

注射用磷丙泊酚钠在 I 期临床耐受性试验中对健康受试者 QT 间期的影响

伊晓倩^{1#}, 李蕊¹, 张文胜^{1△}, 刘进¹, 徐晶¹, 廖天治²

1. 四川大学华西医院 转化神经科学中心 麻醉与危重急救研究室(成都 610041);

2. 四川大学华西医院 重症医学科(成都 610041)

【摘要】目的 探讨注射用磷丙泊酚钠(HX0507)在 I 期临床耐受性试验中对健康受试者心电图 QT 间期的影响,了解其临床应用可能存在的风险。**方法** 将 80 例健康受试者顺序分配到 13 个剂量组。给药前记录基础心电图,并于给药后 24 h 内 33 个时点记录心电图。求得使用 Fridericia 公式和 Bazett 公式校正的 QT 间期,即 QTcF ($QTcF = QT/RR^{0.33}$)与 QTcB ($QTcB = QT/RR^{0.5}$)。以 QTcF 与基线值的差值($\Delta QTcF$)为主要目标变量分析 HX0507 对健康受试者 QT 间期的影响。**结果** 注射用磷丙泊酚钠在可能的临床常用剂量(3 mg/kg)和更大剂量(8~40 mg/kg)组给药后 $\Delta QTcF$ 均值在 5.61~32.24 ms 间,双侧 90% 可信区间上限在 10.30~53.90 ms 间。32 例受试者出现了 8 种心电图相关的不良反应。**结论** 注射用磷丙泊酚钠在 3 mg/kg 和 8~40 mg/kg 剂量组对健康受试者 QT 间期有剂量相关性延长的趋势。

【关键词】 注射用磷丙泊酚钠 QT 间期 I 期临床耐受性试验

Effect of Single Doses of HX0507 on QTc Intervals in Healthy People: a Phase I Safety and Tolerability Study YI Xiao-qian¹, LI Rui¹, ZHANG Wen-sheng^{1△}, LIU Jin¹, XU Jing¹, LIAO Tian-zhi². 1. Laboratory of Anesthesia and Critical Care Medicine, Translational Neuroscience Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Intensive Care Unit, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: Zhang_ws@scu.edu.cn

【Abstract】Objective To assess the effect of HX0507 on QTc interval in healthy people in a phase I safety and tolerability study. **Methods** Eighty healthy people were randomly assigned to one of the 13 dosage groups. Standard 12-lead ECGs data were collected before and after HX0507, a water soluble prodrug of propofol, was given intravenously to the participants (at 33 time points). The QT interval values were corrected for heart rate using Fridericia's formula ($QTcF = QT/RR^{0.33}$) and Bazett's formula ($QTcB = QT/RR^{0.5}$). The primary target variable was baseline-adjusted changes in QTcF ($\Delta QTcF$). **Results** Prolongation of QT interval was induced by HX0507 administered at an anticipated clinical dosage (3 mg/kg) or at a stronger dosage (8 mg/kg) and above. The mean $\Delta QTcF$ ranged from 5.61 ms to 32.24 ms, with an upper limit of 90% CI ranging from 10.30 ms to 53.90 ms. There was a linear correlation between HX0507 dosage and its effect on QT interval. Eight types of ECG-related adverse events were detected in 32 subjects. **Conclusion** Single administration of HX0507 induces dose-related QT prolongation.

【Key words】 HX0507 QT interval Phase I safety and tolerability study

心电图 QT 间期是反映心室肌细胞动作电位除极和复极全过程的时间指标,QT 间期延长可能出现早期后除极和触发活动,从而引发室性心律失常,尤其是尖端扭转型室性心动过速(TdP)^[1]。TdP 多能自行转化为基础心律,但也可进展为心室纤颤与心脏骤停。

导致 QT 间期延长的常见临床危险因素之一是

药物作用,以抗心律失常药物最为常见,还包括很多非抗心律失常药物,如抗精神病类药物、抗组胺药、氟喹诺酮类抗生素、抗疟药、镇静药等^[1]。药物所致 QT 间期延长的最常见机制是抑制心室肌细胞的快速复极的钾通道(I_{Kr})^[2]。由于药物致 QT 间期延长并导致 TdP 的作用具有很大的危害性和潜在致命性,近年来很多已上市药物因此被撤出市场或应用受到严格限制^[1]。国际协调组织(ICH)为此于 2005 年颁布了非抗心律不齐药物的致 QT/QTc 间期延长和致心律失常的临床评价(E14)^[3],以此指

现在山东中医药大学附属医院

△ 通讯作者, E-mail: Zhang_ws@scu.edu.cn

导新药临床研究中的心脏安全性研究。

注射用磷丙泊酚钠(以下简称HX0507)是一种水溶性丙泊酚前药,主要成份为2,6-二异丙基苯酚甲缩醛磷酸酯二钠盐的水合物,在体内碱性磷酸酶的酶解下代谢为活性产物丙泊酚以产生麻醉作用。它不需要市售丙泊酚制剂的脂肪乳载体,临床应用中可能具有以下优势:减轻静脉注射疼痛、避免ICU长期镇静时出现脂代谢的紊乱、减少输注过程中细菌污染的机会等。本研究以ICH E14为参考,旨在观察I期临床耐受性试验中HX0507对健康人体QT间期的影响。

1 对象和方法

本研究经四川大学华西医院医学伦理委员会批准,在四川大学华西医院国家药品临床研究机构(GCP)I期病房进行。

1.1 试验对象

80例健康成人,年龄18~45岁,体质指数 $18\sim 24\text{ kg/m}^2$ 。纳入标准:体格检查、实验室检查、胸片及心电图正常,无重大疾病史,无吸烟酗酒史,育龄期女性尿妊娠试验阴性且未在哺乳期。排除标准包括:QTcB多次延长(男性 $>450\text{ ms}$,女性 $>470\text{ ms}$);有药物过敏史或属于过敏体质;患有器官系统慢性疾病;试验前3个月内参加过其他药物试验或者服用过作用于中枢神经系统的药物或者输血献血史;试验前2周内服用过任何药物。所有受试者参加本研究前均签署知情同意书。

1.2 研究设计

本研究采用单中心、开放、无对照的试验设计,按剂量递增原则逐组单次静脉给药。根据临床前药效学与药理毒理学研究结果,参考费氏剂量递增原则,在初始剂量与最大耐受剂量间设置13个剂量组,将男女受试者各40例顺序分配至不同剂量组,每组男女各半。采用自身前后对照的方法分析HX0507对健康受试者QT间期的影响。

受试者在试验前一晚常规禁食禁饮。试验当天,研究者对受试者进行无创血压、心率等生命体征监测,并采集记录基础值。研究护士在受试者前臂建立静脉通道,并在30 min内匀速输入500 mL乳酸林格氏液。准备就绪后,由微量输液泵将HX0507以 $1.67\text{ mL}/10\text{ s}$ 推注入受试者静脉中,并予1 mL生理盐水冲管。研究者对受试者给药后的生命体征进行监测与记录。

1.3 心电图数据的采集

在受试者平卧后按标准安放电极并连接MAC3500静息ECG分析系统(GE医疗集团,美国)。取受试者吸氧前即刻和给药前1 min的心电图数据的平均值作为基线值。在给药后24 h内对受试者进行心电监测,出现的任何形式的心电图异常均予以记录并报告,并于给药后1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、17、19、21、23、25、27、30、35、40、45、50、55、60、120、180、240、480、1440 min共33个时点记录打印12导联心电图。

80例受试者的心电图数据均由一名经训练的研究者读取,选取II导联作为读数导联。若II导联无法准确读数时选用V5导联,同一受试者给药前后的数据测量使用同一导联。QT间期的测量是从QRS波群的起点到T波降支与等电位线交点的距离。读取II导联前三个连续波形的QT间期数值并求平均值。当心电图的报告值与人工测量值相差20 ms以内时,取报告值作为记录值,否则选择人工测量值作为记录值。RR间期的计算是利用QT间期和QTcB间期的报告值,并通过Bazett公式($QTcB = QT/RR^{0.5}$)求得。QTcB和QTcF的计算是根据QT间期的记录值和RR间期分别通过Bazett与Fridericia公式($QTcF = QT/RR^{0.33}$)求得。并分别计算两种QTc与基线值的差值 ΔQTc ,将 $\Delta QTcF$ 作为主要目标变量。

1.4 心电图数据的分析和统计

本研究中,QT间期延长的标准为:男性 $QTcF > 450\text{ ms}$;女性 $QTcF > 470\text{ ms}$ 。

按照ICH E14的规定^[3],如果药物的与时间相匹配的 ΔQTc 的单侧95%可信区间(CI)上限 $>10\text{ ms}$,则说明药物对QT间期有延长作用。由于双侧90%CI与单侧95%CI等效,本研究采用双侧90%CI进行分析。如果给予HX0507后 $\Delta QTcF$ 的双侧90%CI上限 $<10\text{ ms}$ 或者下限 $<0\text{ ms}$,则说明该药物对QT间期的影响没有导致心律失常的危险。同时采用直线回归分析来研究药物的QT间期延长作用与其剂量的相关性。

13个剂量组各时点的QTcF及 $\Delta QTcF$ 以均数和90%CI表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人口学资料

80例受试者均顺利完成实验,人口学资料见附表。年龄、体质量、体质量指数及QTcF基础值均不存在组间差异。

附表 HX0507 耐受性试验人口学资料 ($\bar{x}\pm s$)

Table Characteristics of participants in the HX0507 study ($\bar{x}\pm s$)

Group	HX0507 (mg/kg)	Case	Age (yr.)	Body mass (kg)	Body mass index (kg/m ²)
1	0.2	4	22.8±0.5	56.8±6.7	20.7±0.8
2	0.8	4	23.5±1.0	58.5±6.2	21.5±1.4
3	1.5	6	23.8±2.8	60.2±7.1	21.8±1.8
4	3	8	24.5±2.0	54.9±7.6	20.7±1.4
5	5	8	23.3±2.1	60.3±12.2	21.0±1.3
6	8	8	23.0±1.9	58.0±10.5	21.7±1.5
7	10	8	23.4±2.4	61.1±8.2	21.4±1.5
8	15	8	21.6±1.1	61.6±5.7	21.5±0.9
9	20	6	21.3±1.0	60.0±8.2	21.9±1.6
10	25	6	22.7±2.4	57.3±4.3	21.0±1.2
11	30	6	22.2±1.7	56.0±5.4	20.9±1.4
12	35	4	22.3±1.7	58.8±7.7	21.4±1.5
13	40	4	22.3±1.7	53.5±2.4	20.7±2.2

2.2 QT 间期与 RR 间期的关系

从图 1 和图 2 看出,QTcB 有随着 RR 间期增

大而减小的趋势,QTcF 与 RR 间期则没有显示明显的相关性。直线回归分析也得到类似的结果:QTcF 与 RR 间期的相关系数为 0.03($P>0.05$),远小于 QTcB 与 RR 间期的相关系数 0.484($P<0.05$)。因此本研究将 QTcF 作为主要目标变量来分析 HX0507 对 QT 间期的影响。

2.3 QT 间期延长概况

在对 80 例受试者 24 h 的监测过程中,3 例女性发生了 QT 间期绝对值的延长,分别出现在 5 mg/kg 组给药后 2、40、55、60 min,15 mg/kg 组给药后 21、23、25、27、30、35 min 和 35 mg/kg 组给药后 13、27、30、35、45、50、60 min。QTcF 最大值为 486 ms,出现在 35 mg/kg 组给药后 60 min,较基线延长 56 ms,这也是 Δ QTcF 的最大值。

图 1 QTcB 与 RR 间期相关性的散点图

Fig 1 Scatter plots of QTcB against RR interval

2.4 HX0507 对受试者 QT 间期的延长作用

根据 ICH E14 的规定,对 80 例受试者 QTc 进行绝对值和相对值分析,QTcF >450 ms 的 16 例均为女性,其中有 3 例女性的 QTcF >470 ms; Δ QTcF >30 ms 的有 22 例,其中 7 人为男性,15 例为女性。

根据 ICH E14 的规定,HX0507 在 3 mg/kg 和 8~40 mg/kg 组中,给药后 60 min 内出现了 QT 间期延长,出现时间在 1~9 min 不等,持续时间在 1~57 min 不等。 Δ QTcF 均值在 5.61~32.24 ms 之间,双侧 90%CI 上限在 10.30~53.90 ms 之间。40 mg/kg 组在给药后 120 min 时点仍监测到 QT 间期延长。

药物产生麻醉效果的标志是患者对言语指令无反应。HX0507 的 8 mg/kg 组是半数有效量组,15 mg/kg 组是第一个完全起效的剂量组,这说明

图 2 QTcF 与 RR 间期相关性的散点图

Fig 2 Scatter plots of QTcF against RR interval

HX0507 的可能临床剂量会对 QT 间期会有延长作用。

2.5 QT 间期延长与剂量的相关性

从图 3、图 4 可以看出,高剂量组给药后 QT 间期的延长趋势比低剂量组明显。除 40 mg/kg 组外,其他剂量组对 QT 间期的延长均发生在给药后 60 min 内,并且给药 60 min 后心电图指标受到受试者进水进食或活动等因素的影响,因此本研究将给药后 60 min 内 28 个时点的 Δ QTcF 值纳入分析。建立 Δ QTcF 均数与剂量的散点图(图 5),两者的线性回归方程如下:

$$\Delta\text{QTcF}=0.588\times\text{HX0507dose}-0.817$$

2.6 心电图相关不良反应

在对 80 例受试者的监测过程中,32 例出现了 8 种心电图不良反应,其中 5 例出现了两种或三种心电图异常。最常见的是窦性心动过缓(11/80),其次

图 3 HX0507 给药(0.2~8 mg/kg)后 1~60 min ΔQTcF 变化趋势
Fig 3 Changes of mean QTcF from baseline to 1-60 min after administration of 0.2-8 mg/kg HX0507

为短 PR 间期(8/80)(PR 间期<120 ms),其他的还有 T 波改变(6/80)、房室传导阻滞(4/80)、QT 间期延长(3/80)、房性早搏(3/80)、室性早搏(1/80)、交界性逸搏(1/80)。这些不良反应持续时间短,并且均未出现相关的临床症状,故密切观察,未予特殊处理。

图 5 ΔQTcF 与药物剂量相关性散点图
Fig 5 Scatter plots of HX0507 dose against the change of mean QTcF

3 讨论

本研究旨在初步评估 HX0507 对健康人体 QT 间期的影响,试验结果显示:HX0507 的 3 mg/kg 和 8~40 mg/kg 组在给药后 60 min 内对 QT 间期有剂量相关性的延长趋势。根据 HX0507 临床前药代动力学特点,本研究在给药后 1 h 内设置的时点较为密集,以便覆盖药物的达峰时间,有利于观察其对 QT 间期的最大作用。本研究可作为其后续临床试验阶段 QT 间期研究的依据和参考。

在该试验中两种 QTc 间期比较的结果表明,Fridericia 公式较 Bazett 公式能更好的校正心率对

图 4 HX0507 给药(10~40 mg/kg)后 1~60 min ΔQTcF 变化趋势
Fig 4 Changes of mean QTcF from baseline to 1-60 min after administration of 10-40 mg/kg HX0507

QT 间期的影响。由于 QT 间期与 RR 间期相关性的个体差异性很大^[4],这就需要个性化的公式来将它们的关系降到最低,有的个性化公式已显示出一定的优越性^[5]。由于本试验 QT 间期的基线值是在给药前 30 min 内采集,而不是在给药前的一个基线日来采集的,所以根据两次基线值确定的个性化校正公式存在较大误差^[5],无法准确评价给药前后受试者 QT 间期的变化。鉴于上述理由,本研究未采用个性化公式,这是本研究的不足之处。

本研究采用自身前后对照,得到的目标变量是 ΔQTc,全面的 QT 间期研究设置了阳性对照组和阴性对照组,得到的是 ΔΔQTc(baseline-adjusted, placebo-corrected QTc)^[6]。因此,根据全面 QT 间期研究的判定标准来评价本试验所得的结果可信度会降低,这也是与国外异丙酚前药(LUSEDRA)的 QT 间期研究结果有较大差别的可能原因:LUSEDRA 6 mg/kg 组双侧 90%CI 上限最大值为 6.2 ms,出现在给药后 12 min;18 mg/kg 组为 12.1 ms,也出现在给药后 12 min。

在对药物 QT 间期影响的诸多研究中,麻醉药物占了重要组成部分。美沙酮^[1]、氟哌利多^[7]等因有致 QT 间期延长及 TdP 的作用而被撤出市场或应用受限。在常用的麻醉药物中,七氟烷、异氟烷、地氟烷等对 QT 间期均有延长作用^[8]。异丙酚对 QT 间期的影响尚有争议,有的研究认为有延长作用^[9],有的则认为影响很小^[10]甚至有缩短作用。有文献称异丙酚通过阻断延迟复极的钾通道对 QT 间期产生影响^[11]。HX0507 通过其代谢产物异丙酚来发挥麻醉作用,因此推测它的 QT 间期延长作用可能也是异丙酚所致。HX0507 对心肌的离子通道

是否有抑制作用还需要进一步的研究。

麻醉药物对 QT 间期的影响,除了药物本身的作用,也可能与麻醉操作有关,如气管插管和喉罩的直接刺激会引起交感-肾上腺素能神经系统的兴奋,也会造成 QT 间期的延长^[12]。

Shah^[13]认为,药物对 QT 间期延长越多,致 TdP 的风险越大。也有文献认为 TdP 的发生与 QT 间期的延长并非线性关系^[1]。QT 间期延长只是药物导致心室复极延迟的表现之一,只根据这一项指标来判定一个药物是否有导致 TdP 的风险是比较片面的,应该寻找更多更敏感的心电图指标。例如,跨室壁复极化离散度(TDR),表现在心电图上是 T 波顶点到 T 波终点的间距($T_{\text{peak}}-T_{\text{end}}$),就是反映心室复极变化的可靠指标,目前的观点认为它的延长是预测 TdP 的更好的指标^[14]。

综上所述,HX0507 在可能的临床常用剂量(3 mg/kg)及更大剂量(8~40 mg/kg)对健康受试者 QT 间期有一定的剂量相关性延长作用,具体的作用机制以及该药对健康受试者及患者 QT 间期的影响需要进一步的研究。

参 考 文 献

- 1 Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med*,2004;350(10):1013-1022.
- 2 Grant AO. Molecular biology of sodium channels and their role in cardiac arrhythmias. *Am J Med*,2001;110(4):296-305.
- 3 International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; E14. The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for nonantiarrhythmic drugs (<http://www.ich.org>). 2005-10-20/2011-09-19
- 4 Malik M, Färbon P, Batchvarov V, *et al.* Relation between QT and RR intervals is highly individual among healthy subjects: implications for heart rate correction of the QT

interval. *Heart*,2002;87(3):220-228.

- 5 Desai M, Li L, Desta Z, *et al.* Variability of heart rate correction methods for the QT interval. *Br J Clin Pharmacol*, 2003;55(6):511-517.
- 6 Darpo B. The thorough QT/QTc study 4 years after the implementation of the ICH E14 guidance. *Br J Pharmacol*, 2010;159(1):49-57.
- 7 SoRelle R. Warnings strengthened on tranquilizer inapsine (Droperidol). *Circulation*,2001;104(25):E9061-E9062.
- 8 Yildirim H, Adanir T, Atay A, *et al.* The efforts of sevoflurane, isoflurane and desflurane on QT interval of the ECG. *Eur J Anaesthesiol*,2004;21(7):566-570.
- 9 Saarnivaara L, Klemola UM, Lindgren L, *et al.* QT interval of the ECG, heart rate and arterial pressure using propofol, methohexial or midazolam for induction of anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*,1990;34(4):276-281.
- 10 Kleinsasser A, Kuenszberg E, Loekinger A, *et al.* Sevoflurane, but not propofol, significantly prolongs the Q-T interval. *Anesth Analg*,2000;90(1):25-27.
- 11 Heath BM, Terrar DA. Block by propofol and thiopentone of the min K current (I_{sk}) expressed in *Xenopus* Oocytes. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1997; 356 (3): 404-409.
- 12 Lindgren L, Yli-Hankala A, Randell T, *et al.* Haemodynamic and catecholamine responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation: comparison between propofol and thiopentone. *Bri J Anaesth*,1993;70(3):306-310.
- 13 Shah RR. Drug-induced prolongation of the QT interval: regulatory dilemmas and implications for approval and labelling of a new chemical entity. *Fundam Clin Pharmacol*, 2002; 16 (2):147-156.
- 14 Fenichel RR, Malik M, Antzelevitch C, *et al.* Independent Academic Task Force: drug-induced torsades de pointes and implications for drug development. *J Cardiovasc Electrophysiol*,2004;15(4):475-495.

(2012-04-17 收稿,2012-07-26 修回)

编辑 汤 洁