



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105142517 A

(43) 申请公布日 2015. 12. 09

(21) 申请号 201480023952. 3

(22) 申请日 2014. 04. 29

(30) 优先权数据

13165814. 8 2013. 04. 29 EP

61/816, 885 2013. 04. 29 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 10. 27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2014/058749 2014. 04. 29

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/177577 EN 2014. 11. 06

(71) 申请人 弗劳恩霍夫应用研究促进协会

地址 德国慕尼黑

(72) 发明人 J·勒奇 A·尤里齐 B·厄特尔

G·盖斯林格

(74) 专利代理机构 北京林达刘知识产权代理事

务所(普通合伙) 11277

代理人 刘新宇 李茂家

(51) Int. Cl.

A61B 5/11(2006. 01)

A61B 5/00(2006. 01)

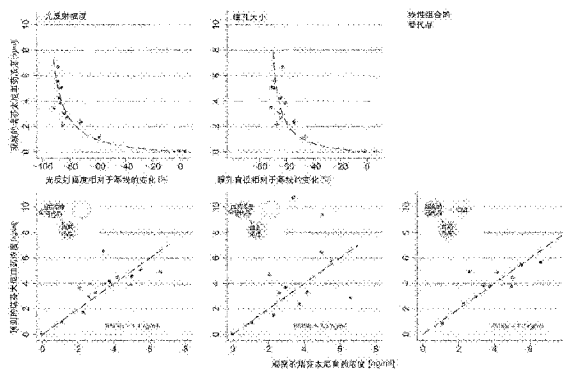
权利要求书2页 说明书10页 附图2页

(54) 发明名称

阿片样物质 – 镇痛和阿片样物质 – 血药浓度
预测用非侵入性方法

(57) 摘要

本发明涉及用于预测或监测患者接受疼痛治疗时、例如姑息治疗期间阿片类药物的镇痛和血药浓度的非侵入性方法和设备。本发明的方法包括测量患者的一种以上的、优选两种以上的替代指标。根据本发明,替代指标与接受阿片样物质的受试者的镇痛水平相关,因而提供非侵入性方法来预测和监测治疗期间的镇痛。更多地,识别与受试者中的阿片样物质血药浓度相关的替代指标。因此,本发明提供有价值的临床工具来评价和控制利用阿片样物质的疼痛治疗。公开了所述预测方法、适用于施行本发明方法的设备以及用于医学治疗如疼痛疗法的设备。



1. 一种非侵入性预测和 / 或监测在接受至少一种阿片样物质剂量的受试者中的镇痛和 / 或阿片样物质血药浓度的方法, 其包括在阿片样物质给药之前、同时、或之后至少一次, 获取所述受试者的至少一种替代指标; 和由此确定所述受试者中所述镇痛或阿片样物质血药浓度。

2. 根据权利要求 1 所述的方法, 其中从所述患者获取至少两种、三种或更多种替代指标, 且其中所述镇痛或阿片样物质血药浓度由所述两种、三种或更多种替代指标的线性组合确定。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的方法, 其中所述替代指标选自由瞳孔大小, 瞳孔对光刺激的反应, 追踪试验性能, 呼吸率, 动脉氧合作用, 经皮二氧化碳的分压, EEG 衍生参数, 疲劳、恶心、困倦、眩晕和瘙痒的临床参数组成的组。

4. 根据权利要求 1 至 3 任一项所述的方法, 其中所述阿片样物质血药浓度根据式 I 确定:

$$(I) C = \text{效果} \cdot EC_{50} / (E_{\max} - \text{效果}),$$

其中

C 为所述阿片样物质的预测血药浓度,

效果为所述替代指标相对于基线的相对变化

EC_{50} 为所述阿片样物质的一半的最大效果的浓度

$E_{\max}$ 为最大效果。

5. 根据权利要求 1 至 4 任一项所述的方法, 其中所述阿片样物质为瑞芬太尼, 任选地其中所述效果以相对于基线的百分变化提供, 和 / 或针对瑞芬太尼的所述 EC_{50} 为 0.6ng/ml, 和 / 或所述 $E_{\max}$ 为 -100%。

6. 根据权利要求 1 至 5 任一项所述的方法, 其中所述阿片样物质血药浓度由式 (II) 确定:

$$(II): C_{\text{预测}} = k \cdot \text{效果}_{\text{瞳孔直径}} - m \cdot \text{效果}_{\text{光反射幅度}} - n \cdot \text{效果}_{\text{追踪性能}} + w,$$

其中 k、m、n 和 w 为取决于比例的 $-\infty$ 至 $+\infty$ 范围内的系数。

7. 根据权利要求 6 所述的方法, 其中 k 为 0.10316, m 为 0.095613, n 为 0.060719 和 w 为 0.038027。

8. 根据权利要求 1 至 5 任一项所述的方法, 其中所述镇痛根据式 (III) 由所有三种替代指标的线性组合来预测:

$$(III): \text{镇痛}_{\text{预测}} = q \cdot \text{效果}_{\text{瞳孔直径}} - s \cdot \text{效果}_{\text{光反射幅度}} + t \cdot \text{效果}_{\text{追踪性能}} + v,$$

其中

效果为所述替代指标相对于基线的相对变化 (相对于基线的百分比), 和

q、s、t、v 为取决于比例的 $-\infty$ 至 $+\infty$ 范围内的系数。

9. 根据权利要求 8 所述的方法, 其中 q 为 4.7547, s 为 2.4799, t 为 0.45914 和 v 为 47.7756。

10. 根据权利要求 6 至 9 任一项所述的方法, 其中所述阿片样物质为瑞芬太尼。

11. 一种用于实施根据权利要求 1 至 10 任一项所述的方法的设备, 其包括

a. 用于获取受试者的所述至少一种替代指标的手段, 和 / 或用于接收作为输入的所述至少一种替代指标的手段,

- b. 用于存储所述至少一种替代指标的记录值的手段,
- c. 用于计算或监测所述预测的镇痛或阿片样物质血药浓度的手段,和
- d. 任选地,用于显示 / 输出所计算的镇痛或阿片样物质血药浓度的手段。

12. 根据权利要求 11 所述的设备,其进一步包括用于将所述阿片样物质的剂量向受试者施用的手段,优选其中所述阿片样物质的所述剂量的量和 / 或输注速率基于所预测的镇痛和 / 或所预测的阿片样物质血药浓度来计算。

13. 根据权利要求 11 或 12 所述的设备,其进一步包括用于获取所述受试者的呼吸抑制的手段,和 / 或用于接收作为输入的所述受试者的呼吸抑制的参数的手段。

14. 根据权利要求 11 至 13 任一项所述的设备,其用于医疗用途、优选用于患者的疼痛治疗例如涉及所述阿片样物质瑞芬太尼的疼痛治疗。

15. 一种计算机可读存储介质,其具有存储的计算机可执行指令,当所述计算机可执行指令执行时使计算机实施根据权利要求 1 至 10 任一项所述的方法。

阿片样物质 – 镇痛和阿片样物质 – 血药浓度预测用非侵入性方法

技术领域

[0001] 本发明涉及用于预测或监测患者接受疼痛治疗时、例如姑息治疗 (palliative treatment) 期间阿片类药物 (opioid drugs) 的镇痛和血药浓度的非侵入性方法和设备。本发明的方法包括测量患者的一种以上的、优选两种以上的替代指标 (surrogate markers)。根据本发明, 替代指标与接受阿片样物质的受试者的镇痛水平相关, 因而提供非侵入性方法来预测和监测治疗期间的镇痛。更多地, 识别与受试者中的阿片样物质血药浓度相关的替代指标。因此, 本发明提供有价值的临床工具来评价、监测和控制利用阿片样物质的疼痛治疗。公开了所述预测方法、适用于施行本发明方法的设备以及用于医学治疗如疼痛疗法的设备。

背景技术

[0002] 本发明针对供大型哺乳动物、特别是人类的疼痛治疗 (镇痛) 使用的有价值的工具。诸如吗啡及其衍生物等阿片类镇痛剂 (opioid analgesics) 为最强效的镇痛药物。阿片类镇痛剂的疼痛缓解活性包括伴有呼吸抑制的对中枢神经系统的抑制效果, 有时甚至以致死告终。阿片类镇痛剂对于诸如可能出现在骨退行性疾病和癌症病况等中的重症急性或慢性疼痛的治疗是无价的。它们容易给药且在大多数患者中提供有效的疼痛缓解。由于没有急性器官毒性, 吗啡和其它强阿片样物质的剂量可增加至相对高的水平。然而, 对于患者中实现最优镇痛的阿片样物质剂量的控制仍然不令人满意。

[0003] 公知且广泛使用的阿片样物质为瑞芬太尼 (remifentanyl), 其由 Glaxo Wellcome Inc. 以商品名 **ULTIVA®** (瑞芬太尼盐酸盐) 作为盐酸盐销售。其为 μ -阿片样物质激动剂, 适用于作为 (1) 供住院和门诊手术 (out-patient procedure) 全身麻醉的诱导和维持期间使用的镇痛剂, (2) 术后麻醉监护室或重症监护病房中在麻醉医师的直接监管下作为镇痛剂持续用至术后早期, 和 (3) 作为麻醉性监护的镇痛组分来给药。瑞芬太尼化学命名为 3-[4-甲氧羰基-4-[(1-氧丙基) 苯氨基]-1-哌啶] 丙酸甲酯, 盐酸盐, $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot HCl$, 分子量为 412.91。由于瑞芬太尼的作用起效快, 为了避免不良反应, 精准剂量和监控护理是重要的。这并不总适用于由全科医师或由患者自控输注所施行的门诊手术。

[0004] 例如, 术后患者、或患有重症疾病如癌症的慢性患者, 通常由于外科手术或疾病的性质而承受大量的疼痛。医师一般开具丸剂或片剂形式的强效镇痛剂或止痛药来缓解大多数患者的这一症状。对于某些情况而言, 规定了镇痛剂可由患者通过“患者自控镇痛”(PCA) 装置或泵自行给药。典型的 PCA 装置每当患者根据其感受性需求按压按钮时通过所连接的静脉注射管程式化递送预定量的阿片样物质 (根据处方或药品说明书) 如吗啡。在 PCA 装置缓解护理资源压力和赋予优异的疼痛控制的同时, 如果镇痛剂给药未经检验或如果患者对镇痛剂过敏, 则可易导致患者意外服药过多。进一步可能的 PCA 为患者自控硬膜外镇痛、患者自控区域镇痛或透皮给药系统 (贴剂)。

[0005] 然而, PCA 支持的疼痛疗法的缺点在精神损伤患者、患有严重生理损伤 (操作装置

成问题)的患者以及年幼及年老患者等情况下发生。

[0006] 镇痛的另一选择为基于计算机程序计算的药物输注系统,称为“靶控输注”(TCI)。基于群体动力学与给定药剂的药代动力学和药效动力学模式(profile)的数据和患者详细病历(specifics)一起的经验确定模型为给药计算提供了基础,从而实现靶区域(中枢神经系统)的最优的阿片样物质浓度。然而该系统不允许患者单独调整药物剂量,因而经常无法满足患者的个性化需求。另外,对于药代动力学和药效动力学的数据在个体患者内和个体患者之间变化明显。因而,TCI系统经常不能提供适合的镇痛。

[0007] 替代参数是药物开发和监管中的重要工具。它们提供对于难以直接测量的目标参数信息简便快捷的获取。近来已提出了阿片样物质的缩瞳(Miotic)效果作为阿片样物质血药浓度的适合的非侵入性替代品(Kharasch等人,2003),从而代替侵入性取样并且比分析化验之后更快地提供血药浓度信息。

[0008] 然而,且不说分析化验不应被替代品代替的药代动力学研究,在法医学的背景下,当在没有可用血样下讨论阿片样物质剂量(Lötsch等人,2006)时,阿片样物质血药浓度主要充当随后关联的阿片样物质临床疗效的辅助测量。更重要的是与临床疗效相关的替代品,因为由阿片样物质治疗不足(under-treatment)而导致的镇痛不足仍是现代医学的重要课题(Sinatra,2010,Moskovitz等人,2011,Wu和Raja,2011,Simone等人,2012)。如近来麻醉学提出的效应室控制的靶控输注系统(Sahinovic等人,2010),不断提供针对阿片样物质镇痛的来自替代指标的信息,能够代表优化以阿片样物质为基础的疼痛疗法的潜在策略之一。然而,以阿片样物质缩瞳效果得出阿片样物质的临床相关疗效的结论是否适合尚未确定。

[0009] 尤其得益于相关替代品的阿片样物质为瑞芬太尼,这是因为浓度评估需要与动脉闭塞风险相关(Evans和Kerr,1975,Bright等人,1993,Oertel等人,2012b)的动脉取样(Egan等人,1993,Egan等人,1996,Minto等人,1997a,Egan等人,2004,Noh等人,2006,Oertel等人,2012b),需要具挑战性的样品处理(Lötsch和Angst,2003),并且在全球仅几家专门实验室建立了分析方法。

发明内容

[0010] 鉴于背景技术的上述主要缺陷,本发明的目的是提供新型临床工具,使得医师确定接受用一种或多种阿片样物质进行疼痛治疗的患者的镇痛水平和副作用水平,以及在无需动脉取样下测量阿片样物质血药浓度的替代方案。

[0011] 在第一方面,通过非侵入性预测或监测在接受至少一种阿片样物质剂量的受试者中的镇痛和/或阿片样物质血药浓度的方法解决上述问题,所述方法包括在阿片样物质给药之前、同时、或之后至少一次,获取或提供所述受试者的至少一种替代指标;并由此确定所述受试者中所述镇痛或阿片样物质血药浓度。在特别优选的实施方案中,从所述患者获取至少两种、三种或更多种替代指标。在该设定中,所述镇痛或阿片样物质血药浓度由所述两种、三种或更多种替代指标的线性组合决定。

[0012] 在本发明的一个优选实施方案中,排除了用于通过手术或疗法治疗人体或动物体的方法、和对人体或动物体实施的诊断方法(不被本发明的方法所包括)。

[0013] 在本文记载的发明背景下,出乎意料地发现超过一种替代指标(参数)的线性组

合提供了对接受阿片样物质的受试者的镇痛水平的充足且统计学稳定的预测。此外,至少在阿片样物质瑞芬太尼的情况中提供的替代指标如瞳孔对光反射与阿片样物质的血药浓度相关,因而致使动脉取样冗余。

[0014] 结合数学方程式的药效动力学替代参数提供了新的预测相关临床药效的工具,其甚至优于由测量血药浓度带来的预测效果。在此提出的结合替代方案似乎是早期药物开发策略要跟进的、或者治疗性药物监测和受控给药系统要实施的合适途径。

[0015] 在本发明的背景下,术语“生物标记”和“替代指标”应理解为属于两种不同参数。生物标记限定为反映疾病活动过程的实验室测量。典型的生物标记包括蛋白质或其它分子的血液浓度等,基本上在所有情况中,为与疾病进展(直接或间接地)定量相关并构成临床终点的标记。另一方面,“替代指标”必须理解为针对临床终点的替代品,不必与临床终点具有真实关系。因为替代指标用作状态的百分比变化,因此事实上可使用任何指示器(indicator)。替代指标可包括对阿片样物质作用有效性的任何测量。考虑到阿片样物质作用有效性,与替代指标相关,镇痛或浓度的预测可用于临床确定受试者药物剂量的更改。反之,通过采用该系统,能够根据替代指标确定药物剂量更改的预期结果。

[0016] 在本发明优选的实施方案中,替代指标选自由瞳孔大小,瞳孔对光刺激的反应,追踪试验性能(tracking test performance),呼吸率,动脉氧合作用(arterial oxygenation),经皮二氧化碳的分压,EEG 衍生参数,疲劳、恶心、困倦、眩晕和瘙痒的临床参数组成的组。特别优选的标记物是:瞳孔大小、瞳孔对光刺激的反应、追踪试验性能。

[0017] 替代指标瞳孔大小和瞳孔对光刺激的反应(收缩或扩张)通常在本发明优选实施方案中由瞳孔图(pupilograph)或瞳孔计检验。通常瞳孔计是评估和记录瞳孔大小和对刺激的反应的手持便携式电子仪器。

[0018] 替代指标追踪试验性能或补偿追踪任务(compensatory tracking task),为评估眼-手协调的任务,其中受试者使用操纵杆、计算机鼠标、追踪球或其它控制装置操作具有指示器和基准点的显示器。使用者必须尝试在通过外力作用指示器的同时保持指示器在基准点。此类追踪任务可为不同的设计,不应受本发明实施方案的限制。

[0019] 替代指标如呼吸率、动脉氧合作用、经皮二氧化碳的分压、EEG 衍生参数对于临床医师是公知的且可通过本领域已知的标准手段获取。对应于疲劳、恶心、困倦、眩晕和瘙痒等临床参数的替代指标可例如借助如 0 至 100 的纸版测验视觉类比量表(paper-administered visual analog scales)获取。

[0020] 本发明的一个另外的实施方案涉及本文上述的方法,其中所述阿片样血药浓度根据式 I 确定:

[0021]
$$(I)C = \text{效果} \cdot EC_{50} / (E_{\max} - \text{效果}),$$

[0022] 其中

[0023] C 为所述阿片样物质的预测血药浓度,

[0024] 效果为所述替代指标相对于基线的相对变化

[0025] EC_{50} 为所述阿片样物质的一半的最大效果(half maximum effect)的浓度

[0026] $E_{\max}$ 为最大效果。

[0027] 在甚至更优选的实施方案中,替代指标光反射幅度(瞳孔对光的反应)用于上式 I 中,在本文所述发明的背景下发现提供优良的瑞芬太尼血药浓度预测。这是特别有用的,因

为如上所述,瑞芬太尼的血药浓度迄今为止必须通过动脉取样来确定(由于各种风险而仍然是不利的)。在瑞芬太尼的情况中,在上式 I 中所述效果以相对于基线的百分变化提供,和/或针对瑞芬太尼的所述 EC_{50} 为 0.6ng/ml,和/或所述 E_{max} 为 -100%。

[0028] 此外,还发现超过一种替代指标的线性组合允许甚至更好的阿片样物质血药浓度预测。因此,更优选在本文公开的方法中,超过一种、优选两种或三种替代指标以给定阿片样物质的线性等式彼此组合,这允许预测所述阿片样物质在受试者中的血药浓度。

[0029] 优选在超过一种、优选两种或三种、或更多种替代指标的线性组合的实施方案中,阿片样物质血药浓度由式 (II) 确定:

[0030] (II): $C_{\text{预测}} = k \cdot \text{效果}_{\text{瞳孔直径}} - m \cdot \text{效果}_{\text{光反射幅度}} - n \cdot \text{效果}_{\text{追踪性能}} + w$,

[0031] 其中 k 、 m 、 n 和 w 为取决于比例 (scaling) 的 $-\infty$ 至 $+\infty$ 范围内的系数。

[0032] 上述系数可取决于需要预测血药浓度监测的阿片样物质而变化。对于瑞芬太尼, k 为 0.10316, m 为 0.095613, n 为 0.060719 和 w 为 0.038027。当然,上述等式可包括其它替代指标的效果以增加精确度,或者一种或多种替代指标用不同替代指标取代。还如上所述,线性组合可仅包括两种替代指标的线性组合、或者另一方面超过三种替代指标的线性组合。

[0033] 优选上述方法用于预测接受阿片样物质治疗的受试者的镇痛。因此优选所述镇痛根据式 (III) 由超过一种、优选两种或三种替代指标的线性组合预测:

[0034] (III): $\text{镇痛}_{\text{预测}} = q \cdot \text{效果}_{\text{瞳孔直径}} - s \cdot \text{效果}_{\text{光反射幅度}} + t \cdot \text{效果}_{\text{追踪性能}} + v$,

[0035] 其中

[0036] 效果为所述替代指标相对于基线的相对变化(相对于基线的百分比),和 q 、 s 、 t 、 v 为取决于比例的 $-\infty$ 至 $+\infty$ 范围内的系数。

[0037] 上述系数可取决于需要预测镇痛监测的阿片样物质而变化。对于瑞芬太尼, q 为 4.7547, s 为 2.4799, t 为 0.45914 和 v 为 47.7756。当然,上式可包括其它替代指标的效果以增加精确度,或者一种或多种替代指标用不同替代指标取代。还如上所述,线性组合可仅包括两种替代指标的线性组合、或者另一方面超过三种替代指标的线性组合。

[0038] 本发明的发现表明由适当的药效动力学替代品预测阿片样物质的镇痛比由阿片样物质血药浓度预测优异。甚至在作用部位的明显稳态条件下,血液和 CNS 之间的转移也受制于个体间差异。另外,所得阿片样物质的效果取决于局部浓度,也取决于局部阿片样物质受体浓度和已知在疼痛相关的脑区之间变化的信号传导效率。与仅将效果与浓度相关联来捕捉差异相比,可由根据本发明方法的药效动力学替代参数更好地捕捉这些差异。

[0039] 阿片样物质为现存最古老的药物之一,且仍旧是疼痛管理的支柱。术语“阿片样物质”应指下列物质。鸦片为最初的阿片样物质,源自罂粟植物。“阿片剂”是鸦片的天然衍生物,并包括吗啡、美沙酮 (methadone) 和海洛因。“阿片样物质”为较广泛的一类药物,包括鸦片、阿片剂和与鸦片具有相同药理作用的合成药物。常用的且本文优选的合成阿片样物质包括哌替啶 (meperidine)、芬太尼 (fentanyl)、阿芬太尼 (alfentanil)、舒芬太尼 (sufentanil) 和瑞芬太尼。特别优选瑞芬太尼。

[0040] 在本发明的另一方面,提供一种用于治疗、监测或控制接受阿片样物质治疗的患者的镇痛的方法,所述方法包括根据本文上述发明的预测方法来预测镇痛的步骤,并基于预测的镇痛计算所述阿片样物质的改进剂量。所述改进剂量应提供更好的镇痛,这意味镇

痛应满足实际患者的个人需求,例如在疼痛抑制不足的情况下提供较高水平的镇痛,或在所述患者中不必要的强的或甚至危险的阿片样物质效果的情况下例如为了避免患者的呼吸抑制而提供较低水平的镇痛。

[0041] 在该方面,优选在将阿片样物质向患者给药的同时不断观察并更新替代指标。以该方式可控制并监测镇痛水平,以便将药物水平调整至患者的个人需求,或者避免危险的过度治疗并确保及时开始抗衡治疗。通过该方式,临床医师将可改进迄今为止由于医生的谨慎而承受治疗不足的疼痛治疗。

[0042] 此外,本发明的问题通过用于在本文所述所有实施方案中施行本发明方法的设备或系统来解决。因此,在本发明的某些实施方案中,优选用于预测镇痛或阿片样物质血药浓度的设备或系统。该设备可包括

[0043] a. 用于获取受试者的所述至少一种替代指标的手段,和 / 或用于接收作为输入的所述至少一种替代指标的手段,

[0044] b. 用于存储所述至少一种替代指标的记录值的手段,

[0045] c. 用于计算或监测所述预测的镇痛或阿片样物质血药浓度的手段,和

[0046] d. 任选地,用于显示 / 输出所计算的镇痛或阿片样物质血药浓度的手段。

[0047] 优选根据本发明的设备或系统包括 a. 用于获取受试者的至少两种或三种、或更多的替代指标的手段,和 / 或用于接收作为输入的至少两种或三种、或更多的替代指标的手段。

[0048] 该设备或系统包括作为用于计算或监测通用计算机的手段,所述通用计算机包括优选键盘和 / 或鼠标和 / 或追踪球和 / 或操纵杆的输入手段、优选视频显示屏的显示 / 输出手段、优选硬盘驱动器的数据存储手段、和处理器。优选在该计算机上,计算机程序从医师或患者接收关于个体的替代指标的电流值的输入数据作为基于用于监测阿片样物质的替代指标的患者的响应百分比 (percent response)。其它输入可为电流药物剂量、以及患者所接收的初始药物剂量。进一步的其它输入可包括个体患者特征如性别、年龄、体重等。

[0049] 优选在本发明的设备实施方案中,所述预测的镇痛或阿片样物质血药浓度通过上述式 (I) 至 (III) 中任一项计算,或者如果使用替代指标的其它组合,相应的等式调整为所述替代指标或指标组合。

[0050] 在一个进一步的实施方案中,根据本发明的设备进一步包括用于将所述阿片样物质的剂量向受试者施用的手段。此类手段可为例如电控输注系统或注射器等。此类药物自动施用系统在本领域是公知的。

[0051] 本发明提供一种临床工具以非侵入性方式评价患者的镇痛或阿片样物质血药浓度。更多地,本发明首次记载了使用替代指标来提供比测量血药浓度更好的镇痛评估。因此,在一个其它优选实施方案中,本发明的设备的特征在于,所述阿片样物质的所述剂量的量和 / 或输注速率 (infusion rate) 基于所预测的镇痛和 / 或所预测的阿片样物质血药浓度来计算。

[0052] 该设备可进一步包括本领域已知的安全措施。优选用于向受试者施用阿片样物质的对抗措施 (countermeasure) 的手段,例如输注纳洛酮 (naloxone)。另外或可选地,该设备可包括用于获取所述受试者的呼吸抑制的手段,和 / 或用于接收作为输入的所述受试者呼吸抑制的参数的手段。如果发生呼吸抑制,安全措施可及时起始 (initiated),以便防止

受试者承受来自阿片样物质输注的任何伤害。

[0053] 此外,该设备可包括用于接收作为输入的受试者的初始和 / 或当前阿片样物质剂量的手段。

[0054] 进一步提供软件产品或计算机可读存储介质,其具有存储的计算机可执行指令,当执行时使计算机实施本发明方法。计算机软件产品或计算机可读存储介质在优选的实施方案中为在如上所述的本发明设备或系统上运行的所述计算机程序。因此优选本发明的计算机软件产品或计算机可读存储介质当存入个人计算机中时使个人计算机根据本发明通过上式 (I) 至 (III) 任一项计算预测的镇痛或阿片样血药浓度,或者如果使用替代指标的其它组合,相应的等式调整为所述替代指标或指标组合。基于所获取的或从医师或患者的输入接收的替代指标来计算。

[0055] 本发明另外通过将上述设备用于医疗用途、优选用于患者的疼痛治疗如涉及阿片样物质瑞芬太尼的疼痛治疗的用途而解决了上述问题。

附图说明

[0056] 现将参照附图和顺序在下述实施例中进一步详细描述本发明,然而本发明并不限于此。出于本发明的目的,将本文引用的所有文献以其全部内容引入以作参考。图中:

[0057] 图 1:瑞芬太尼血药浓度 ($n = 14$) 与瞳孔衍生参数 (左:光反射幅度,右:瞳孔直径) 的相关性。上面的图示出血药浓度与瞳孔测量之间的反曲 (sigmoidal) 关系

($C = \frac{\text{效果} \cdot EC_{50}}{E_{\max} - \text{效果}}$, 虚缘线 (dashed curved lines), 对于光反射幅度, 值 $E_{\max} = -100\%$, $EC_{50} =$

0.6 ng/ml , 对于瞳孔直径, $E_{\max} = -75.1\%$, $EC_{50} = 0.6 \text{ ng/ml}$), 下面的图显示使用所绘制的反曲关系与所观察的浓度 (横坐标) 来预测的浓度 (纵坐标)。预测和观察之间一致的线以虚对角线给出; 该线上方的点示出过度预测。线性替代组合还适于预测血药浓度: $C_{\text{预测}} = 0.10316 \cdot \text{效果}_{\text{瞳孔直径}} - 0.095613 \cdot \text{效果}_{\text{光反射幅度}} - 0.060719 \cdot \text{效果}_{\text{追踪性能}} + 0.038027$ (下面从左侧数第 3 幅图), 精确度仅略微低于使用反曲关系用光反射幅度获得的预测值 ($n = 12$; 排除零浓度)。RMSE: 预测值与观察值之间的均方根误差。

[0058] 图 2: 利用下述间接或直接途径由各图顶部所给出的观察的瑞芬太尼血药浓度和不同的替代参数对镇痛效果的预测 ($n = 11$; 排除异常值)。左图: 由测量的瑞芬太尼血药浓度对镇痛的预测在 RMSE 为 23% 下是可能的 ($\text{镇痛}_{\text{obs}} = 10.34 \cdot C_{\text{瑞芬太尼}} + 20.53$)。当使用光反射幅度影响直接预测镇痛效果 ($\text{镇痛}_{\text{Pred}} = 1.841 \cdot \text{效果}_{\text{光反射}} + 86.9372$) 时, 预测改进的水平与所观察的瑞芬太尼血药浓度得到的水平相差无几 (从左侧数第三幅图)。仅当使用替代参数的线性组合 (例如, $\text{镇痛}_{\text{预测}} = 4.7547 \cdot \text{效果}_{\text{瞳孔直径}} - 2.4799 \cdot \text{效果}_{\text{光反射幅度}} + 0.45914 \cdot \text{效果}_{\text{追踪性能}} + 47.7756$ ($\text{镇痛}_{\text{Pred}} = 4.7547 \cdot \text{效果}_{\text{瞳孔直径}} - 2.4799 \cdot \text{效果}_{\text{光反射幅度}} + 0.45914 \cdot \text{效果}_{\text{追踪性能}} + 47.7756$)) 时, 精度变得可接受 (RMSE = 12.9%), 且比由所观察的瑞芬太尼血药浓度得到的精度优异。线性替代品组合还适于预测血药浓度 (比较图 1)。预测和观察之间相一致的线以虚对角线给出; 这些线上方的点示出过度预测。

具体实施方式

[0059] 实施例

[0060] 材料方法

[0061] 受试者

[0062] 16 名志愿者（年龄 19-36 岁，都在他们的正常体重 $\pm 10\%$ 内，8 名男性）参与了该双盲、随机、单次研究。受试者通过检查病史、目前的生理状况和常规临床实验室检验来确定为健康并分别在实验前 30 天、24 小时和 6 小时戒绝处方 / 非处方用药、酒精和食物。以该顺序评估效果测量和临床效果：视敏度（持续：5min）、临床指标（1min）、瞳孔大小和对光刺激的反应（5min）、镇痛效果和伴随的追踪性能评估（20min）。本研究的、对现有分析非冗余的补充数据已公开于（Lötsch 等人，2001）和（Oertel 等人，2012b）中的另一种情况。

[0063] 用药

[0064] 瑞芬太尼（Ultiva®，经由 Glaxo Wellcome GmbH&Co., Hamburg, Germany 提供）为超快速作用阿片样物质，由于其酯结构而在血液中被非特异性组织和血浆酯酶迅速降解（Egan, 1995），使静脉血药浓度不相关（Hermann 等人，1999）并使得必须动脉血取样（Oertel 等人，2012b）。由于其亲油性，瑞芬太尼在血液和中枢神经作用部位之间快速转移，伴有 1-2min 的一级平衡半衰期（a first-order equilibration half-life）（Egan 等人，1996）。为了避免该延迟，使用稳态浓度（steady-state concentration）。利用公开的群体药代动力学参数（Minto 等人，1997a, Minto 等人，1997b）使用 STANPUMP（（Shafer 等人，1990），免费获自 Steven L. Shafer, MD, 于 2012 年 10 月 13 日登陆 <http://www.opentci.org/lib/exe/fetch.php?media=code:stanpump.zip>）借助计算机化输注来静脉给药瑞芬太尼。研究作用部位的不同靶浓度（如先前所使用的 0、1.2、2.4、3.6、4.8 和 6ng/ml（Lötsch 和 Angst, 2003），以及针对较低浓度范围下更好的分辨率而另外研究 1.8 和 3ng/ml）。允许一小时平衡时间来确保稳态，也允许受试者适应阿片样物质的作用及实验条件并大大超过所建议的稳态条件的刺激，然而这是基于总体平均值而不包括个体间的可变性。因此，可将血药浓度当作作用部位浓度的替代。为了减少阿片样物质的暴露，一名男士和女士分配一个靶浓度；改编自“单次剂量渐升（single ascending dose）研究”的简化设计，其中如通常在药物安全性研究中所采用的，仅几名受试者接受特定的药物剂量，同时将另一剂量给药至新的一组受试者，从而限制暴露于剂量的受试者的数量并最小化多种剂量试验时的作用（Bouman-Thio 等人，2008, Jiang 等人，2009, Lin 等人，2010, Padhi 等人，2011）。

[0065] 测量

[0066] 瑞芬太尼血药浓度

[0067] 在相对于输注开始的 0、0.33、0.5、0.75、1、1.25、1.5、2、2.5 和 3h 时将血液（各 4ml）取样至锂-肝素管（详细浓度记于他处（Oertel 等人，2012b））。如先前所记载的（Oertel 等人，2012b），将管温和振荡以混合血液和抗凝剂。立即将精确 1ml 的两等份吸取至用于强制性精确 pH 控制的精确含有 20 μ l 柠檬酸（50% w/w）的塑料储存管内，从而防止瑞芬太尼水解（Selinger 等人，1994）。管在冰上操作，随后将管储存在 -80°C 。瑞芬太尼浓度使用经验证的 LC-MS/MS 法（Jasco LC-unit, Groß-Umstadt, Germany, Sciex API 3000 串联质谱仪, Langen, Germany）测定。用于定量和定性的质量相变（Mass transitions）分别为 m/z 377 $\rightarrow$ 113.1（碰撞能量 41eV）和 m/z 377 $\rightarrow$ 81.0（碰撞能量 59eV）。在 0.01-10ng/ml 的浓度下分析标准品（内标阿芬太尼）。随机分析质控样品。试验的日间精度为 8%，精

确度在标称值的 10% 内。

[0068] 候选替代品效果测定

[0069] 使用瞳孔图 (CIP, Amtech GmbH, Weinheim, Germany) 试验瞳孔大小和对光刺激的反应。以 250Hz 的频率取样 2s, 用 CCD- 线扫描相机实施瞳孔对 9766 坎德拉 /m² 的光刺激 (波长 585nm, 刺激时长 0.2s) 的反应。每个测量重复五次, 进行基线时的总计三个测量和阿片样物质输注期间的三个测量, 之后对数据取平均值。将无窗实验室中的光保持在 13.6Lux 并在测量前降至 0.3Lux, 3min。

[0070] 但疼痛试验 (参见下文) 期间限于疼痛刺激之间的时期, 受试者执行计算机界面中的追踪任务 (思路 / 程序: Koba1, Müller 和 Hummel (Hummel 和 Koba1, 2001))。他们必须在距离受试者眼睛大约 2m 的位置在视线水平使用操纵杆将小红方块保持在屏幕上随机移动的较大的绿方块内侧。追踪性能通过测量受试者多长时间与独立移动的方块失联来确定 (0 至 100% 成功的性能追踪 (Hummel 等人, 1994))。

[0071] 临床目标的效果

[0072] 使用采用由施加至右鼻粘膜的二氧化碳气体 (CO₂) 短脉冲 (200ms, 75% v/v, n = 15) 组成的伤害性刺激的试验疼痛模型 (Koba1, 1985) 以 30s 的刺激间距评估镇痛效果。CO₂ 刺激经薄特氟龙管 (0.5mm 外径) 施加, 以控制的温度 (36.5°C) 和湿度 (80% 相对湿度) 注入不断流动的隔间气流 (compartment air) (8l/min)。在各刺激后, 受试者经计算机显示器上显示的视觉类比量表评定其强度, 从零 (“无疼痛”) 至 100 (“剧痛”) 变化。对于统计学评价, 将个体受试者的评估平均化。借助纸版测验视觉类比量表 (100mm 长度, 从零 “无此症状” 至 100 “以最大强度体验症状” 变化) 评定受试者的选择的临床指标如疲劳、困倦和恶心作为典型急性阿片样物质作用。

[0073] 通过在距离参与者 6m 的位置展示以 10 行字母大小渐减的标准图表以供阅读来评价视敏度。观察图表上 700Lux 的照明和邻近图表的 450 的照明 (Buch 等人, 2001)。由正确阅读最小字母的行数计算视敏度。

[0074] 数据分析

[0075] 瑞芬太尼输注期间获取的数据转换成相对于基线的百分变化。通过计算斯皮尔曼相关系数 (Spearman, 1987) 进行随后的相关性探究。该测量类似于等级数据的排序, 由此考虑某些测试关系可能是非线性的。对于后一种理由, 将反曲药效动力学模型 (Holford 和

Sheiner, 1982),
$$\text{效果} = \frac{E_{\max} C^{\gamma}}{EC_{50}^{\gamma} + C^{\gamma}}$$
 随后与数据拟合, 其中表示最大效果和一半的最大效果

的浓度的 $E_{\max}$ 和 EC_{50} 分别作为药物效价的测定。形状因子 γ 在 1 的值下确定, 这是由于如总是包括 1 的值的 γ 的 95% 置信区间和比较较简单的 (即, $\gamma = 1$) 与较复杂的 (即, 不同于 1 的值的 γ) 模型的 F 检验的非显著性结果所示, 数据不允许评价不同于 1 的形状因子。由于可用每位受试者一次测量, 因此这是一种汇总分析 (pooled analysis), 不提供个体内和个体间可变性的单独评价。然而, 证明反曲药效动力学模型 (Holford 和 Sheiner, 1982) 的用途的数据大致呈 log- 正态分布。

[0076] 随后, 使用重新设置 C 的药效动力学模型评价由候选替代参数对血药浓度的预测, 即,
$$C = \frac{\text{效果} \cdot EC_{50}}{E_{\max} - \text{效果}}$$
 (倒转反曲 (inverse sigmoidal) 药效动力学模型)。可选地, 使用

Matlab 的 (MathWorks, Natic, MA, USA) 稳健线性回归估计 (robust linear regression estimation) (DuMouchel 和 O'Brien, 1989) 探究线性预测。基于预测值 P 和观察值 O 之间的均方根误差, 按照 $RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (O - P)^2}$ 计算, 以与预测的数据和代表性标准误差相同的单位度量, 来比较判断预测性能。RMSE 为来自预测模型的平方偏差 (squared deviations) 的平方根。其表示拟合优度 (goodness-of-fit) 的绝对度量 (absolute measure), 而 R-平方度量为拟合的相对度量 (Hosmer, 1991)。较低值的 RMSE 表示较好的拟合。由于 RMSE 为和, 其对异常值敏感。因此, RMSE 应总是与可视化数据相比较 (例如, RMSE 最低 (12.9) 的图 2 确实表明该特定的预测模型是最佳的)。

[0077] 还分析了通过替代参数直接预测临床效果。借助分级聚类 (hierarchical clustering) 鉴别数据的子集。由于替代效果通过倒转反曲药效动力学模型与浓度相关, 而浓度通过反曲模型与效果相关, 因此替代品和临床效果可视为线性相关并借助 (多重) 线性回归来分析。

[0078] 实施例 I: 替代品对瑞芬太尼血药浓度的预测

[0079] 数据来源于 14 名受试者, 其中三个退出者 (在 1.8、2.4 和 6ng/ml 的目标浓度下), 只有一个替换 (1.8ng/ml)。两名受试者在试验早期退出, 一个是因为瑞芬太尼输注后不久开始焦虑, 另一个是由于过度呕吐和恶心。第三名退出者是由于心动过缓而医疗决策停止瑞芬太尼输注。

[0080] 表 1: 阿片样物质效果测量的非参数斯皮尔曼等级相关矩阵 ($n = 14$; 效果测量与充当该非参数相关分析的基础的基线的百分变化)。相关系数 ρ 以各自的 p 值给出。

[0081]

变化	血药浓度	疼痛	瞳孔直径	对光反射	视敏度	疲劳	困倦	恶心
疼痛	-.565* p=0.035							
瞳孔直径	-.629 p=0.016	.644 p=0.013						
对光反射	-.862 p<0.001	.521 p=0.056	.776 p=0.001					
视敏度	-.454 p=0.103	.334 p=0.244	.745 p=0.002	.712 p=0.004				
疲劳	.405 p=0.151	-.486 p=0.078	-.609 p=0.021	-.640 p=0.014	-.718 p=0.004			
困倦	.533 p=0.050	-.245 p=0.398	-.594 p=0.025	-.514 p=0.060	-.639 p=0.014	.545 p=0.044		
恶心	.558 p=0.038	-.287 p=0.319	-.667 p=0.009	-.632 p=0.015	-.766 p=0.001	.316 p=0.271	.562 p=0.037	
追踪	-.801 p=0.001	.692 p=0.009	.692 p=0.009	.742 p=0.004	.589 p=0.009	-.598 p=0.008	-.696 p=0.008	-.650 p=0.016

[0082] *: 从该表中显著的非参数等级相关不意味着疼痛可使用动脉瑞芬太尼浓度与疼痛变化之间的线性关系由血浆浓度预测。的确, 该镇痛 $_{obs} = 10.34 \cdot C_{瑞芬太尼} + 20.53$ 的关系在 RMSE 为 28.4% 下预测疼痛, 这比使用反曲药效动力学模型 (RMSE 23%, 还参见图 2) 差。

[0083] 瑞芬太尼的中值 $_{1.3h}$ 动脉血药浓度在 1.1 和 6.6ng/ml 之间变化 (加两个零浓度)。临床参数疲劳 (0-66mm VAS)、恶心 (0-12mm VAS) 和困倦 (0-5mm VAS) 的记录主观评定在瑞芬太尼给药之后分别升高至 28-100、0-23、和 0-100mm VAS, 伴有较高的与高阿片样物质浓

度相关的症状（详情未示出）。相关矩阵（表 1）进一步显示瑞芬太尼对光反射幅度的效果与其浓度最高（负）相关，接着是其对追踪性能和对瞳孔直径的效果。

[0084] 考虑到缩瞳阿片样物质因其常规药代动力学而起非侵入性替代品的提议 (Kharasch et al., 2003), 分析的第一部分比较地指出由候选替代参数对瑞芬太尼血药浓度的预测。利用与浓度反曲形相关的光反射幅度（图 1）获得瑞芬太尼血药浓度 ($RMSE = 1.1 \text{ ng/ml}$) 的最佳预测 ($EC_{50} = 0.6 \text{ ng/ml}$, $E_{\max} = -100\%$; 这些参数已使用经典反曲药代动力学模型通过汇总数据的标准拟合获得。关于拟合优度的详情 : EC_{50} 的估计标准误差 $= 0.1$, $E_{\max}$ 不显著区别于值 -100% 并因此已经确定, 且拟合优度 : $R^2 = 0.984$)。瞳孔直径 (Kharasch 等人, 2003) 和追踪性能产生相对差的预测 (各 $RMSE = 2.6 \text{ ng/ml}$ 和 3.2 ng/ml)。

[0085] 实施例 II : 替代品对镇痛的预测

[0086] 在分析的第二部分, 分析了利用替代品预测更临床相关的瑞芬太尼效果, 特别是镇痛。零浓度的 2 名受试者和痛觉过敏的受试者 (在 2.1 ng/ml 、目标 1.8 ng/ml 的稳态血药浓度下疼痛评分从 25 至 30.7 mm VAS 增加 23%) 形成单独的集群并将他们排除。基于所观察的瑞芬太尼血药浓度预测镇痛效果 ($E_{\max} = -100\%$ 和 $EC_{50} = 2.4 \text{ ng/ml}$; 再次, 这些值已使用标准反曲模型获得 : EC_{50} 的估计标准误差为 4, $E_{\max}$ 不显著区别于值 -100% 并由此确定, 且 R^2 为 0.274) 提供了 23% 的 $RMSE$ 。 $E_{\max}$ 模型中基于瞳孔对光反射幅度将观察浓度替换为预测浓度, 结果 $RMSE$ 为 50% (图 2)。与之相反, 光反射幅度提供了 $RMSE = 24.4\%$ 的镇痛预测, 瞳孔大小的为 17.8% 。

[0087] 然而, 当使用所有三种替代参数的线性组合时实质上改进了镇痛预测 (图 2), 如 $\text{效果}_{\text{镇痛}} = 4.7547 \cdot \text{效果}_{\text{瞳孔直径}} - 2.4799 \cdot \text{效果}_{\text{光反射幅度}} + 0.45914 \cdot \text{效果}_{\text{追踪性能}} + 47.7756$ 。

[0088] 该模型给出 12.9% 的良好 $RMSE$ (图 2)。发现类似的替代参数线性组合 (具体等式未示出) 预测了阿片样物质以可接受的精度对疲劳和视敏度预测 ($RMSE$ 分别为 23.1 和 17.3%) , 同时恶心和困倦的多线性预测仍不可接受 ($RMSE$ 32.6 和 26.5%)。结果与其它异常值排除 (outlier exclusion) 的排列实质上没有变化。包含痛觉过敏情况使由三种替代参数线性组合预测镇痛的 $RMSE$ 增加至 31.6% , 这是不恰当的。最后, 组合的替代品还适用于预测血药浓度 ($RMSE = 1.3 \text{ ng/ml}$; 具体等式参见图 1)。

[0089] 为了获得适合的镇痛预测, 需要更复杂的方案。从本发明可得出结论, 组合替代品可比单一替代品提供更好的替代, 而不危害血药浓度预测。在本发明的设定中, 通过将与瑞芬太尼血药浓度高度相关的瞳孔衍生的参数 (pupil derived parameters) 与覆盖瑞芬太尼镇痛效价的参数组合似乎得到了改进 (据报道目前由追踪性能提供的在 2 和 6 ng/ml 之间变化 (Kern and Stanski, 2008))。的确, 将反曲药效动力学模型应用于对追踪性能的效果, 结果得到值 EC_{50} 为 5 ng/ml (估计标准误差 $= 1$, $R^2 = 0.667$)。然而, 该参数可在其它设定中替换, 条件是新选择的替代参数满足上述标准且以与镇痛的效价相比类似的或更低的效价产生。

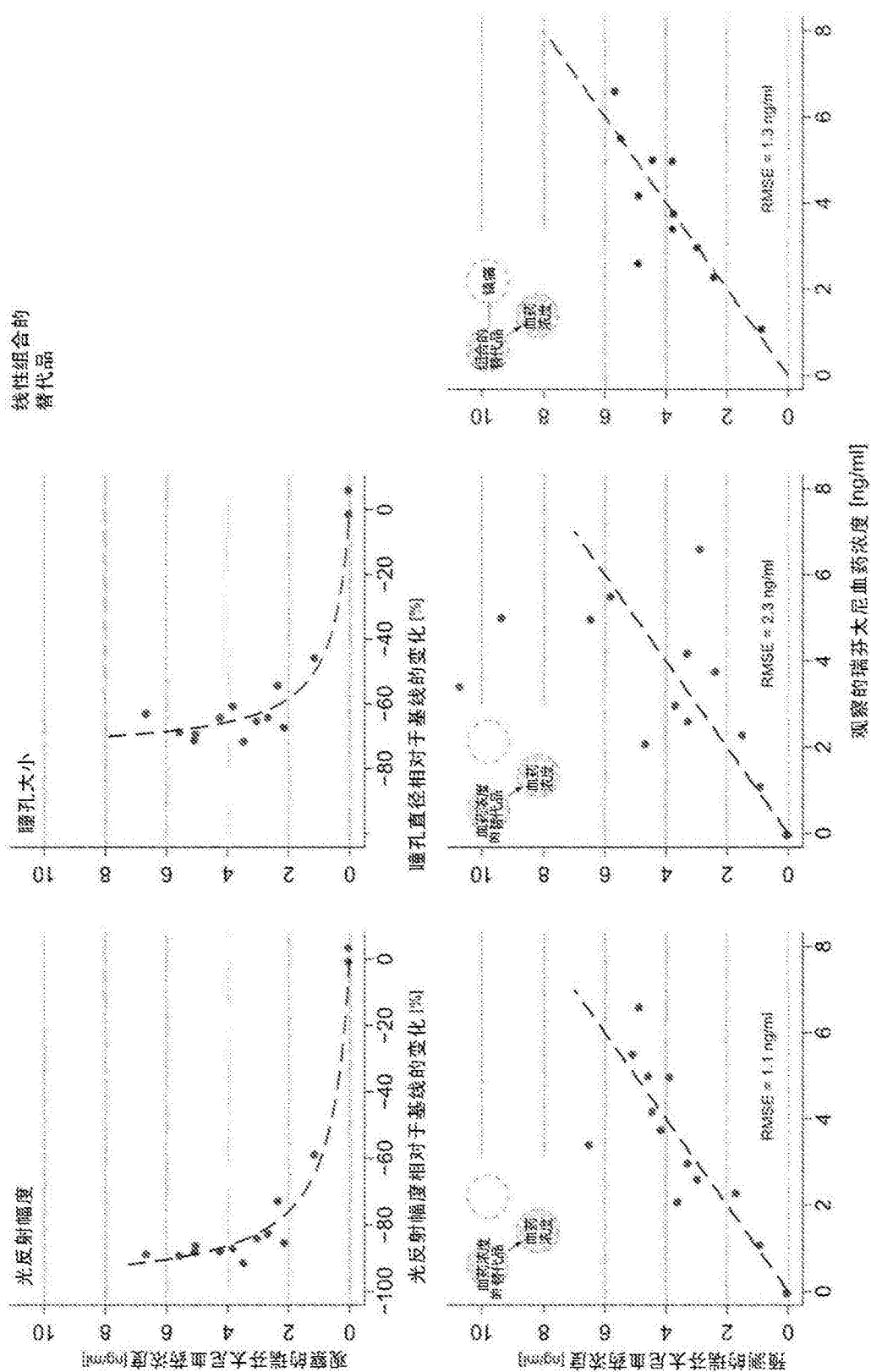


图 1

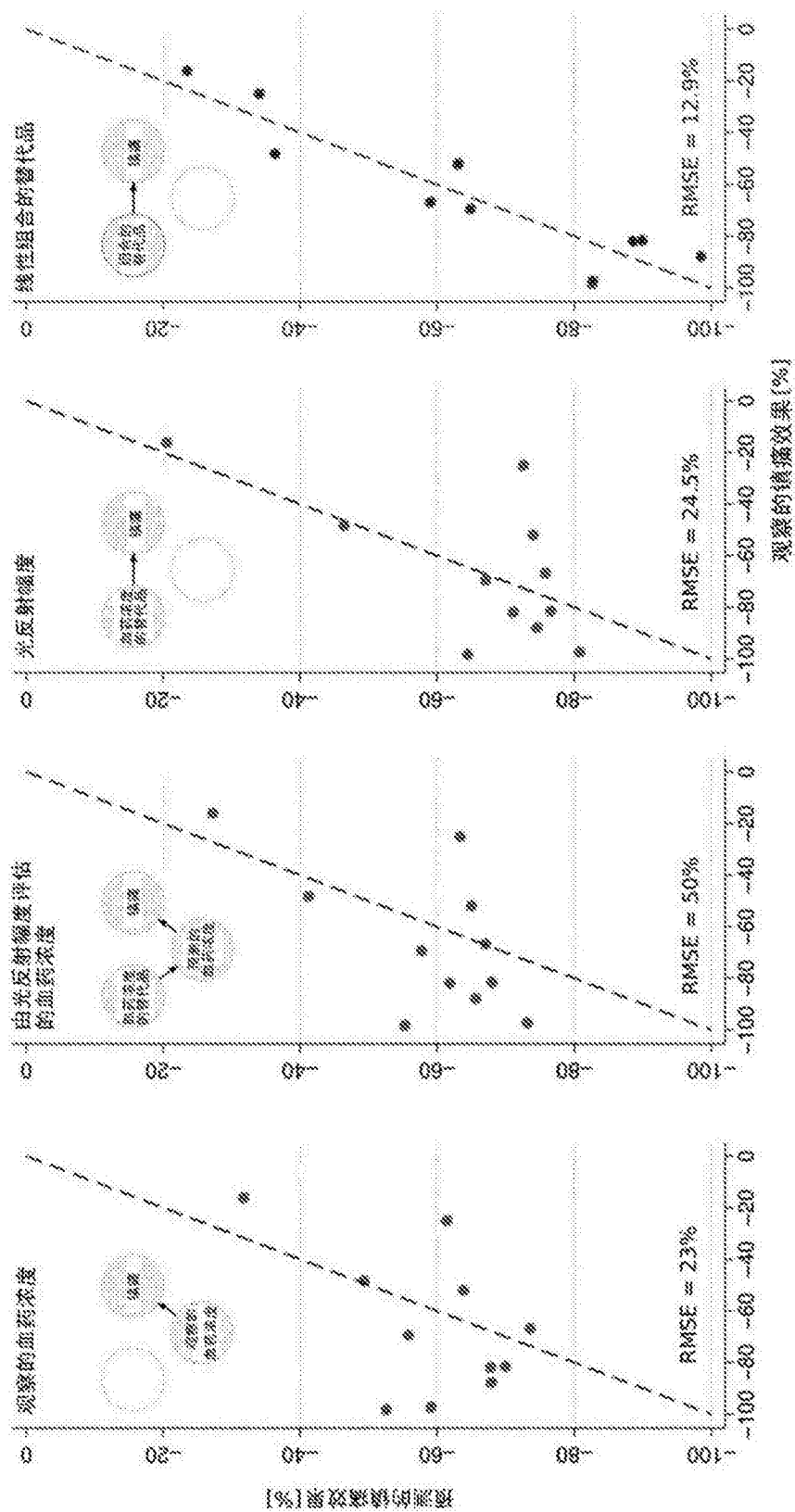


图 2

专利名称(译)	阿片样物质-镇痛和阿片样物质-血药浓度预测用非侵入性方法		
公开(公告)号	CN105142517A	公开(公告)日	2015-12-09
申请号	CN201480023952.3	申请日	2014-04-29
[标]申请(专利权)人(译)	弗劳恩霍夫应用研究促进协会		
申请(专利权)人(译)	弗劳恩霍夫应用研究促进协会		
当前申请(专利权)人(译)	弗劳恩霍夫应用研究促进协会		
[标]发明人	J勒奇 A尤里齐 B厄特尔 G盖斯林格		
发明人	J·勒奇 A·尤里齐 B·厄特尔 G·盖斯林格		
IPC分类号	A61B5/11 A61B5/00		
CPC分类号	A61B5/1106 A61B3/112 A61B5/1104 A61B5/4821 A61B5/4839 A61B5/4848 A61B5/0476 A61B5/0816 A61B5/14542 A61B5/162 A61B5/7225 A61B5/7275 A61B5/7278		
代理人(译)	刘新宇		
优先权	2013165814 2013-04-29 EP 61/816885 2013-04-29 US		
其他公开文献	CN105142517B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及用于预测或监测患者接受疼痛治疗时、例如姑息治疗期间阿片类药物的镇痛和血药浓度的非侵入性方法和设备。本发明的方法包括测量患者的一种以上的、优选两种以上的替代指标。根据本发明，替代指标与接受阿片样物质的受试者的镇痛水平相关，因而提供非侵入性方法来预测和监测治疗期间的镇痛。更多地，识别与受试者中的阿片样物质血药浓度相关的替代指标。因此，本发明提供有价值的临床工具来评价和控制利用阿片样物质的疼痛治疗。公开了所述预测方法、适用于施行本发明方法的设备以及用于医学治疗如疼痛疗法的设备。

