

## 万古霉素个体化给药决策支持系统的研制

高玉成<sup>1</sup>, 焦正<sup>1\*</sup>, 黄虹<sup>2</sup>, 谢晨<sup>3</sup>, 高建军<sup>3</sup>, 张亮<sup>1</sup>, 方洁<sup>4</sup>,  
林玮玮<sup>5</sup>, 刘艺茜<sup>1,6</sup>, 官晔<sup>7</sup>

(复旦大学附属华山医院 1. 药剂科, 2. 信息科, 上海 200040; 3. 微软(中国)有限公司, 上海 200030; 4. 上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科, 上海 200025; 5. 福建医科大学附属第一医院药学部, 福建 福州 350005; 6. 中国药科大学基础医学与临床药学学院, 江苏 南京 211198; 7. 复旦大学附属华山医院危重病科, 上海 200040)

**摘要:** 万古霉素是目前治疗耐甲氧西林的金葡萄球菌感染的一线用药。因其药理学存在较大的个体差异, 给药方案需要个体化。本研究通过系统检索, 收集中国人群的万古霉素群体药理学特征参数, 结合 R 语言 rjags 包的极大后验贝叶斯算法, 研制了万古霉素的个体化给药决策辅助系统“SmartDose”。该系统可针对普通成人以及新生儿、老年人、神经外科患者等特殊人群, 制定个体化的万古霉素给药方案。系统功能包括制定初始方案、根据治疗药物监测结果调整方案, 以及自定义用药方案等。系统算法可靠, 与金标准 NONMEM 软件相比无显著差异。同时, SmartDose 为基于 Web 的应用系统, 适用面广, 为万古霉素的个体化用药提供了有力的工具。

**关键词:** 万古霉素; 个体化给药; 决策辅助; 群体药理学; 极大后验贝叶斯

中图分类号: R969

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870(2018)01-0104-07

## Development of decision system for individualization of vancomycin dosage

GAO Yu-cheng<sup>1</sup>, JIAO Zheng<sup>1\*</sup>, HUANG Hong<sup>2</sup>, XIE Chen<sup>3</sup>, GAO Jian-jun<sup>3</sup>, ZHANG Liang<sup>1</sup>,  
FANG Jie<sup>4</sup>, LIN Wei-wei<sup>5</sup>, LIU Yi-xi<sup>1,6</sup>, GONG Ye<sup>7</sup>

(1. Department of Pharmacy, 2. Department of Medical Information, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China; 3. Microsoft Corporation, Shanghai 200030, China; 4. Department of Pharmacy, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 5. Department of Pharmacy, First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China; 6. School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 7. Department of Critical Care Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

**Abstract:** Vancomycin has been widely prescribed as the first-line antibiotic in the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and other serious Gram-positive infections. Due to its large pharmacokinetic (PK) variability and narrow therapeutic range, it requires optimization of dosage to achieve target exposure. In this study, SmartDose, a decision support system for individualization of vancomycin dosage is developed using the maximum a posterior Bayesian estimation (MAPB) by the open-source language R combined with the population PK characteristics of vancomycin in Chinese patients. It provides initial design and adjustment of dose regimens based on the therapeutic drug monitoring (TDM) results, as well as a user-defined module to facilitate optimal vancomycin therapy. SmartDose has a high computational reliability, which is validated by NONMEM, the golden standard PK software. Meanwhile, SmartDose is established as a web-based application

收稿日期: 2017-07-11; 修回日期: 2017-10-01.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81573505); 上海卫生计生系统重要薄弱学科建设计划资助项目 (2016ZB0301-01, 2016ZB0202-01).

\*通讯作者 Tel: 86-21-52888712, E-mail: zjjiao@fudan.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2017-0673

and its operational flexibility makes it an efficient tool for vancomycin dose optimization in routine clinical settings.

**Key words:** vancomycin; dose individualization; decision support system; population pharmacokinetic; maximum a posteriori Bayesian estimation

万古霉素 (vancomycin) 是目前治疗耐甲氧西林金葡菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 等革兰阳性菌严重感染的一线用药。根据国内外的诊疗指南<sup>[1, 2]</sup>, 对于一般感染的患者, 万古霉素的谷浓度需维持在  $10 \sim 15 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ; 而严重感染患者则需维持在  $15 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。万古霉素治疗窗窄, 药动学存在较大的个体差异, 且常用于危重症患者。指南推荐对其进行治疗药物监测 (therapeutic drug monitoring, TDM) 和个体化给药。目前, 应用群体药动学 (population pharmacokinetic, PPK) 结合贝叶斯估算的最大后验贝叶斯法 (maximum a posteriori Bayesian estimation, MAPB) 是大多数治疗领域公认的最佳剂量计算方法<sup>[3-8]</sup>。已有研究表明, 与传统方法相比, 基于群体药动学的给药方案能显著提高浓度达标率 (危险比 = 1.77, 95% 置信区间: 1.50 ~ 2.10,  $P < 0.05$ )<sup>[9]</sup>。

目前, 已有一些软件可进行万古霉素个体化给药方案的设计, 如免费的 JPKD (<http://pkpd.kmu.edu.tw/jpkd/>)、BestDose<sup>[10]</sup>, 商业软件 MwPharm<sup>[11]</sup>等。但在适应性、功能性、易用性等方面存在一些局限性: 例如采用的 PPK 参数来源于欧美人或仅局限于中国成年人, 直接应用于中国所有不同人群的个体化给药方案制定可能存在一定风险<sup>[9, 12, 13]</sup>; 又如仅能对多次给药达稳态的血药浓度进行分析, 难以处理复杂场景<sup>[14]</sup>; 再如, 部分系统需预装运行库等, 受到操作系统的限制<sup>[5, 14, 15]</sup>。本研究旨在克服上述缺点, 应用 MAPB 法, 开发适合国人的万古霉素的个体化给药决策辅助系统, 推动该药的临床合理应用。

## 材料与方法

**开发平台与软件** Windows 10 (64 位中文企业版, Microsoft Corp., CA, USA); R (Version 3.3.3, <https://www.r-project.org/>); JAGS (Version 4.2.0, <http://mcmc-jags.sourceforge.net/>); rjags (Version 4.4, <https://cran.r-project.org/web/packages/rjags/>); Visual Studio (Version 2015, Microsoft Corp., CA, USA); SQL Server (Version 2016, Microsoft Corp., CA, USA); NONMEM (Version 7.3, Icon Plc, PA, USA)。

**文献检索和模型信息提取** 以“万古霉素”、“群

体药动学”为关键词, 检索中国知网、万方数据库, 以“vancomycin”、“population pharmacokinetic”、“Chinese”为关键词检索 PubMed 和 Web of Science 数据库, 检索时间为建库起至 2017 年 7 月 31 日。纳入标准: ① 以中国人群为研究对象的万古霉素 PPK 研究; ② 研究对象的年龄和性别不限; ③ 研究对象的适应证不限。排除标准: ① 若有建模人群重复的研究报道, 剔除建模人群样本量较小者; ② 案例报道; ③ 未采用非线性混合效应模型法 (nonlinear mixed effects modeling, NONMEM) 的研究。

**药动学算法** 万古霉素通过静脉滴注给药, 符合一级消除的一房室模型<sup>[16-19]</sup>。根据药动学原理<sup>[20]</sup>, 可计算每次给药后的血药浓度, 如下式:

$$C_1 = \begin{cases} C_0 \times e^{-\frac{CL_1 \times t}{V_1}} + \frac{D_1}{T_1 \times CL_1} \times \left(1 - e^{-\frac{CL_1 \times t}{V_1}}\right), & t \leq T_1 \\ \left[ C_0 \times e^{-\frac{CL_1 \times T_1}{V_1}} + \frac{D_1}{T_1 \times CL_1} \times \left(1 - e^{-\frac{CL_1 \times T_1}{V_1}}\right) \right] \times e^{-\frac{CL_1 \times (t - T_1)}{V_1}}, & t > T_1 \end{cases} \quad (1)$$

$$C_2 = \begin{cases} C_1 \times e^{-\frac{CL_2 \times t}{V_2}} + \frac{D_2}{T_2 \times CL_2} \times \left(1 - e^{-\frac{CL_2 \times t}{V_2}}\right), & t \leq T_2 \\ \left[ C_1 \times e^{-\frac{CL_2 \times T_2}{V_2}} + \frac{D_2}{T_2 \times CL_2} \times \left(1 - e^{-\frac{CL_2 \times T_2}{V_2}}\right) \right] \times e^{-\frac{CL_2 \times (t - T_2)}{V_2}}, & t > T_2 \end{cases} \quad (2)$$

$$C_n = \begin{cases} C_{n-1} \times e^{-\frac{CL_n \times t}{V_n}} + \frac{D_n}{T_n \times CL_n} \times \left(1 - e^{-\frac{CL_n \times t}{V_n}}\right), & t \leq T_n \\ \left[ C_{n-1} \times e^{-\frac{CL_n \times T_n}{V_n}} + \frac{D_n}{T_n \times CL_n} \times \left(1 - e^{-\frac{CL_n \times T_n}{V_n}}\right) \right] \times e^{-\frac{CL_n \times (t - T_n)}{V_n}}, & t > T_n \end{cases} \quad (3)$$

式 1~3 分别为第 1, 2, ..., n 次给药过程及给药结束后的血药浓度随时间变化函数, 以式 3 作为通式;  $C_0$  为患者首次给药前的血药浓度;  $C_n$  为第 n 次给药后随时间变化的血药浓度值;  $D_n$  和  $T_n$  分别为第 n 次给药的剂量和滴注时间;  $CL_n$ 、 $V_n$  分别为第 n 次给药时的清除率和分布容积。

当患者多次给药达稳态时, 上式可简化为式 4, 计算稳态谷浓度:

$$C_{\min,ss} = \frac{D}{T \times CL} \times \frac{1 - e^{-\frac{CL}{V} \times T}}{1 - e^{-\frac{CL}{V} \times \tau}} \times e^{-\frac{CL}{V} \times (\tau - T)} \quad (4)$$

上式中,  $C_{\min,ss}$  为稳态血药谷浓度,  $D$ 、 $T$  和  $\tau$  分别

为给药剂量、滴注时间及重复给药的时间间隔; CL、V 分别为患者的清除率和分布容积。

**MAPB 算法** MAPB 估算由贝叶斯理论发展而来, 通过先验信息和观测数据来进行参数估计。在个体化给药的应用中, 先验信息即 PPK 模型特征参数及其分布, 观测数据即患者的血药浓度。MAPB 法通过使下列目标函数最小化, 实现似然函数最大化<sup>[21, 22]</sup>。

$$OB_j = \sum_{i=1}^p \frac{(\theta_i - \hat{\theta}_i)^2}{\hat{\omega}_i^2} + \sum_{j=1}^n \frac{(C_j - \hat{c}_j)^2}{\hat{\sigma}_j^2} \quad (5)$$

式 5 中,  $p$  为参数个数;  $n$  为血药浓度个数;  $\hat{\theta}_i$  和  $\theta_i$  分别为药动学参数的群体值和个体估算值;  $\hat{c}_j$  和  $C_j$  分别为血药浓度的模型预测值和实测值;  $\hat{\omega}_i$  为参数分布的标准差;  $\hat{\sigma}_j$  为模型残差分布的标准差。

实现 MAPB 法的常用计算方法包括分析逼近法和马可夫链-蒙特卡罗法 (Markov Chain Monte Carlo, MCMC) 等。NONMEM 软件采用了分析逼近法, 即通过泰勒展开, 将目标函数线性化, 再用线性二乘法迭代逼近非线性二乘法进行求解, 直至获得所需精度的参数值<sup>[23, 24]</sup>。

本研究采用了 MCMC 法, 模拟参数后验分布, 并求算参数的估算值。计算过程包括以下步骤<sup>[25]</sup>: ① 定义 PPK 模型结构和模型参数的先验分布; ② 设置 MCMC 算法的相关参数, 包括初始值 (initial value)、预烧期 (burn-in period) 长度、抽样步长 (sampling lag) 和总抽样数; ③ 结合患者的给药史以及血药浓度信息, 初始化马可夫链; ④ 通过预烧 (burn-in) 生成收敛的马可夫链, 在收敛的马可夫链中采用吉布斯采样 (Gibbs sampling) 生成 MCMC 样本即参数的后验分布; ⑤ 通过统计分析, 计算后验概率最大时的参数值, 实现个体参数的 MAPB 估算。相较于 NONMEM 软件采用的逼近法, 对于参数众多、模型复杂的高维多元联合分布的计算, MCMC 法更具优势<sup>[26]</sup>。

上述过程采用 JAGS (Just Another Gibbs Sampler) 软件和 rjags 实现。JAGS 软件是通用的贝叶斯计算软件, 克服了早期计算软件 BUGS (Bayesian Inference Using Gibbs Sampling) 跨平台性不佳的缺点。rjags 是 R 与 JAGS 软件的链接程序包, 实现了用 R 调用 JAGS 进行贝叶斯分析<sup>[27]</sup>。

**算法的验证** 本研究通过 NONMEM 和 SmartDose 分别对各模型的建模数据集和蒙特卡罗模拟 100 次的数据集进行运算, 比较结果的一致性。NONMEM 计算中, 首先根据文献报道定义群体药动学模型及其

参数, 然后通过 \$ESTIMATION 的 POSTHOC 模块并设定 MAXEVAL=0, 进行 MAPB 的计算。SmartDose 的运算则应用 R 语言, 将上文所述药动学算法和贝叶斯算法代码化运算。本研究考察了 SmartDose 相对于 NONMEM 的计算偏差, 包括血药浓度的群体预测值 (population prediction, PRED, 亦即先验估算值, *priori* estimation) 和个体预测值 (individual prediction, IPRED, 亦即后验估算值, *posterior* estimation)。通过计算下列指标, 评价两者算法的一致性: 相对偏差 (relative bias%, RB%, 式 6)、平均相对偏差 (mean relative bias%, MRB%, 式 7)、平均绝对相对偏差 (mean absolute relative bias%, MARB%, 式 8) 和 RB% 的 2.5%~97.5% 区间; 并绘制相关性图和 Bland-Altman 图<sup>[28]</sup>。上述评价指标中, MRB% 为准确度的评价, MARB% 和 RB% 的 2.5%~97.5% 区间为精密度的评价。

$$RB\% = \frac{\text{SmartDose} - \text{NONMEM}}{\text{NONMEM}} \times 100\% \quad (6)$$

$$MRB\% = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N RB\% \quad (7)$$

$$MARB\% = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |RB\%| \quad (8)$$

上式中, SmartDose 和 NONMEM 分别为对应的 SmartDose 和 NONMEM 计算值。

**系统功能分析** 本研究采用软件工程的方法分三个阶段完成软件的需求分析 (requirement analysis)<sup>[29]</sup>: ① 获取信息阶段: 访谈上海华山医院、福建医科大学附属第一医院、上海瑞金医院的抗感染临床药师, 了解个体化给药方案设计的流程, 定义系统的功能; 试用已有的个体化给药软件系统, 分析各系统的易用性、灵活性和用户体验等; ② 设计阶段: 结合上阶段获得的信息, 将系统功能依次分解为功能模块、子功能和功能接口, 设计软件环境、结构及操作流程; ③ 验证反馈阶段: 通过向临床药师和医生演示系统进一步确认, 并由临床药师试运行, 反馈使用情况和存在问题, 进一步修订和完善。

## 结果

### 1 文献检索和模型信息

文献检索和纳入的过程见图 1。纳入的研究包括: 新生儿患者<sup>[16]</sup>、儿童患者<sup>[17]</sup>、成年人 (含老年人) 患者<sup>[18]</sup>及神经外科患者<sup>[19]</sup>的 PPK 研究。纳入的研究均采用了一级消除的一房室模型作为药动学结构模型。药动学参数的影响因素包括: 年龄 (新生儿为矫正周龄、儿童为周龄)、体重和肾功能指标 (新生儿为

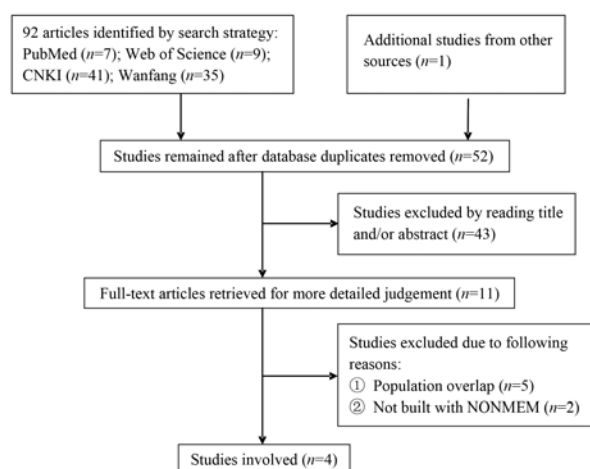


Figure 1 Flowsheet of literature search

血清肌酐值、成人肌酐清除率)。各研究中的人群信息和模型参数见表 1。

## 2 算法的验证

应用 R 软件编写实现 MAPB 算法和药动学计算的代码, 并将计算结果与 NONMEM 相比较, 如图 2, 结

果显示: SmartDose 与 NONMEM 的 PRED 几乎一致, RB% 的 2.5%~97.5% 区间均小于  $\pm 0.2\%$ ; IPRED 基本一致, RB% 的 2.5%~97.5% 区间均小于  $\pm 33\%$ , MRB 在 -1.3% 和 6.2%, MARB 均小于 11%, 见表 2。SmartDose 的计算时间比 NONMEM 稍长, 但在数秒内亦可完成。

## 3 系统功能

本研究建立了万古霉素个体化给药决策辅助系统 SmartDose, 网址为: <http://smartdose.huashan.org.cn:28080>。现有国内 70 个医疗机构的逾 130 名注册用户。软件功能包括初始方案的制定、方案调整和自定义方案, 具体见下。

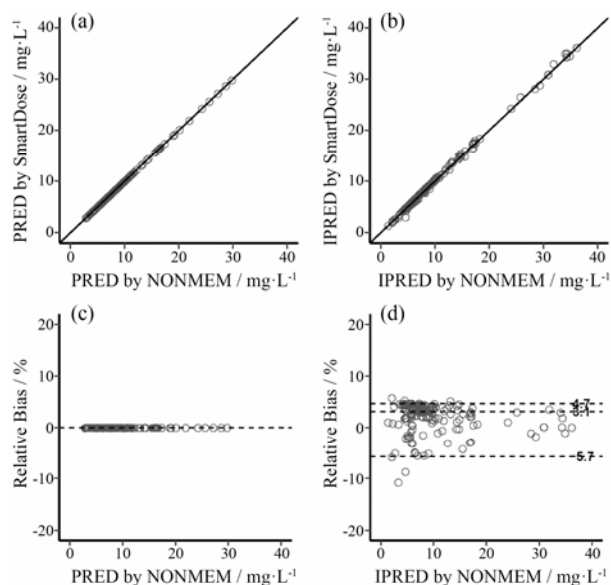
**3.1 制定初始给药方案** 首先, 用户选择患者所属的人群, 如普通成人或新生儿、神经外科患者等特殊人群; 其次, 输入患者的基本信息, 如年龄、性别、体重和血清肌酐值等, 再选择目标谷浓度区间后即可估算所需的万古霉素剂量。本系统可提供多个临床可操作的给药方案以及对应的稳态谷浓度和药时曲线, 见图 3A。同时, 还允许用户自行设定方案, 以及是否

Table 1 A summary of model characteristics of the published vancomycin population pharmacokinetic studies in Chinese patients. Continuous variables are characterized as median (range) or mean  $\pm$  standard deviation. <sup>a</sup>Postmenstrual age, PMA/week; <sup>b</sup>Postnatal age, PNA/week; <sup>c</sup>Calculated by Schwartz equation,  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ ; <sup>d</sup>Calculated by Cockcroft-Gault equation,  $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ;  $C_{\text{obs}}$ : Observed concentration/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ;  $C_{\text{pred}}$ : Predicted concentration/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ ;  $\eta_i$ : Between subject variability,  $\eta_i \sim N(0, \omega_i^2)$ ;  $\varepsilon_i$ : Residual variability,  $\varepsilon_i \sim N(0, \sigma_i^2)$ ; WT: Body weight/kg; Scr: Serum creatinine/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ;  $\text{CL}_{\text{cr}}$ : Creatinine clearance/ $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$

Population	No. of patients (observations)	Age/year	Body weight/kg	Serum creatinine/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	Creatinine clearance/ $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$	Final model	Inter- and intra-subject variability
Neonates	91 (154)	<sup>a</sup> 35.0 (28.3–44.0)	1.9 (0.8–4.7)	32.2 (13.1–54.2)	<sup>c</sup> 32.1 (17.6–87.6)	$\text{CL} = 4.6 \times \left(\frac{\text{WT}}{70}\right)^{0.75} \times \frac{\text{PMA}^{5.46}}{\text{PMA}^{5.46} + 37.6^{5.46}} \times 1.2^{\frac{30}{\text{Scr}}} \times e^{\eta}$ $V = 61.1 \times \frac{\text{WT}}{70}$ $C_{\text{obs}} = C_{\text{pred}} \times e^{\varepsilon}$	$\omega = 0.240$ $\sigma = 0.369$
Pediatrics	54 (128)	<sup>b</sup> 124.3 (1.3–521.4)	10.4 (1.4–33.5)	34.5 (13.3–115.9)	<sup>d</sup> 51.8 (2.8–148.4)	$\text{CL} = 11.75 \times \left(\frac{\text{WT}}{70}\right)^{0.75} \times \frac{\text{PNA}^{0.4672}}{\text{PNA}^{0.4672} + 33.3^{0.4672}} \times e^{\eta_1}$ $V = 54.46 \times \frac{\text{WT}}{70} \times e^{\eta_2}$ $C_{\text{obs}} = C_{\text{pred}} \times (1 + \varepsilon_1) + \varepsilon_2$	$\omega_1 = 0.671$ $\omega_2 = 0.362$ $\sigma_1 = 0.329$ $\sigma_2 = 0.62 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$
Adults	260 (619)	72.0 (18.0–99.0)	65.0 (37.0–90.0)	80.0 (23.9–562.2)	<sup>d</sup> 65.6 (7.4–285.5)	$\text{CL} = \left[ 1.71 \times e^{\eta_1} + 8.31 \times (1 - e^{-0.0113 \times \eta_1^2 \times \text{CL}_{\text{cr}}}) \right] \times 0.475^{\frac{\text{AGE}}{72}}$ $V = 26.2 \times 2.09^{\frac{\text{AGE}}{72}} \times e^{\eta_2}$ $C_{\text{obs}} = C_{\text{pred}} \times \varepsilon$	$\omega_1 = 0.415$ $\omega_2 = 0.766$ $\omega_3 = 0.381$ $\sigma = 5.26 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$
Neurosurgical patients	100 (178)	$51.6 \pm 16.9$	$75.0 \pm 62.6$	$75.0 \pm 62.6$	$104.7 \pm 43.9$	$\text{CL} = 7.56 \times \left(\frac{\text{CL}_{\text{cr}}}{104.71}\right)^{0.89} \times e^{\eta}$ $V = 101$ $C_{\text{obs}} = C_{\text{pred}} \times e^{\varepsilon}$	$\omega = 0.310$ $\sigma = 0.202$

Table 2 Comparison of algorithms between SmartDose and NONMEM in different populations

Population	MRB/%		MARB/%		2.5%–97.5% of RB/%	
	PRED	IPRED	PRED	IPRED	PRED	IPRED
Neonates ( $n = 15\ 400$ )	0.0	1.9	0.0	6.4	0.0–0.1	–18.0–11.6
Pediatrics ( $n = 4\ 772$ )	0.0	6.2	0.0	11.0	0.0–0.0	–21.5–32.4
Adults and the elders ( $n = 28\ 152$ )	0.0	–1.3	0.0	3.6	0.0–0.0	–11.8–5.8
Neurosurgical patients ( $n = 17\ 700$ )	0.0	1.7	0.0	3.1	0.0–0.0	–7.3–5.1



**Figure 2** Comparison of PRED and IPRED in neurosurgical patients ( $n = 177$ ) estimated by SmartDose and NONMEM. Panel (a) and (b) represent SmartDose versus NONMEM with PRED and IPRED, respectively. The solid line is  $y=x$ . Panel (c) and (d) represent Bland-Altman plots of PRED and IPRED, respectively. The dash line in panel (c) is  $y=0$ . The dash lines from bottom to top in panel (d) represent 2.5%, 50% and 97.5% of the relative bias, respectively

采用负荷剂量等。

**3.2 调整给药方案** 若有血药浓度测定值，可通过录入患者的完整给药信息和 TDM 结果，系统可调用 MAPB 法，估算患者的个体药动学参数。再根据设定的目标浓度，进一步调整给药方案，见图 3B。

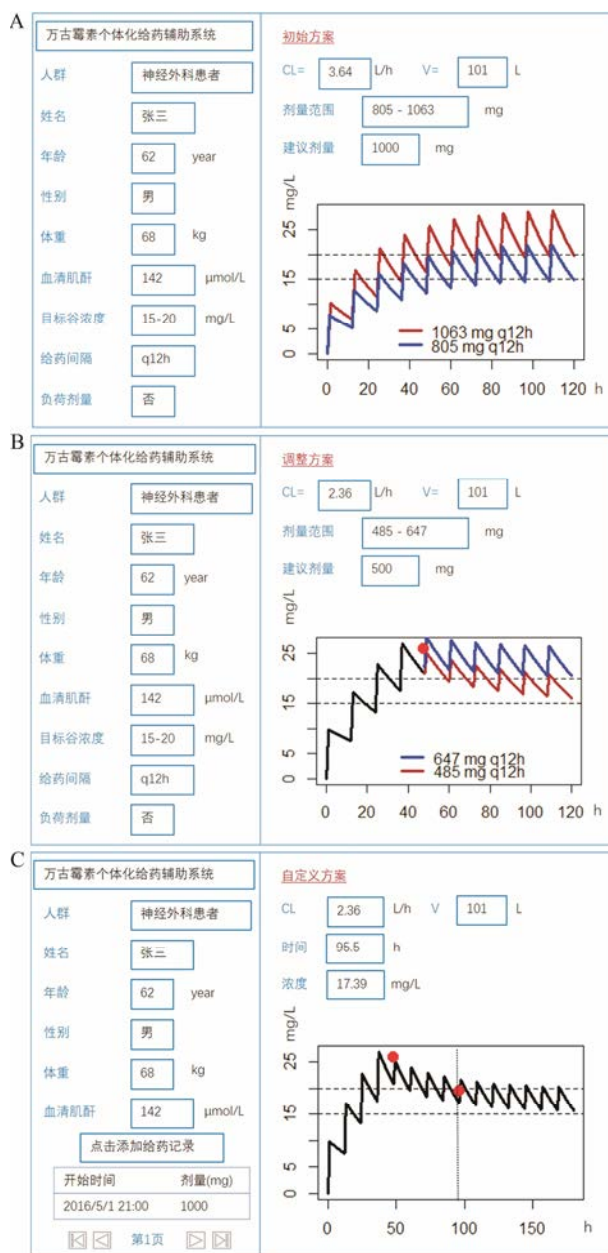
**3.3 自定义给药方案** 如需制定特殊给药方案，用户仅需录入给药前血药浓度、每次给药的剂量、滴注时间以及影响因素的值如血清肌酐值等，系统可计算任意时间的血药浓度，并绘制药时曲线，见图 3C。可解决如连续静脉滴注、药物过量后处置等场景以及监测达到稳态过程，增加了本系统应用的灵活性。

#### 4 典型案例

患者，男，62 岁，体重 68 kg，神经胶质瘤术后脑膜炎，以万古霉素抗感染治疗。

根据上述情况，选择神经外科人群，录入患者的性别、年龄、体重和血清肌酐值 ( $142 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )，选择目标谷浓度  $15\sim 20 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ，给药频次为 q12h。经计算，合理的给药区间为  $805\sim 1063 \text{ mg}$  (图 3A)。故采用  $1000 \text{ mg}, \text{q}12\text{h}$  的初始方案。

患者连续给药第 5 剂前 35 min 测得万古霉素浓度为  $26.0 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ，预测误差大于 30% 且高于目标浓度区间。因有较大的肾损伤风险，需调整给药方案。补充录入患者的完整给药记录和血药浓度监测结果，



**Figure 3** User interface of SmartDose. A: Regimen initialization; B: Regimen adjustment; C: User-defined regimen

并进行 MAPB 法估算。结果显示患者的个体药动学参数值:  $\text{CL}=2.36 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ ,  $V=101 \text{ L}$ ，计算得合理剂量区间为  $485\sim 647 \text{ mg}$  (图 3B)。故给药方案调整为  $500 \text{ mg}, \text{q}12\text{h}$ 。

调整后第 5 剂前 30 min 万古霉素的谷浓度  $19.6 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ，预测误差 -11.3% 且在目标浓度区间内，故维持该方案。8 日后，患者康复出院，且未出现药源性肾损伤。

#### 讨论

本研究建立了万古霉素个体化给药决策辅助系

统 SmartDose, 可用于中国人群万古霉素的给药方案的制定, 包括初始给药方案的制定、根据 TDM 的结果调整给药方案、以及自定义用药方案等。系统采用了中国人的 PPK 模型和参数, 除成人外, 还覆盖了新生儿、儿童以及老年人等特殊年龄段的患者, 更符合中国人群的特征, 有助于提高剂量估算的准确性<sup>[9, 12]</sup>。此外, 近年来的研究表明, 开颅术后诊断为脑膜炎的神经外科患者的万古霉素清除率高于非神经外科患者 35.3%~108.4%<sup>[19, 30, 31]</sup>, 其原因可能为: 脑损伤引起细胞因子风暴, 影响肾脏的自调节功能, 继而造成万古霉素清除率升高<sup>[31]</sup>。故本研究将神经外科患者和非神经外科患者进行区分。

1972 年 Sheiner 等<sup>[32]</sup>首次提出了应用 NONMEM 法进行群体药动学分析, 并与贝叶斯法结合应用于地高辛的个体化给药。此后, 该法在多个治疗领域如抗癫痫药物<sup>[3]</sup>、抗生素<sup>[12]</sup>、免疫抑制剂<sup>[6]</sup>、抗凝药物<sup>[4, 8]</sup>等广泛开展。尽管如此, 由于缺少便利的计算工具, 此方法在临床实践中难以广泛开展<sup>[33]</sup>。本系统针对临床医务工作者开发, 征询和参考了诸多临床医师和药师的需求和意见, 以使本系统更符合目标用户群体的使用习惯。

本研究应用了免费开源的 R 语言中的 rjags 程序包调用 JAGS 软件, 实现 MAPB 估算, 计算快捷、可靠性高、可扩充性强。与 NONMEM 相比, 尽管个体预测值有差异, 但不具临床意义。

现有个体化用药方案设计软件使用前, 常需安装运行环境, 如 BestDose 需安装 Matlab 运行环境、JPKD 需要预安装 Java 运行环境<sup>[14]</sup>。SmartDose 为基于 web 的应用系统, 代码和数据均托管于 SQL Server 远程服务器。用户使用时, 仅需常规的浏览器, 无须安装其他软件。同时, 不受操作系统的限制, 可用于 Windows, Mac 和 Linux 等多种操作平台。此外, 系统计算给药方案时调用远程计算机, 不受用户端计算性能的限制, 在移动智能设备端如平板电脑、智能手机上均可完成。

此外, 现有的计算软件大多只能分析多剂量、重复给药下的稳态浓度<sup>[14]</sup>, 而本系统则可根据药动学原理, 对非稳态的血药浓度数据进行计算, 可更早地对给药方案进行调整和干预。同时, SmartDose 可提供多个给药方案, 并可选择是否采用负荷剂量, 更具临床可操作性和灵活性。

本系统的另一大特色是具自定义功能。用户可依据药动学原理, 计算特殊条件下、自定义给药方案下的血药浓度。对于非首次给药的患者, 可通过修改初

始浓度为给药前浓度即可对其进行浓度预测; 对于病情特殊和用药复杂的患者, 如由于肾功能不全而致药物过量等情况等, 可通过 MAPB 法估算个体参数后, 制定更为合理的给药方案, 为临床药师施展专业技能提供了有力的工具。

尽管万古霉素已上市多年, 但仍缺乏中国儿童和青少年的 PPK 研究。故本研究未能覆盖所有人群, 缺少 10~18 岁患者的计算模型。鉴于建模人群的相似程度, 推荐选择成人模型进行计算。同时, 随着患者血药浓度监测信息的增加, MAPB 估算的药动学参数将更倾向于患者个体的药动学参数, 可弥补模型本身带来的差异<sup>[34]</sup>。

此外, 如能将本系统与医院的信息管理系统对接, 可免去患者信息的录入, 直接对医嘱进行调整, 其应用将更为便利。随着信息技术的迅猛发展和临床药学的深入开展, 个体化给药决策辅助系统将在更多的治疗领域中发挥更大的作用。

**致谢:** 华山医院抗生素研究所的王明贵教授、张菁教授和刘扬副教授等对本项目提出宝贵建议。北京大学药学院卢炜教授研究组以及广西医科大学第一附属医院药学部刘涛涛教授研究组为本项目提供算法验证数据集。

## References

- [1] Ye ZK, Chen YL, Chen K, et al. Therapeutic drug monitoring of vancomycin: a guideline of the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71: 3020–3025.
- [2] Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2009, 66: 82–98.
- [3] Tobler A, Muhlebach S. Intravenous phenytoin: a retrospective analysis of Bayesian forecasting versus conventional dosing in patients [J]. *Int J Clin Pharm*, 2013, 35: 790–797.
- [4] Wright DF, Duffull SB. A Bayesian dose-individualization method for warfarin [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2013, 52: 59–68.
- [5] Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14: 498–509.
- [6] Zhao CY, Jiao Z, Mao JJ, et al. External evaluation of published population pharmacokinetic models of tacrolimus in adult renal transplant recipients [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2016, 81: 891–907.
- [7] Mould DR, Dubinsky MC. Dashboard systems: pharmacokinetic/

- pharmacodynamic mediated dose optimization for monoclonal antibodies [J]. *J Clin Pharmacol*, 2015, 55 Suppl 3: S51–S59.
- [8] Lin RF, Lin WW, Wang CL, et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of warfarin by nonlinear mixed effects model [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2015, 50: 1280–1284.
- [9] Jiao R, Xie R, Zhai SD. Relationship between individualized vancomycin regimens and clinical outcome: system review and Meta analysis [J]. *Chin J Clin Pharmacol (中国临床药理学杂志)*, 2015, 31: 1353–1357.
- [10] Jelliffe RW. The USC\*PACK PC programs for population pharmacokinetic modeling, modeling of large kinetic/dynamic systems, and adaptive control of drug dosage regimens [J]. *Proc Annu Symp Comput Appl Med Care*, 1991: 922–924.
- [11] Proost JH, Meijer DK. MW/Pharm, an integrated software package for drug dosage regimen calculation and therapeutic drug monitoring [J]. *Comput Biol Med*, 1992, 22: 155–163.
- [12] Deng CH, Liu TT, Wu KH, et al. Predictive performance of reported population pharmacokinetic models of vancomycin in Chinese adult patients [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2013, 38: 480–489.
- [13] Deng CH, Ji SM, Wang SY, et al. Development of therapeutic drug monitoring software of vancomycin for adult patients [J]. *Chin Pharm J (中国药学杂志)*, 2014, 49: 881–885.
- [14] Fuchs A, Csajka C, Thoma Y, et al. Benchmarking therapeutic drug monitoring software: a review of available computer tools [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2013, 52: 9–22.
- [15] Mould DR, Upton RN, Wojciechowski J. Dashboard systems: implementing pharmacometrics from bench to bedside [J]. *AAPS J*, 2014, 16: 925–937.
- [16] Li JJ, Liu YX, Tang L, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in Chinese neonates [J]. *Chin Pharm J (中国药学杂志)*, 2017, 52: 1434–1441.
- [17] Liu TT, Deng CH, Cheng DH, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in population pharmacokinetics of vancomycin in Chinese pediatric patients [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2017, 55: 509–516.
- [18] He XR, Liu ZG, Ji SM, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin and prediction of pharmacodynamics in the Chinese people [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2014, 49: 1528–1535.
- [19] Lin WW, Wu W, Jiao Z, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in adult Chinese patients with post-craniotomy meningitis and its application in individualised dosage regimens [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2016, 72: 29–37.
- [20] Liang WQ, Li G, Liu JP. *Biopharmaceutics and Pharmacokinetics (生物药剂学与药动力学)* [M]. 3rd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2007.
- [21] Joel SO, Jill FK. *Introduction to Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis with Nonlinear Mixed Effects Models* [M]. Hoboken, New Jersey: Wiley, 2014.
- [22] Ding JJ, Jiao Z, Wang Y. Estimation of individual pharmacokinetic parameters using maximum a posteriori Bayesian method with D-optimal sampling strategy [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2011, 46: 1493–1500.
- [23] Sheiner LB, Beal SL. Bayesian individualization of pharmacokinetics: simple implementation and comparison with non-Bayesian methods [J]. *J Pharm Sci*, 1982, 71: 1344–1348.
- [24] Sheiner LB, Beal SL. *NONMEM Users Guide – Part II Users Supplemental Guide* [M]. San Francisco, CA: Regents of the University of California, 1988.
- [25] Kruschke JK. *Doing Bayesian Data Analysis: a Tutorial with R, JAGS, and Stan* [M]. 2nd ed. Amsterdam: Academic Press by Elsevier, 2015.
- [26] Wei LS, Zhang WP. *Bayesian Analysis (贝叶斯分析)* [M]. Hefei: Press of University of Science and Technology of China, 2013.
- [27] Zhang C, Sun F, Zeng XT. Calling JAGS software from R software for performing network meta-analysis [J]. *Chin J Evid-based Med (中国循证医学杂志)*, 2014, 14: 241–248.
- [28] Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement [J]. *Lancet*, 1986, 327: 307–310.
- [29] Lu M, Li MS. Review of methods and tools of software requirements engineering [J]. *J Comput Res Dev (计算机研究与发展)*, 1999, 36: 1289–1300.
- [30] Lin WF, Liu SS, Yang TY, et al. A larger dose of vancomycin is required in adult neurosurgical intensive care unit patients due to augmented clearance [J]. *Ther Drug Monit*, 2015, 37: 609–618.
- [31] Kim AJ, Lee JY, Choi SA, et al. Comparison of the pharmacokinetics of vancomycin in neurosurgical and non-neurosurgical patients [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2016, 48: 381–387.
- [32] Sheiner LB, Rosenberg B, Melmon KL. Modelling of individual pharmacokinetics for computer-aided drug dosage [J]. *Comput Biomed Res*, 1972, 5: 441–459.
- [33] Darwich AS, Ogungbenro K, Vinks AA, et al. Why has model-informed precision dosing not yet become common clinical reality? Lessons from the past and a roadmap for the future [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 101: 646–656.
- [34] Mould DR, D'Haens G, Upton RN. Clinical decision support tools: the evolution of a revolution [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2016, 99: 405–418.