

儿童给药方案制订的新进展(概述)

曾衍霖

作者单位:201203 上海,中国科学院上海药物所

作者简介:曾衍霖(1927-),研究员。现任中国科学院上海药物所研究员、研究所顾问兼上海药物代谢研究中心顾问。曾担任中国药理学学会药物代谢委员会主任、数学药理委员会副主任、临床药理委员会委员、国际药物代谢学会(ISSX)科学事务委员会及新药法规委员会成员。国家卫生部第二届药品评审委员会药代动力学专业委员会主任、国家新药与开发协调委员会领导小组常务专家委员、世界卫生组织(WHO)疟疾化学治疗学顾问等。研究方向:药物代谢及药物代谢动力学。E-mail:zengyl09@126.com

[摘要] 综述了儿童给药方案制订的新进展和实例介绍。

[关键词] 儿科临床; 给药方案; 制订进展

[中图分类号] R 912 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2009)08-0777-02

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2009.08.01

Advances in dosage regimen design for paediatric patients ZENG Yan-lin. Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China

[Abstract] Advances in dosage regimen design for paediatric patients were reviewed. Three clinical trials were introduced as practical examples.

[Key words] Paediatric clinical trials; Dosage regimen design; Examples for clinical trials

1 儿童给药方案的历史

1.1 儿童的给药方案,过去大多是参考成年人的给药方案而间接制定的,例如美国 FDA 就曾允许这么做,但他们的条件是所防治的疾病及药物作用机理必须是与成人近似的^[1]。

1.2 儿童在生理、病理生理、药理等诸多方面与成人都有差别,生长与发育就是儿童区别于成年人的显著特点。有些疾病如婴幼儿佝偻病为儿童所特有,成人并无此种疾病,成人方案也无从参考。然而,根据近年统计,参考成人方案所制定的儿童给药方案,曾导致儿童服药后异常高的毒副反应及死亡率^[2]。因此,如能在儿童身上直接进行药代动力学研究,这些毒副反应原是可以避免的。

1.3 给药方案的确定,通常根据药代动力学的研究结果而定,而经典的药代动力学研究常需采集 10 多次血样,而每次血量又多达数毫升,因儿童血容量有限,故曾认为在儿童身上直接进行药代动力学研究是不道德的。

2 儿童给药方案的研究现状

随着现代科技的进步,试验已非常先进和简化,如采用液质联用新技术(LC-MS-MS),不仅每次采

血量仅需数微升,而且分析结果还可包括所用药物的各种代谢产物;又如采用临床试验模拟技术(Clinical Trial Simulation),不但不必进行“真刀真枪”的人体试验,还可以根据基本数据,通过电脑进行临床治疗模拟试验,每例仅需 1~3 个血样,试验结果不仅代表性显著增加,而且还能分层次地进行种族或病种等特殊分类。因此,在儿童身上直接进行研究的安全性已大大提高。目前,进行更细致研究的必要性及可能性都已提上议事日程。上述儿童给药方案的直接研究,得益于群体药理学(Population Pharmacokinetics)^[3]及临床试验模拟技术^[4]两方面的研究进展。群体药理学是从宏观角度,采用药代动力学及统计分析相结合的方法,将某些患者视作特殊群体(如高龄患者或婴幼儿)求出药代动力学的群体参数及其变异程度。群体及个体药代动力学参数之间存在相互的辩证关系。个体寓于群体之中,受群体规律的制约,开展临床药理研究,不仅应着眼于个体病例,同时也要着眼于群体规律。药代动力学参数很多,与给药方案有关的不外乎生物利用度(F)、吸收速率常数(k_a)、分布容积(Vd)、药物清除率(CL)等。所谓群体参数,主要指这些单项

参数的平均数和标准差。标准差描述个体参数值的离散程度,包括个体间差异及偶然误差,后者又包括药物测定误差、采样误差和计算误差等。用稀疏数据研究群体药动学时,虽然个体自身所提供的仅仅是少量信息,但汇聚起来的稀疏数据,经过验证后所建立起来的群体信息,可用作对个体进行剂量方案研究的依据。模拟技术在医药领域的应用还相对较少,现已加大探索,并已取得许多进展。模拟技术也用到数学模型,药代动力学中所应用的模型如房室模型,是用来回顾与总结所取得的药时数据;然而,临床试验模拟技术中所用的数学模型,虽然形式近似,但却是前瞻性的,用于预测与探讨给药方案。临床试验模拟技术可加快临床药物治疗的研发速度。

3 研究实例介绍

3.1 Biapenem 是新的注射用药,是对革兰氏阳性及阴性细菌都有效的抗生素,比较稳定,可治肺炎、尿道感染等。为了确定儿童与老年的最佳给药方案,广岛大学医院进行药代动力学研究,用 25 例 125 个血浆样本,通过 NONMEM 软件处理,得出药动学参数;再用 Monte Carlo 法模拟 10 000 次,得出 5 及 10 mg/kg·q8h 二种较好给药方案。最后选定前者,因剂量减半,节省费用^[5]。

3.2 Fexofenadine 是非镇静性抗过敏药,用于治疗季节性、过敏性鼻炎等疾病。Krishna 等人从 6 个月至 12 岁儿童以及成人的药代动力学汇聚数据,进行 100 次临床试验模拟,以确定儿童治疗季节性、过敏性鼻炎的给药方案^[6]。经过成人 136 例 269 次治疗与儿童 77 例 90 次治疗试用,使用 NONMEM5.0 版软件处理后,认定共变数模型可适当描述有关数据,得出清除率及峰浓度值。儿童口服时的清除率平均值都比成人的平均值为低(6~12 岁 14 例,2~5 岁 21 例及 6 个月~2 岁 42 例组的平均值,分别只有成人组平均值的 44%、36% 及 61%)。又对 6 个月~5 岁的儿童,以 30 mg BID 给服体重 > 10.5 kg 与以 15 mg BID 给服体重 ≤ 10.5 kg 儿童进行对比,结果都与 60 mg BID 剂量的成人组的暴露(exposure)相近。

3.3 孟鲁司特(Montelukart) 是 CysLT₁R 阻断药,可抑制抗原攻击所引发的速发型与迟发型哮喘反应。短作用 β₂ 激动剂及皮质甾体激素是目前该病的标准治疗药物,而孟鲁司特可作为辅助药物,能使急性发作很快缓解。儿童哮喘与成人哮喘是相似疾病;儿童急性哮喘的发病率颇高,急需开发更优良的治疗药物。孟鲁司特每天只需服用一次,因而顺从性

较好。适用成人及 6~14 岁儿童,临床试验结果发现儿童静注 3.5 mg 与成人静注 7 mg 时的全身暴露相近。通过 NONMEM 软件研究了年龄及体重的影响,发现将体重作为共变量,可使个体间的清除率与分布容积值的个体差异分别降低 35% 及 63%。临床试验模拟过儿童采用 3.5、4.5 及 5.25 mg 三种剂量后,确定 5.25 mg 组与成人 7 mg 组的 AUC 值的分布最为接近。6 个月~5 岁的儿童口服孟鲁司特的稀疏数据,曾采用一室模型描述;因所收集的数据不多,其他模型未详细研究过。本文以 70 kg 成人所估算的稳态分布容积及清除率值分别为 8.2 L 及 43 ml/min,与以前用非室模型分析的结果相近^[7]。

总之,过去参考成人给药方案,所间接推算的儿童给药方案,曾给儿童给药造成较高的毒副反应与死亡率。现今由于科学技术的进步,在儿童身上直接进行血药浓度测定与给药方案研究,已可安全进行。我国儿童群体近 3 亿人,且民族众多,地域分布广阔,为了使广大儿童群体获得更科学的给药剂量,应开展群体药动学研究和临床试验模拟技术,并根据临床治疗的实际需要,建立有关数据库,以便逐步开展有领导、有计划、多病种、多民族、多地区的儿童给药方案研究。

参考文献

- 1 Steinbrook R. Testing medications in children[J]. N Engl J Med, 2002, 347(18):1462-1470.
- 2 Olkkola KT, Aranko K, Luurila H, et al. A potentially hazardous interaction between erythromycin and midazolam[J]. Clin Pharmacol Ther, 1993, 53(3):298-305.
- 3 Anderson BJ, Allegaert K, Holford NH. Population clinical pharmacology of children: general principle[J]. Eur J Pediatr, 2006, 165(11):741-746.
- 4 Holford NH, Kimko HC, Monteleone JP, et al. Simulation of clinical trials[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2000, 40:209-234.
- 5 Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of biapenem in paediatric patients[J]. J Clin Pharm Ther, 2008, 33(2):203-210.
- 6 Krishna R, Krishnaswami S, Kittner B, et al. The utility of mixed-effects covariate analysis in rapid selection of doses in pediatric subjects: a case study with fexofenadine hydrochloride[J]. Biopharm Drug Dispos, 2004, 25(9):373-387.
- 7 Ramakrishnan R, Migoya E, Knorr B. A population pharmacokinetic model for montelukast disposition in adults and children[J]. Pharm Res, 2005, 22(4):532-540.

[收稿日期 2009-06-10][本文编辑 宋卓孙 刘京虹]