在 $0.33 \mu\text{g}/\text{ml}$ 时,已达到最大效应的50%,这是一种亲和力强度的指标。

参 考 文 献

- 1 Baba WI, Lant AF, Smith AJ, et al. Pharmacological effects in animals and normal human subjects of the diuretic
- 2 Lant AF, Smith AJ, Wilson GM. Clinical evaluation of amiloride, a potassium-sparing diuretic. *Clin Pharmacol Ther*, 1969, **10**: 318
- 3 Smith AJ, Smith RN. Kinetics and bioavailability of two formulations of amiloride in man. *Br J Pharmacol*, 1973, **48**: 649
- 4 Schmid E, Fricke G. Studies on urinary excretion of the potassium-retaining diuretic amiloride in man. *Pharmacol Clin*, 1969, **1**: 110
- 5 Singh BN, Richmond DE, Wilson JD, et al. Evaluation of MK-870: a new potassium-sparing diuretic. *Br Med J*, 1967, **1**: 143
- 6 Sheiner LB, Stanski DR, Vozeh S, et al. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to D-tubocurarine. *Clin Pharmacol Ther*, 1979, **25**: 358
- 7 Xu DK, Zhou JH, Yuan YS, et al. High-performance liquid chromatographic assay for amiloride in plasma and urine. *J Chromatogr*, 1991, **567**: 451
- 8 杨友春, 陈刚, 袁力. 计算药代动力学参数的一种非线性算法和程序. 中国药理学报, 1983, **4**: 217
- 9 杨金玉, 柳晓泉, 黄圣凯. 药代动力学与药效动力学结合模型效应参数的计算程序. 中国药科大学学报, 1990, **21**: 146
- 10 Colburn WA. Simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling. *J Pharmacokinet Biopharm*, 1981, **9**: 367

Simultaneous Modeling of Amiloride Kinetics and Dynamics in Rabbit

Liu Xiaoquan, Ye Xiaolei¹, Li Qin, Huang Shengkai

Department of Pharmacology, ¹Department of Organic Chemistry

The Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of amiloride were analyzed by the combined pharmacokinetic and pharmacodynamic model in rabbits. The pharmacodynamic parameters K_{e} (the elimination rate constant of the effect compartment), EC_{50} (the drug concentration at half maximum effect), E_{max} (the maximum drug effect), S (Hill coefficient) for amiloride were $0.040 \pm 0.019 \text{ min}^{-1}$, $0.33 \pm 0.22 \mu\text{g}/\text{ml}$, $0.22 \pm 0.04 \text{ ml}/\text{min}$, 3.41 ± 0.77 respectively. Following an iv dose of amiloride, its maximal diuretic effect occurred after the peak plasma drug concentration. This indicates that the plasma and effect site belong to different compartments and the equilibrium between the plasma and effect site is not reached instantaneously.

Key words Amiloride; Pharmacokinetics; Pharmacodynamics