

吡格列酮和罗格列酮的人体药动学差异评价

赵莉*, 崔刚, 刘晓, 张相林(中日友好医院药学部, 北京 100029)

中图分类号 R969.1;R977.1*5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)02-0138-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.02.17

摘要 目的:研究噻唑烷二酮类代表药物吡格列酮、罗格列酮的人体药动学个体化特征,评价给药方案个体化对策。方法:37例健康志愿者先后参加了吡格列酮和罗格列酮口服制剂的2项人体生物利用度试验,记录血药浓度数据并进行药动学研究,考察人体药动学参数的变异性,并通过多元逐步回归分析研究采血时间点血药浓度与药品暴露的相关性。结果:吡格列酮及罗格列酮的人体药动学存在明显的个体差异,吡格列酮平均AUC、 $t_{1/2}$ 的RSD分别为48.66%~54.04%、61.31%~72.54%,罗格列酮分别为35.37%~48.72%、24.98%~30.10%。多元逐步回归分析显示,4~8 h血药浓度与AUC呈良好相关性($r>0.9, P<0.01$)。结论:该类药物的人体药动学存在明显个体差异,临床实施个体化给药有助于提高疗效。

关键词 吡格列酮;罗格列酮;人体药动学;个体差异;个体化给药

Pharmacokinetics Diversity Evaluation of Pioglitazone and Rosiglitazone in Healthy Volunteers

ZHAO Li, CUI Gang, LIU Xiao, ZHANG Xiang-lin (Dept. of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the pharmacokinetics characteristics of representative thiazolidinedione drugs, i.e. pioglitazone and rosiglitazone in healthy volunteers, and to evaluate the individualized dosing regimen. METHODS: 37 healthy volunteers took part in 2 bioavailability tests of pioglitazone and rosiglitazone. Blood concentrations were recorded to study the pharmacokinetics profiles, and the variability of pharmacokinetic parameters in human was investigated. Multiple stepwise regression analysis was used to study the correlation of blood concentration and the exposure of drugs. RESULTS: There were significant differences in pharmacokinetic profiles of pioglitazone and rosiglitazone in human. The average RSD of AUC and $t_{1/2}$ of pioglitazone were 48.66%-54.04% and 61.31%-72.54%, respectively; and those of rosiglitazone were 35.37%-48.72% and 24.98%-30.10%, respectively. Multiple stepwise regression analysis showed that there was a good correlation of plasma concentrations during 4 to 8 h and AUC ($r>0.9, P<0.01$). CONCLUSION: There are obvious individual differences of thiazolidinediones drugs in pharmacokinetic profiles, and individual administration may help to improve therapeutic efficacy.

KEY WORDS Pioglitazone; Rosiglitazone; Human pharmacokinetics; Individual differences; Individual administration

哌拉西林/舒巴坦的耐药率在10%以下,对头孢吡肟和阿米卡星的耐药率均在20%以下,对呋喃妥因的耐药率分别为7.9%和33.7%。因此,当分离出大肠埃希菌和肺炎克雷伯菌时,可选用新型含酶抑制剂的复方制剂;严重感染时,特别是产ESBLs菌株可选用碳青霉烯类抗菌药物;经验治疗时可联合呋喃妥因。

3.3.2 金黄色葡萄球菌。金黄色葡萄球菌是引起DM患者尿路感染的主要革兰阳性菌,对万古霉素、利奈唑胺、替加环素和呋喃妥因的耐药率最低,是治疗金黄色葡萄球菌的最有效药物。但万古霉素不应作为常规预防用药,而呋喃妥因价格低廉,是预防金黄色葡萄球菌尿路感染的首选药^[5];MRSA选用糖肽类抗菌药物治疗。

3.3.3 假丝酵母菌。假丝酵母菌对两性霉素B、5-氟胞嘧啶和伏立康唑耐药率较低,以上述药物作为治疗首选,但要注意两性霉素B的肾毒性。光滑假丝酵母菌对伊曲康唑和氟康唑的敏感性低,显示假丝酵母菌属对唑类抗菌药物的耐药率日益增加。

3.3.4 大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌。三者均对环丙沙星和左氧氟沙星的耐药率较高,因为这2种药抗菌谱广、无需做皮试、使用方便等特点,临床应用非常广泛,使得其耐药性急剧上升。所以,要加强对该类药物的使用控制,延长

其使用寿命。

总之,DM患者尿路感染病原菌的耐药性十分严重,特别是产ESBLs菌株及MRSA的检出率逐年上升,使临床对感染的治疗难度增加。我院临床药师通过对特殊使用类抗菌药物临床应用的干预[烟台市科学技术发展计划项目(项目编号:2010148-29)],降低其使用量,提高其合理使用率,从而降低特殊使用类抗菌药物的耐药率;同时,要加强细菌耐药性的检测工作,提高临床医师合理应用抗菌药物的意识,对DM尿路感染患者应尽早确定病原菌,根据药敏试验结果合理选用抗菌药物。

参考文献

- [1] 唐小玲,洪少杰.糖尿病肾病医院感染的临床特点[J].中华医院感染学杂志,2006,16(6):627.
- [2] 乔庐东,陈山,孟黎辉.产ESBLs大肠埃希菌尿路感染的危险因素分析[J].中华医院感染学杂志,2011,21(2):247.
- [3] 李静波,王欣,陈佰义.糖尿病足合并感染171株病原菌的分布与耐药性变迁[J].中华医院感染学杂志,2010,20(5):730.
- [4] Kandemir O, Akbay E, Sahin E, et al. Risk factors for infection of the diabetic foot with multi-antibiotic resistant microorganisms[J]. *J Infect*, 2007, 54(5):439.
- [5] 周晨霞,张瑞忠,陆志军,等.尿路感染患者病原菌分布及耐药趋势分析[J].中国药房,2008,19(8):586.

(收稿日期:2012-06-13 修回日期:2012-07-26)

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:010-84205563。
E-mail: apn012005@yahoo.com.cn

噻唑烷二酮类是治疗2型糖尿病药物。该类药物与体内受体结合后被激活,从而改善2型糖尿病患者的胰岛素抵抗、高胰岛素血症和高糖血症代谢紊乱。噻唑烷二酮类是胰岛素增敏剂,可直接增强肥胖的2型糖尿病患者的肝脏、肌肉和脂肪组织中胰岛素的作用,代表药物为曲格列酮、吡格列酮和罗格列酮。由于其不良反应主要为体质量增加、水肿、骨质流失和沉着、心血管事件风险增大,特别是罗格列酮可明显提高心血管事件风险^[1],因此,美国心脏病学会(ACC)和美国心脏学会(AHA)建议医师在临床中应进行密切监测。长期以来,本类药物给药方案主要依据说明书和一定疗程后的血糖控制状况加以制订或调整,患者接受药物治疗后的个体药品暴露程度不得而知。药品暴露是临床控制疗效的重要指标,与药动学特征密切相关。关于吡格列酮和罗格列酮的药动学试验已有多篇报道^[2-8],笔者先后对2种药物不同厂家、制剂的药品进行了健康人药动学研究,通过对人体药动学数据分析,了解个体差异状况,可为将来进行各方面的研究提供理论基础,为临床实施给药方案提供理论依据。

1 材料

1.1 仪器

高效液相色谱仪,包括Jasco PU-980型泵、Jasco AS-950型自动进样器、Jasco Jasco FP-900荧光检测器、CKChrom色谱工作站(日本Jasco公司);高速离心机(美国雅培公司)。

1.2 药品与试剂

受试制剂:盐酸吡格列酮胶囊(T,山东医药工业研究所,规格:每片15 mg,批号:010312);参比制剂:盐酸吡格列酮片(C,山东医药工业研究所药厂,规格:每片15 mg,批号:010920);受试制剂1:酒石酸罗格列酮片(T₁,山东达因海洋生物制药股份有限公司,规格:每片4 mg,批号:040816);受试制剂2:酒石酸罗格列酮分散片(T₂,浙江京新药业股份有限公司,规格:每片4 mg,批号:050101);参比制剂:马来酸罗格列酮片[R,商品名:文迪雅,葛兰素史克(天津)有限公司,规格:每片4 mg,批号:040609];盐酸吡格列酮标准品(山东医药工业研究所,纯度:>99.95%);内标:盐酸丁螺环酮(本院临床药理学室提供,纯度:>99.98%);内标:苯丙哌林(由本院实验室自制,纯度:99.1%)。甲醇、乙腈为色谱纯,空白血浆由本院检验科提供。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

2.1.1 采用高效液相色谱-紫外(HPLC-UV)法检测吡格列酮血药浓度^[5]。色谱柱:日本KYA HiQ SiL(150 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:0.05%磷酸二氢钾缓冲液(pH6.30)-甲醇-乙腈(3:2:3.5);流速:1.0 ml/min;紫外检测波长:230 nm。

2.1.2 采用高效液相色谱-液动注射(HPLC-FI)法检测罗格列酮血药浓度^[6]。色谱柱:Kromasil C₁₈反相色谱柱(150 mm×4.6 mm,5 μm),Serial No.114644,预接不锈钢微孔滤膜;流动相:0.025 mol/L磷酸二氢钠缓冲液(pH 4.85)-乙腈(1:1);流速:0.5 ml/min;荧光检测波长:激发波长(E_x)250 nm、发射波长(E_m)370 nm。

2.2 研究对象选择

健康志愿受试者,男性,年龄20~40周岁。体质量:正常受试者的体质量一般不应低于50 kg。按体质量指数(Body mass index,BMI)=体质量(kg)/身高²(m²)计算,一般在标准体质量范围内。受试者应经过全面体检,身体健康,无心、肝、肾、消化道、

神经系统、精神异常及代谢异常等病史;体格检查示血压、心率、心电图、呼吸状况、肝肾功能和血象无异常;无药物或其他任何过敏史;试验前2周内未服用任何其他药物;签署知情同意书。

2.3 试验方案

吡格列酮试验纳入18例受试者,采用二制剂二周期随机自身交叉对照试验设计,常规剂量30 mg;罗格列酮选择健康志愿受试者19例,采用三制剂三周期二重3×3拉丁方设计随机分组,受试者自身交叉对照试验,常规剂量8 mg。试验冲洗期各为1周(7 d)。

2.4 试验管理

受试者于试验前1日和试验期间禁饮酒、茶、咖啡及食用辛辣食物等。试验前禁食过夜,至少10 h,次日晨空腹服用试验药品,药品用150~200 ml温开水送服,服药后2 h方可再饮水,4 h后进统一餐;受试者服药后应避免剧烈活动。

2.5 医学伦理审核

根据国家有关人体试验伦理要求,按医院医学伦理审查流程上报本研究计划、试验设计及受试者知情同意等资料,伦理委员会审核批准后实施研究。

2.6 数据处理和统计学分析

药动学参数计算:应用中国数学药理学会编制的药动学软件3p97进行药动学和部分统计分析计算。主要药动学参数:AUC_{0-t}以梯形法计算;AUC_{0-∞}按下式计算:AUC_{0-∞}=AUC_{0-t}+c_t/λ_z(t为最后一次可实测血药浓度的采样时间,c_t为末次可测定样本药物浓度;λ_z为对数药-时曲线末端直线部份求得的末端消除速率常数);t_{1/2}用药-时曲线末端相计算(t_{1/2}=0.693/λ_z);c_{max}和t_{max}均以实测值表示。采用多元逐步线性回归分析对各时间点血药浓度数据及AUC_{0-t}进行相关性研究。

2.7 研究结果

2.7.1 药动学结果:表1和表2分别为健康男性志愿受试者口服30 mg吡格列酮和8 mg罗格列酮的主要药动学参数。结果显示吡格列酮胶囊和片剂的AUC个体差异较大,吡格列酮分别高达48.66%、54.04%,罗格列酮片的个体差异在35%~49%之间。

表1 18例健康男性志愿受试者口服30 mg吡格列酮后的主要药动学参数($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Main pharmacokinetic parameters of pioglitazone in 18 healthy male volunteers after oral administration of pioglitazone 30 mg($\bar{x} \pm s$)

药动学参数	T		C	
	$\bar{x} \pm s$	RSD, %	$\bar{x} \pm s$	RSD, %
c _{max} , μg/L	982.86 ± 526.53	53.57	948.16 ± 483.52	50.99
t _{max} , h	2.06 ± 1.14	55.27	2.14 ± 1.65	77.24
t _{1/2} , h	6.23 ± 4.52	72.54	7.16 ± 4.39	61.31
AUC _{0-t} , μg·h/L	8 078.13 ± 3 930.54	48.66	9 095.72 ± 4 914.96	54.04

表2 19例健康男性志愿受试者口服8 mg罗格列酮后的主要药动学参数($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Main pharmacokinetic parameters of pioglitazone in 19 healthy male volunteers after oral administration of pioglitazone 8 mg($\bar{x} \pm s$)

药动学参数	T ₁		T ₂		R	
	$\bar{x} \pm s$	RSD, %	$\bar{x} \pm s$	RSD, %	$\bar{x} \pm s$	RSD, %
c _{max} , μg/L	1 107.33 ± 397.78	35.92	1 090.14 ± 284.53	26.10	1 071.22 ± 439.60	41.04
t _{max} , h	0.95 ± 0.37	38.92	0.97 ± 0.46	46.79	1.13 ± 0.55	48.50
t _{1/2} , h	4.47 ± 1.12	24.98	4.42 ± 1.33	30.09	4.62 ± 1.39	30.10
AUC _{0-t} , μg·h/L	5 936.66 ± 2 163.86	36.45	5 835.71 ± 2 064.19	35.37	5 983.71 ± 2 915.22	48.72

2.7.2 多因素逐步回归分析:表3和表4分别为吡格列酮和罗格列酮的AUC与不同时间点血药浓度之间的相关性。试验结果显示,吡格列酮和罗格列酮在健康人服药后各个时间点的血药浓度,都能较为准确地反映体内药物利用的程度,但以4~8 h间二者相关性为最好。所以临床中如果进行治疗药物监测,以服药后4~8 h间采集血样送检最为合适,罗格列酮则可延至12 h。

表3 吡格列酮AUC与不同时间点血药浓度之间的相关性(r)
Tab 3 Correlation of AUC with blood concentration of pioglitazone at different time (r)

AUC ₀₋₇	C _{0.25h}	C _{0.5h}	C _{1h}	C _{1.5h}	C _{2h}	C _{3h}	C _{4h}	C _{5h}	C _{6h}	C _{8h}	C _{12h}	C _{24h}
C	0.294	0.603**	0.660**	0.727**	0.771**	0.845**	0.891**	0.909**	0.933**	0.943**	0.930**	0.622**
T	0.504*	0.196	0.387	0.633**	0.840**	0.910**	0.921**	0.901**	0.947**	0.931**	0.821**	0.520*

*0.05>P>0.01;统计学意义显著;**P<0.01;统计学意义极显著
*0.05>P>0.01; statistical significance is notable; **P<0.01; statistical significance is much notable

表4 罗格列酮AUC与不同时间点血药浓度之间的相关性(r)
Tab 4 Correlation AUC with blood concentration of rosiglitazone at different time (r)

AUC ₀₋₇	C _{0.25h}	C _{0.5h}	C _{1h}	C _{1.5h}	C _{2h}	C _{3h}	C _{4h}	C _{5h}	C _{6h}	C _{8h}	C _{12h}	C _{24h}
T ₁	0.404*	0.691**	0.844**	0.880**	0.783**	0.865**	0.932**	0.948**	0.925**	0.825**	0.883**	0.781**
T ₂	0.074	0.418*	0.692**	0.871**	0.754**	0.896**	0.886**	0.950**	0.921**	0.948**	0.889**	0.770**
R	0.449*	0.693**	0.826**	0.905**	0.940**	0.928**	0.951**	0.966**	0.954**	0.968**	0.933**	0.795**

*0.05>P>0.01;统计学意义显著;**P<0.01;统计学意义极显著
*0.05>P>0.01; statistical significance is notable; **P<0.01; statistical significance is much notable

3 讨论

多篇文献报道及本文研究结果显示,噻唑烷二酮类药物存在药动学个体差异。

反映药品暴露程度的AUC值是临床治疗中确定给药剂量的重要参数。Li Z等^[3]、Yu CX等^[4]国内研究报道吡格列酮胶囊及片剂的个体变异在28.88%~36.59%之间;Zhou YW等^[5]报道罗格列酮及马来酸罗格列酮片的人体AUC值变异分别是33.18%、35.13%;Wittayalerpanya S等^[6-7]对泰国健康男性的药动学研究报道,口服盐酸吡格列酮片AUC值变异为41.59%,2种罗格列酮片变异分别为23.36%、25.68%;有文献显示高加索人的罗格列酮AUC值变异平均高达45.32%,我国及日韩亚洲人则超过20%^[8]。本研究显示汉族健康男性的AUC,吡格列酮胶囊和片剂的个体差异分别高达48.66%、54.04%,罗格列酮片的个体差异在35%~49%之间。国内文献^[3-4]报道吡格列酮的 $t_{1/2}$ (h)个体差异在13%~26%,泰国人的个体差异报道^[6]为65.95%,本文结果为61.31%和72.54%。罗格列酮的 $t_{1/2}$ (h)存在文献报道差异,中国、泰国、日本和韩国等亚洲人的个体差异为10%至25%,而高加索人则高达33%,而本文研究结果为24.98%~30.10%。

Karim A等^[9]在2项研究中合并计124例数据荟萃分析发现,性别和种族对药品暴露影响有限,没有必要考虑其剂量差异;但Chu KM等^[8]研究显示,亚洲人同高加索人还是存在种族差异的。相比较而言,亚洲人种的药动学个体差异要相对

小些。

试验结果显示,吡格列酮和罗格列酮在健康人服药后的各个时间点血药浓度,都能较为准确地反映体内药物利用的程度,但以4~8 h间二者相关性为最好。所以临床中如果进行治疗药物监测,以服药后4~8 h间采集血样送检最为合适,罗格列酮则可延至12 h。2种药物的人体暴露和体内滞留时间存在不同程度的个体差异,尤以吡格列酮最为显著,因此临床用药方案理论上应因人而异,即剂量和间隔都应实施个体化方案。在临床实践中,忽视药动学个体差异而引起的治疗效果差异尚未见报道,因此,本文为我们进一步进行噻唑烷二酮类降糖药的药动学及药效学相关性研究提供了理论基础和数据支持。

参考文献

- [1] Shah P, Mudaliar S. Pioglitazone: side effect and safety profile[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2010, 9(2): 347.
- [2] Liu X, Zhang XL, Li KP, et al. Reverse phase-high performance liquid chromatography determination of rosiglitazone tartrate in human plasma by fluorescence detector [J]. *Journal of China-Japan Friendship Hospital*, 2006, 20(2): 99.
- [3] Li Z, Song HJ, Tang SX, et al. Studies on bioequivalence and relative bioavailability of pioglitazone hydrochloride capsule in healthy volunteers[J]. *Chin Pharm J*, 2003, 38(7): 525.
- [4] Yu CX, Fan HW, Zhu YB, et al. Determination of pioglitazone in human plasma by HPLC and study on its pharmacokinetics[J]. *China Pharmacist*, 2010, 13(4): 480.
- [5] Zhou YW, Jiang WZ, Sun XL, et al. Studies on the pharmacokinetics and bioequivalence of domestic rosiglitazone tablet in healthy volunteers[J]. *Chin Pharm J*, 2003, 38(7): 523.
- [6] Wittayalerpanya S, Chompootaweep S, Thaworn N. The pharmacokinetics of pioglitazone in Thai healthy subjects[J]. *J Med Assoc Thai*, 2006, 89(12): 2116.
- [7] Wittayalerpanya S, Chompootaweep S, Thaworn N, et al. Pharmacokinetic and bioequivalence study of an oral 8 mg dose of rosiglitazone tablets in Thai healthy volunteers [J]. *J Med Assoc Thai*, 2010, 93(6): 722.
- [8] Chu KM, Hu OY, Pao LH, et al. Pharmacokinetics of oral rosiglitazone in Taiwanese and post hoc comparisons with Caucasian, Japanese, Korean, and mainland Chinese subjects[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2007, 10(4): 411.
- [9] Karim A, Slater M, Bradford D, et al. Oral antidiabetic drugs: bioavailability assessment of fixed-dose combination tablets of pioglitazone and metformin. Effect of body weight, gender, and race on systemic exposures of each drug[J]. *J Clin Pharmacol*, 2007, 47(1): 37.

(收稿日期:2012-03-05 修回日期:2012-09-07)