

## 基于群体药动学模型的万古霉素个体化给药辅助决策平台的研制及应用

王晶<sup>1,2</sup>, 朱怀军<sup>1,2</sup>, 吴泽君<sup>1</sup>, 申越<sup>3</sup>, 李斌<sup>4</sup>, 荆华恺<sup>5</sup>, 杨生鹏<sup>5</sup>, 葛卫红<sup>1\*</sup>(1.南京大学医学院附属鼓楼医院药理学部, 南京 210008; 2.南京临床药学中心, 南京 210008; 3.中国药科大学南京鼓楼医院, 南京 210008; 4.东南大学计算机科学与工程学院, 南京 211189; 5.杭州睿杰信息技术有限公司, 杭州 310051)

**摘要:** 目的 研发一款适合临床实际应用场景的万古霉素个体化给药辅助决策平台, 并为万古霉素的合理使用提供个体化给药建议。方法 基于当前已构建并验证可行的万古霉素群体药动学模型, 运用 Idea2019、JDK1.8、ETL 等软件研发万古霉素个体化给药辅助决策平台。平台开发历经①需求分析; ②模块设计; ③软件测试、优化完善 3 个主要阶段。结果 成功研制并应用的万古霉素个体化给药辅助决策平台具有页面简约, 功能完善, 操作便捷的优势, 按功能分为 4 个主要模块, 分别是检索模块、信息模块、浓度预测模块以及报告模块。该平台可以连接医院内网平台, 自动获取患者信息、用药信息、血药浓度检测结果等, 并基于内嵌的群体药动学模型, 结合患者个体信息, 计算出个体药动学参数用于后续的万古霉素浓度预测。浓度预测模块将贝叶斯反馈法与患者用药信息、药物浓度测定结果及相关协变量参数值相结合, 以指南推荐的谷浓度及 AUC 范围为目标值, 计算满足目标浓度范围下的个体化给药方案, 并考虑临床实际应用场景, 设定自定义模拟功能, 更具推广应用价值。结论 基于前期已构建的万古霉素群体药动学模型, 在 Idea2019、JDK1.8、ETL 等软件工具辅助下, 成功建立了万古霉素个体化给药辅助决策平台, 该平台能更高效、便捷地辅助药师, 为临床使用万古霉素提供个体化给药建议。

**关键词:** 万古霉素; 群体药动学; 个体化给药; 决策支持平台; 最大后验贝叶斯

中图分类号: R969.3 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2023)24-3423-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20224113

引用本文: 王晶, 朱怀军, 吴泽君, 等. 基于群体药动学模型的万古霉素个体化给药辅助决策平台的研制及应用[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(24): 3423-3430.

### Development and Application of an Individualized Dosing-assisted Decision Platform for Vancomycin Based on Population Pharmacokinetic Model

WANG Jing<sup>1,2</sup>, ZHU Huaijun<sup>1,2</sup>, WU Zejun<sup>1</sup>, SHEN Yue<sup>3</sup>, LI Bin<sup>4</sup>, JING Huakai<sup>5</sup>, YANG Shengpeng<sup>5</sup>, GE Weihong<sup>1\*</sup>(1.Department of Pharmacy, The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China; 2.Nanjing Medical Center for Clinical Pharmacy, Nanjing 210008, China; 3.China Pharmaceutical University Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing 210008, China; 4.Department of Computer Science and Engineering, Southeast University, Nanjing 211189, China; 5.Hangzhou Ruijie Information Technology Co., Ltd., Hangzhou 310051, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To develop a vancomycin individualized dosing-assisted decision platform suitable for practical clinical application scenarios and provide individualized dosing recommendations for the rational use of vancomycin. **METHODS** Based on the vancomycin population pharmacokinetic model that had been constructed and verified to be feasible, the vancomycin individualized assisted decision-making platform was developed by using Idea2019, JDK1.8, ETL and other software tools. The platform development had gone through three main stages, included ①requirement analysis; ②design stage; ③software testing and optimization. **RESULTS** The vancomycin individualized assisted decision-making platform, which was successfully developed and applied, had the advantages of simple page, perfect function and convenient operation, and was divided into four main modules according to functions, namely retrieval module, information module, concentration prediction module and reporting module. The platform could connect to the hospital intranet platform to automatically obtain patient

基金项目: 国家重点研发计划项目(2020YFC2008303)

作者简介: 王晶, 女, 硕士, 药师 E-mail: 18351975003@163.com \*通信作者: 葛卫红, 女, 硕士, 博导, 主任药师 E-mail: njglgeh@163.com

information, medication information and blood concentration test results, and calculate individual pharmacokinetic parameters for subsequent concentration prediction based on the embedded population pharmacokinetic model, combined with individual parameters. The concentration prediction module incorporated the Bayesian feedback method with patient medication information, drug concentration measurement results and relevant covariate parameter values, took the guideline-recommended trough concentration and AUC range as the target value, calculated the individualized drug administration scheme that met the target concentration range, and set up custom simulation functions considering the actual clinical application scenarios, which was of more popularization and application value. **CONCLUSION** Based on the vancomycin population pharmacokinetic model that has been successfully constructed in the previous stage, with the assistance of Idea2019, JDK1.8, ETL and other software tools, a vancomycin individualized dosing-assisted decision platform has successfully constructed, which can more efficiently and conveniently assist monitoring pharmacists to provide individualized dosing advice for clinical use of vancomycin.

**KEYWORDS:** vancomycin; population pharmacokinetics; individualized drug delivery; decision support platform; maximum a posteriori Bayesian

万古霉素是临床上治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)感染的一线用药<sup>[1]</sup>,也可用于表皮葡萄球菌、肠球菌等其他革兰氏阳性耐药菌感染的治疗<sup>[2-3]</sup>。万古霉素的治疗窗窄,既往研究显示对其开展治疗药物监测(therapeutic drug monitoring, TDM)可显著提高治疗有效率,并降低肾毒性的发生风险。《中国万古霉素治疗药物监测指南(2020 更新版)》于 2020 年 12 月发表于 *Clinical Infectious Diseases* 期刊<sup>[4]</sup>,该文推荐监测万古霉素血药谷浓度或 24 h 药时曲线下面积(24 h area under the concentration time curve,  $AUC_{0-24h}$ ),建议谷浓度值为 10~20  $mg \cdot L^{-1}$ ,至少要保持  $\geq 10 mg \cdot L^{-1}$ ,以避免发生耐药。考虑到万古霉素最小抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)  $\leq 1 mg \cdot L^{-1}$  的比例较高,以 MIC 为 1  $mg \cdot L^{-1}$ ,假定推荐万古霉素  $AUC_{0-24h}/MIC$  的目标范围为 400~650  $mg \cdot h \cdot L^{-1}$ 。

群体药动学(population pharmacokinetics, PPK)结合贝叶斯法是世界公认的优化给药剂量的计算方法<sup>[5-7]</sup>。而基于模型引导的精准用药,通过数学建模与模拟技术,将患者、药物和疾病等相关信息进行整合,指导患者精准用药,可以有效提高药物治疗的安全性、有效性、经济性以及依从性<sup>[8-9]</sup>。

模型引导精准用药的实现依赖于临床决策支持平台(clinical decision supporting system, CDSS)的辅助<sup>[10-11]</sup>。目前,国内外已有多款软件可以用于万古霉素个体化给药方案的设计,如商业软件 MwPharm<sup>[12]</sup>,免费的 JPKD(<http://pkpd.kmu.edu.tw/jpkd/>)、Smartdose<sup>[13]</sup>、BestDose<sup>[14]</sup>等。但在操作便捷性、适应性、功能性等方面尚有一定缺陷<sup>[15]</sup>,例如许多软件需要预先安装相应的运行环境,且需要一定的计算机操作技术,不利于临床推广应

用<sup>[16]</sup>;部分软件进行血药浓度预测时,仅能预测达稳态后,且给药方案恒定的药物浓度,难以处理复杂应用场景<sup>[17]</sup>;多数软件需要手动输入患者信息,并且对于给药时间、剂量、药物浓度测定等相关信息需预先按规范格式处理填写、再上传至软件端,操作耗时<sup>[18]</sup>。本研究旨在克服上述缺点,应用最大后验贝叶斯算法(maximum a posterior Bayesian estimation, MAPB),开发界面简洁、操作便捷的万古霉素的个体化给药决策辅助平台,提供个体化给药方案,推动万古霉素的临床合理应用。

## 1 材料与方法

### 1.1 万古霉素的 PPK 模型

$$CL_{pop}(L \cdot h^{-1}) = 3.55 \times (CLCR/94.1)^{0.84}$$

$$V_{1pop}(L) = (62.8 - ALB) \times (AGE/57.9)^{0.37}$$

$$Q_{pop}(L \cdot h^{-1}) = 7.04$$

$$V_{2pop}(L) = 35.4 \times (1 + 0.81 \times GEND) \times e^{(AGE-57.9) \times 0.03}$$

式中:  $CL_{pop}(L \cdot h^{-1})$ 、 $V_{1pop}(L)$ 、 $Q_{pop}(L \cdot h^{-1})$ 、 $V_{2pop}(L)$ 分别为万古霉素的清除率(CL),中央室分布容积( $V_1$ ),室间清除率( $Q$ ),周围室分布容积( $V_2$ )的群体典型值(pop)。CLCR( $mL \cdot min^{-1}$ )、ALB( $g \cdot h^{-1}$ )、AGE(岁)、GEND 分别为患者的内生肌酐清除率、白蛋白、年龄、性别。GEND 为分类变量,“1”代表男性,“0”代表女性。CLCR 采用 Cockcroft-Gault 公式计算。

该群体药动学模型数据来源于 2009—2011 年于南京大学医学院附属鼓楼医院行万古霉素治疗的成人患者,共收集有效患者信息共 129 人次,其中男性 80 人次,女性 49 人次。纳入标准:在笔者所在医院住院期间予万古霉素静脉滴注的患者,且使用期间至少送检 1 次万古霉素血药浓度测定。排除标准:① <18 岁;② 用药期间进行肾脏替代治疗;③ 孕妇、烧伤以及囊性纤维病患者(由

于其药动学发生变化); ④临床数据不完整或不清楚; ⑤非汉族者。

该模型已成功应用于笔者所在医院神经外科重症患者中万古霉素初始给药方案指导, 取得良好的应用成果<sup>[19]</sup>。

### 1.2 运行环境及开发工具

处理器: Intel E5-2660v2 2.2 GHz 及以上;

内存: ECC DDR3, 16 GB 及以上;

操作平台: Microsoft Window7/8 中文版;

开发工具: Idea2019, JDK1.8, NONMEM7.4。

### 1.3 软件开发

#### 1.3.1 模块设计

与既往个性化给药决策支持平台的单机软件不同, 本平台内嵌于临床药师工作站系统中, 作为工作站的一个模块使用, 该工作站的其他功能在《“医药护”一体化移动工作在临床药师规范化培训中的应用: 以心力衰竭患者为例》一文中<sup>[20]</sup>已有介绍, 这里不再赘述。该工作站联接医院信息系统(hospital information system, HIS), 通过 ETL 工具从医院的数据中心抽取医院的临床数据, 并通过 getClinicalInfo 方法从医院数据库中获取相应患者信息, 大大节省了录入、上传及下载患者信息数据文件所需时间, 且通过临床药师工作站平台, 监测药师可直接发送个性化给药建议给相应病区的临床药师, 操作简便快捷, 在临床实际应用场景中接受度高, 实用性强。

在前期的模块设计环节, 遵循页面简约、功能合理、便于操作的原则, 将此个性化给药平台划分为 4 个主要模块, 分别是检索模块、信息模块、浓度预测模块以及报告模块, 见图 1。①检索模块通过患者 ID 在住院患者中搜索目标患者, 将其纳入精准用药管理栏目中; ②信息模块可以分为患者基本信息以及给药信息两大部分, 便于操作者查看并了解患者基本情况; ③浓度预测模块主要通过 MAPB 法, 在群体药动学参数的基础上, 以 1 个或多个血药浓度数据作为反馈, 结合患者的个体特征估算个体药动学参数, 从而预测患者万古霉素药物浓度; ④报告模块页面显示有患者基本信息、给药信息、浓度预测信息以及基于浓度预测结果给出的个性化给药建议, 通过工作站平台可以直接将该报告发送给相应病区的临床药师, 提示其与临床医师沟通并进行万古霉素给药方案的调整。此外, 临床药师还可以在报告页面上方反馈栏填写医师是否采纳个性化给药建议及

其理由并发送回监测药师, 完成万古霉素个性化给药流程的闭环。

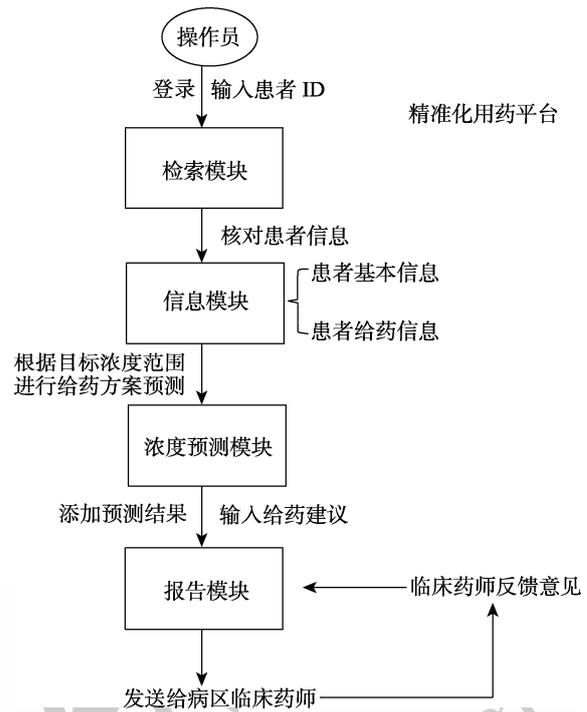


图 1 个性化给药辅助决策平台模块组成及功能  
Fig. 1 Module composition and functions of individualized dosing-assisted decision platform

#### 1.3.2 软件开发方案

本研究采用软件工程的方法分 3 阶段完成软件的需求分析<sup>[21]</sup>: ①需求分析: 线上线下访问咨询目前国内已应用个性化给药辅助决策软件的医院, 如上海交通大学附属胸科医院、福建医科大学附属第一医院、上海瑞金医院等, 了解个性化给药软件开发的流程, 以及在医院开展应用的实际情况等; 并试用当前开放运行的个性化给药软件平台, 分析各平台的适用性、功能性、便捷性和用户体验等; ②设计阶段: 结合需求分析中获得的信息, 将平台功能拆解为框架设计, 详细设计, 软件编码等具体操作流程; ③软件测试、优化完善阶段: 通过培训平台操作人员并向临床药师演示平台使用, 对部分实际案例进行试调整, 反馈使用情况并挖掘潜在问题, 与平台工程师交流讨论, 进一步更新和完善万古霉素个性化辅助决策平台。

#### 1.3.3 个体药动学参数的估算

在实际临床应用中, 先根据该患者的协变量, 利用群体参数计算公式计算出群体参数, 将群体参数带入到浓度计算公式中可以得到浓度的预测值  $\hat{y}_i$ 。然后根据群体给药经验给予该患者一定量, 然后在某个时刻  $i$

测量其药物代谢浓度, 实测值表示为  $y_i$ , 该患者的实际药动学参数表示为  $\theta_k$ , 群体参数表示为  $P_k$ 。 $\omega_k^2$  为参数分布的标准差;  $\sigma^2$  为模型残差分布的标准差。血药浓度的预测值和实测值之间存在误差, 误差的累加和作为优化目标的一部分。

优化目标(损失函数 *loss*)包含 2 个部分, 预测浓度和实测浓度差的平方和以及个体参数和群体参数差的平方和, 公式如下:

$$loss = \sum_{i=1}^n \frac{(y_i - \hat{y}_i)^2}{\sigma^2} + \sum_{k=1}^s \frac{(\theta_k - P_k)^2}{\omega_k^2}$$

由于该目标函数是凸函数, 因此可用梯度下降法估计出个体参数。其实现过程可以分为以下步骤: ①定义 PPK 模型结构和模型参数的先验分布; ②设置梯度下降算法的相关参数, 包括下降方向, 学习率, 终止条件, 迭代次数上限等; ③结合已获得的血药浓度及患者用药信息, 初始化目标函数; ④通过迭代计算, 得到损失函数最小的参数值; ⑤通过分析计算, 得到对应的个体参数值。相较于 NONMEM 软件最常用的最大似然法, 梯度下降法的适用范围更广。

上述求解最优参数的过程通过 Java 中的 commons-math3 科学计算类库实现。commons-math3 是 Apache 开发的 Java 语言中最大的数学函数和实用程序的开源库, 可以完成求根、优化、曲线拟合、计算几何图形的交集等任务, 功能强大, 适用性广。

**1.3.4 平台应用效果评价** 将已成功构建并测试可行的个体化辅助决策平台用于血药浓度结果解读时, 通过 MAPB 法与已测得药物浓度测定结果相结合, 预测不同给药方案下患者的血药浓度变化, 为选择最适给药方案提供可靠参考。

收集 2022 年 4 月—9 月笔者所在医院使用精准用药平台调整万古霉素个体化给药方案, 并接受个体化给药建议的病例。病例纳入标准: ①万古霉素静脉给药; ②年龄  $\geq 18$  岁; 病例排除标准: ①用药期间进行肾脏替代治疗; ②孕妇、烧伤以及囊性纤维病患者(其药动学发生改变); ③非汉族者。记录万古霉素个体化给药方案是否被临床接受, 以及复测的血药浓度值是否在预期目标浓度范围, 评估本平台的临床接纳度以及平台模拟的准确度。

为了评估本个体化给药平台在临床应用中预

测结果的准确度, 记录模拟值与预测值偏差大小, 并计算预测误差(prediction error, PE)、平均预测误差(mean prediction error, MPE)、平均绝对预测误差(mean absolute prediction error, MAPE), 评估本平台模拟的准确性, 公式见(1)~(3)。

$$PE(\%) = \frac{\text{预测值} - \text{观测值}}{\text{观测值}} \times 100(\%) \quad (1)$$

$$MPE(\%) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^n PE \quad (2)$$

$$MAPE(\%) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^n |PE| \quad (3)$$

## 2 结果

### 2.1 检索模块

个体化辅助决策平台内嵌于临床药师工作站中, 该工作站兼具患者用药管理、不良反应上报、药学查房、药学会诊、病例讨论等多种药学服务功能。工作站中将个体化辅助决策平台命名为“精准用药管理”栏目, 点击进入精准用药患者一栏, 通过输入患者 ID, 即可检索出目标患者。

### 2.2 信息模块

信息模块又可以分为患者基本信息以及用药信息 2 个部分, 见图 2。患者基本信息包括姓名、年龄、性别、病区、住院次数、入院日期、主诊断、术后天数以及呼吸、脉搏、血压、体温等基本生理情况; 用药信息包括用药品种(来可信或稳可信)、用药时间、用药剂量、输注速度、合并用药情况等。此外, 也可以在本模块获取药物浓度测定结果以及与群体药动学模型相关的参数如肌酐清除率、白蛋白等参数值。



图 2 万古霉素个体化给药辅助决策平台信息模块界面  
Fig. 2 Information module interface of vancomycin individualized dosing-assisted decision platform

### 2.3 浓度预测模块

浓度预测模块为本平台的核心模块, 平台可

调用 MAPB 法, 在群体药动学参数的基础上, 以 1 个或多个血药浓度数据作为反馈, 结合患者的个体特征估算个体药动学参数, 从而预测患者万古霉素药物浓度。再根据设定的目标浓度, 进一步调整给药方案, 见图 3。考虑到实际临床应用的复杂场景, 又将浓度预测模块分为最佳方案计算和自定义模拟 2 个子模块。

《中国万古霉素治疗药物监测指南(2020 更新版)》<sup>[4]</sup>中同时推荐了万古霉素谷浓度及 AUC<sub>0-24h</sub> 2 个监测指标, 基于此, 最佳方案计算又分为依据谷浓度范围和 AUC 范围调整给药方案。①基于谷浓度调整万古霉素用药方案。对于普通感染的成人患者, 推荐万古霉素目标谷浓度维持在 10~

15 mg·L<sup>-1</sup>。对于严重 MRSA 感染的成人患者, 建议万古霉素目标谷浓度维持在 10~20 mg·L<sup>-1</sup>。②基于 AUC 值调整万古霉素用药方案。指南推荐万古霉素 AUC<sub>0-24h</sub> 的目标范围为 400~650 mg·h·L<sup>-1</sup>。基于上述最新指南推荐的谷浓度及 AUC 值范围, 结合患者感染情况, 选择合适的谷浓度或 AUC 范围, 并输入给药时间间隔及静滴时长, 点击计算, 即可获得推荐的给药剂量范围, 及预计达稳态时间, 为调整万古霉素给药方案提供参考。

考虑到临床实际应用中, 万古霉素配制时往往以 500, 1 000 mg 等规格的倍数使用, 本平台设计了自定义模拟模块。通过输入预期的给药剂量、速度、给药间隔、时长、采样间隔, 通过计算,

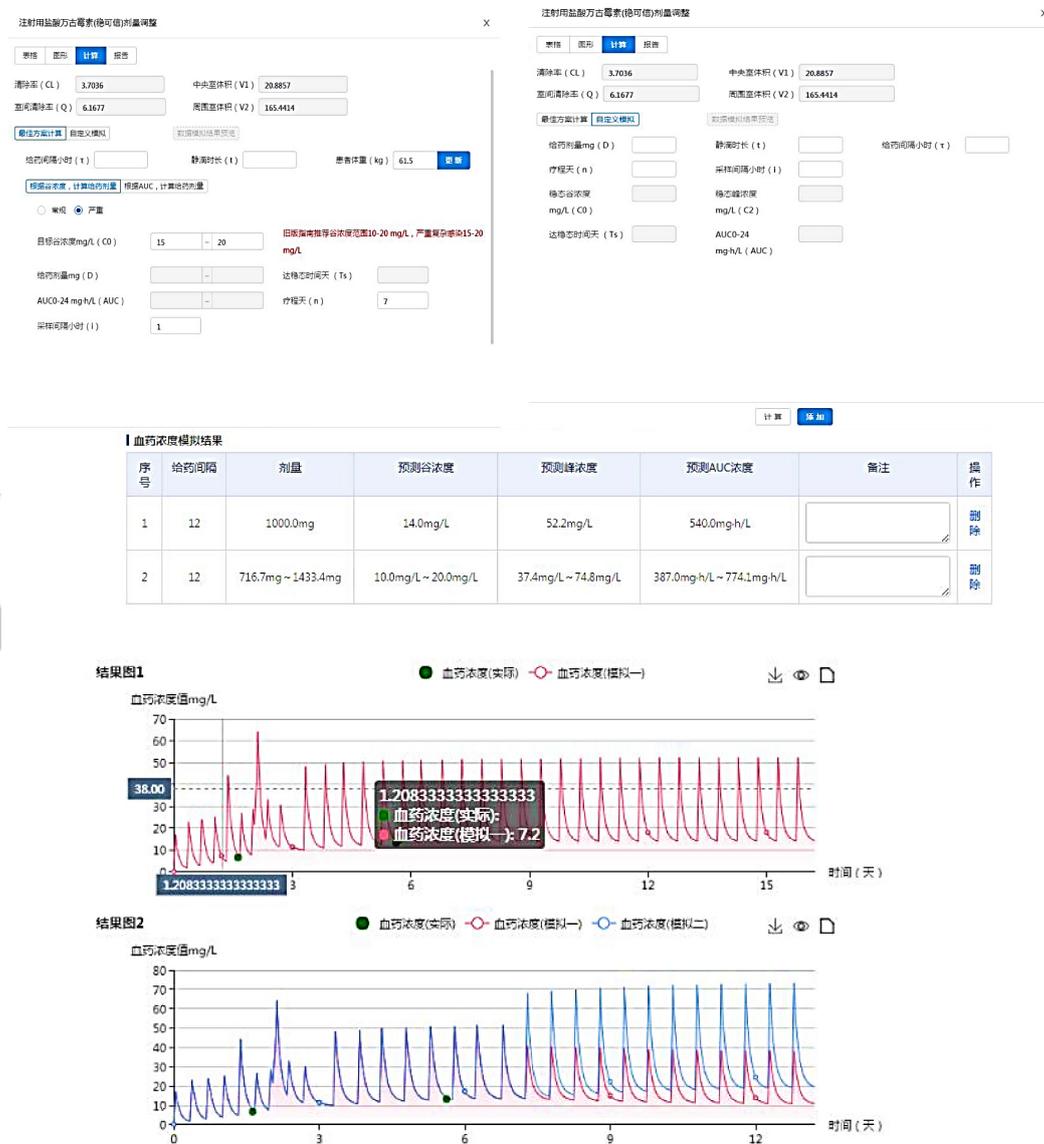


图 3 万古霉素个体化给药辅助决策平台浓度预测模块界面  
Fig. 3 Concentration prediction module interface of vancomycin individualized dosing-assisted decision platform

可获得该给药方案下的稳态谷浓度、峰浓度、达稳态时间、AUC 等预测值，并可根据预测值绘制药时浓度曲线，形象生动地展现药物浓度随时间的变化情况。此外，该药时浓度曲线还具有交互性，不仅可以看到达稳态后的浓度结果，还可以通过点击曲线上任意一点来获取该点对应的信息，便于监测药师把握万古霉素实时浓度变化，为临床提供合理用药方案提供参考。

#### 2.4 报告模块

报告页面上方列有患者基本信息、用药信息等，通过添加按钮，将模拟出的原给药方案与推荐给药方案结果同时增添到报告页面，药师根据获得的患者信息，结合添加的浓度预测信息，在报告页面下方的建议栏输入个体化给药建议。保存并核查无误后，发送给相应病区的临床药师。临床药师查收后，可在该页面上面反馈栏填写反馈意见，发送回个体化给药监测员，监测员收集反馈意见并记录。

#### 2.5 典型案例

患者，男，65 岁，体质量 66 kg，肌酐  $82 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，因 ICD 电池耗竭行自动心脏复律器置入术后发生植入处感染，使用万古霉素抗感染治疗。

经验性使用万古霉素 500 mg q12h 抗感染治疗，使用 4 剂后，第 5 剂给药前 0.5 h 抽血测定万古霉素谷浓度，测定结果为  $7.4 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ，低于目标值范围。经群体药动学模型计算，该患者个体清除率值  $2.912 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ ，中央室体积  $22.552 \text{ L}$ ，周围室体积  $7.145 \text{ L}$ ，室间清除率  $77.044 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}$ ；通过本平台的自定义模拟功能，对当前给药方案以及预期给药方案进行预测，预测 500 mg q8h 下该患者万古霉素谷浓度值约为  $15.9 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ，峰浓度  $33.9 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ，AUC 值  $515.1 \text{ mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$ ，均在目标值范围内，故建议临床调整万古霉素给药方案为 500 mg q8h，医师接受该建议，并在执行新的给药方案 2 d 后，于第 3 天早上给药前 0.5 h 再次抽血测定万古霉素浓度，结果为  $12.0 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ，在目标值范围内。后续维持 500 mg q8h 方案给药，于复测结果后 3 d 及 11 d 再次测定万古霉素药物浓度，结果分别为  $14.5$ ， $16.0 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ，复测结果均在目标值范围内，于末次测定结果 3 d 后患者康复出院，且未出现药源性肾损伤。

#### 2.6 个体化给药平台效果评价

本软件自 2022 年 3 月起投入实际临床应用，

截至 9 月底，共通过本平台发出万古霉素个体化给药报告 397 份。接受万古霉素调整建议 229 份，其中 136 例患者在接受调整建议后进行万古霉素浓度复测，在目标值范围的有 113 例，占比 83.1%。未接受建议 168 例；未接受建议且复测的 55 例；在目标值范围的有 14 例，仅占 25.5%。结果见图 4。

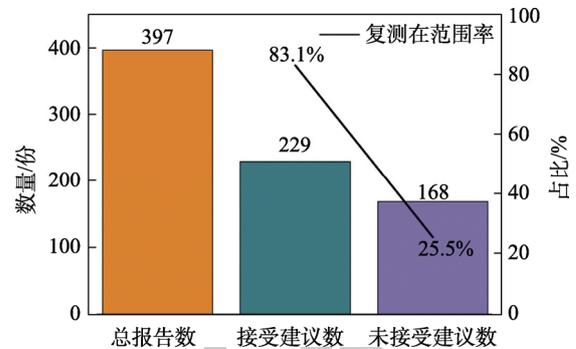


图 4 万古霉素个体化给药辅助决策平台临床应用效果  
Fig. 4 Effectiveness of vancomycin individualized dosing-assisted decision platform for clinical application

将收集得到的最大后验贝叶斯预测值与实测值进行分析比较，见图 5。结果显示，本个体化给药辅助平台预测结果与实际测得结果有很好的的一致性， $R^2=0.852$ 。经计算得 MPE 和 MAPE 的结果分别为 1.38%，21.2%，预测性能良好。

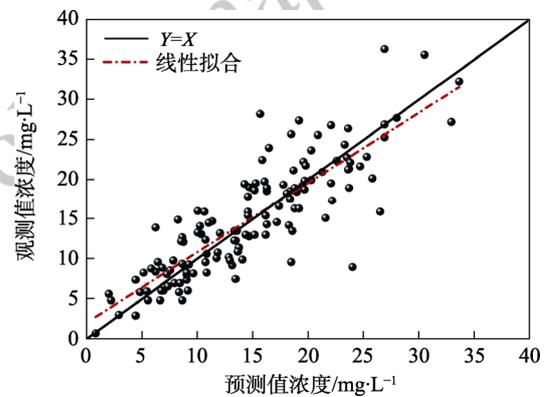


图 5 万古霉素个体化辅助决策给药平台最大后验贝叶斯预测值与实际观测值相关性  
Fig. 5 Correlation between maximum a posteriori Bayesian predictions and actual observations for vancomycin individualized dosing-assisted decision platform

### 3 讨论

基于模型引导的精准用药可提高药物治疗的安全性、有效性、经济性和患者依从性。本研究基于已成功构建并验证可行的成人患者群体药动学模型和 Bayesian 反馈法，研发了万古霉素个体化给药辅助决策平台。经过测试优化以及 6 个多月的临床应用后，结果显示本平台具有操作便捷、

功能完善、性能优良等特点。此外,该平台内嵌于临床药师工作站,便于线上发送个体化给药报告,兼具良好的可操作性及互动性。

现有的万古霉素个体化给药软件多存在操作过程繁琐,界面复杂晦涩,需要掌握 PPK 原理且经过培训的专业人员使用,且平台多为单机版,无传输功能,对于患者的基本信息、用药信息、浓度测定结果等需要手动输入,复杂且耗时,难以投入实际临床应用中<sup>[11,22]</sup>。本平台连接医院内网系统,通过 ETL 工具从医院的数据中心抽取医院的临床数据,并通过 getClinicalInfo 方法从医院数据库中获取相应患者信息,大大节省了录入、上传及下载患者信息数据文件的时间,同时减少了手工录入信息可能产生的差错;本平台应用了 Apache 软件基金会开发的 JAVA 语言中的 commons-math3 科学计算类库,以梯度下降算法实现个体药动学参数的计算,无需额外调用 NONMEM 软件,界面简洁,运行流畅,可靠性强;经培训后的操作人员仅需 5 min 即可完成简单的万古霉素个体化给药建议,操作简便快捷,在实际应用场景中接受度高,实用性强;且通过临床药师工作站平台,监测员可直接发送个体化给药建议给相应病区的临床药师,沟通高效,反馈及时。

此外,现有的个体化给药软件大多只能估算达稳态后,重复给药情况下万古霉素浓度值,在用药情况复杂,需额外加用药物或阶段性停药等情景下,这些软件的浓度估算值则不能反映真实的情况<sup>[17]</sup>。而本平台可以实时抓取医院数据系统中患者用药信息的变化,适用范围广,对于复杂场景需灵活调整给药方案的情况也同样适用;本平台亦适用于对非稳态的血药浓度数据进行模拟计算,从而更早地对给药方案进行调整和干预。

常用万古霉素注射剂的规格为每瓶 0.5 g(50 万单位),实际临床配制时多以其规格的整数倍使用,本平台充分考虑这一临床实际应用场景,设计了自定义模拟功能。操作人员可根据患者原方案与测定的血药浓度结果模拟适合实际临床应用的给药方案,例:某患者感染 MRSA,临床经验性用万古霉素 1 000 mg q12 h,于第 3 天用药前 0.5 h 抽血测定万古霉素血清药物浓度,测定结果为 25.8 mg·L<sup>-1</sup>,超出目标值范围(10~20 mg·h<sup>-1</sup>),此时,需对该患者使用的万古霉素进行减量处理,可采取的方案为 500 mg q8h,500 mg q12h,1 000 mg q24h。

通过自定义模拟功能对以上 3 个给药方案进行模拟后显示,500 mg q8h 方案下达稳态后万古霉素谷浓度估算值为 20.1 mg·L<sup>-1</sup>,AUC 642.7 mg·h·L<sup>-1</sup>;500 mg q12h 方案下达稳态后万古霉素谷浓度估算值为 16.1 mg·L<sup>-1</sup>,AUC 502.3 mg·h·L<sup>-1</sup>;1 000 mg q24h 方案下达稳态后万古霉素谷浓度估算值为 15.7 mg·L<sup>-1</sup>,AUC 502.3 mg·h·L<sup>-1</sup>。根据上述模拟结果,可以推荐临床使用 500 mg q12h 或 1 000 mg q24h 给药方案。这一功能便于监测员把握每一位患者进行剂量调整后的预期浓度,更具参考价值。若后续再行测定,可与估计值比较,一方面可以及时把握患者生理生化水平的变化;另一方面,可以作为外部验证数据,考察本平台模拟结果的准确度。

然而,本平台也存在一定的局限性。包括:①本平台依赖的万古霉素 PPK 模型来源于 2009—2011 年,使用万古霉素并进行 ≥1 次药物浓度测定的患者,虽然平台对于符合纳入标准的人群预测性能尚可,但其建立时间较早,不能完全反映当今患者的生理病理及感染状态,需对平台的 PPK 模型进行更新优化,使其更符合当今患者特征;②该模型数据来源于全院用万古霉素治疗的成人患者,满足大部分患者需求,预测值与实测值一致性较好,但对于老年、儿童、肾功能不全患者,以及进行影响药物清除代谢的操作如 CRRT、腹透、ECMO 等患者并不适用;③本平台连接 HIS 系统,自动获取该院患者基本信息及用药信息,但出于保护患者隐私等考虑,目前仅服务于该院患者,暂不能应用于更广泛的群体。但这种量体裁衣式个体化给药辅助平台的建立,可以为各医院构建符合本院特征并能够实际应用于临床的个体化给药辅助决策系统提供参考。

本研究基于已成功构建的万古霉素群体药动学模型,结合智能化信息系统实现了治疗药物监测过程中的个体化给药方案调整,并为将来其他药物以及其他医院的个体化给药软件开发提供了参考。

**致谢:**杭州睿杰信息技术有限公司协助了软件的模块设计工作,负责了软件编码,并协助了软件后期的测试工作,在此感谢他们对本软件研发工作的辛苦付出!

## REFERENCES

[1] RYBAK M J. The pharmacokinetic and pharmacodynamic

- properties of vancomycin[J]. Clin Infect Dis, 2006, 42(Suppl 1): S35-S39.
- [2] RYBAK M J, LE J, LODISE T P, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists[J]. Am J Health Syst Pharm, 2020, 77(11): 835-864.
- [3] OKANO A, ISLEY N A, BOGER D L. Total syntheses of vancomycin-related glycopeptide antibiotics and key analogues[J]. Chem Rev, 2017, 117(18): 11952-11993.
- [4] HE N, SU S, YE Z K, et al. Evidence-based guideline for therapeutic drug monitoring of vancomycin: 2020 update by the division of therapeutic drug monitoring, Chinese pharmacological society[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71(Suppl 4): S363-S371.
- [5] DENG R, GIBIANSKY L, LU T, et al. Bayesian population model of the pharmacokinetics of venetoclax in combination with rituximab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: Results from the phase III MURANO study[J]. Clin Pharmacokinet, 2019, 58(12): 1621-1634.
- [6] WOILLARD J B, DEBORD J, MONCHAUD C, et al. Population pharmacokinetics and Bayesian estimators for refined dose adjustment of a new tacrolimus formulation in kidney and liver transplant patients[J]. Clin Pharmacokinet, 2017, 56(12): 1491-1498.
- [7] IRTAN S, SAINT-MARCOUX F, ROUSSEAU A, et al. Population pharmacokinetics and Bayesian estimator of cyclosporine in pediatric renal transplant patients[J]. Ther Drug Monit, 2007, 29(1): 96-102.
- [8] JIAO Z, LI X G, SHANG D W, et al. Model informed precision dosing: China expert consensus report[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther(中国临床药理学与治疗学), 2021, 26(11): 1215-1228.
- [9] GERVASINI G, BENÍTEZ J, CARRILLO J A. Pharmacogenetic testing and therapeutic drug monitoring are complementary tools for optimal individualization of drug therapy[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2010, 66(8): 755-774.
- [10] PAI M P, NEELY M, RODVOLD K A, et al. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2014(77): 50-57.
- [11] FUCHS A, CSAJKA C, THOMA Y, et al. Benchmarking therapeutic drug monitoring software: A review of available computer tools[J]. Clin Pharmacokinet, 2013, 52(1): 9-22.
- [12] PROOST J H, MEIJER D K F. MW/Pharm, an integrated software package for drug dosage regimen calculation and therapeutic drug monitoring[J]. Comput Biol Med, 1992, 22(3): 155-163.
- [13] GAO Y C, JIAO Z, HUANG H, et al. Development of decision system for individualization of vancomycin dosage[J]. Acta Pharm Sin(药学报), 2018, 53(1): 104-110.
- [14] JELLIFFE R W. 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.
- [15] LIU X Q, JIAO Z, GAO Y C, et al. Progress in development and application of decision-making systems for individualized dosing[J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2019, 54(1): 1-8.
- [16] GUO X Z, LIN R F, LIN W W. Development of software for individualizing dosage regimens of vancomycin based on population pharmacokinetics models[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther(中国临床药理学与治疗学), 2021, 26(1): 30-39.
- [17] LI F, LIU X L. Study on application of JPKD population pharmacokinetics software in individualized administration of vancomycin[J]. Anti Infect Pharm(抗感染药), 2019, 16(2): 195-199.
- [18] LIU Y F, LIN W W, GUO X Z. Development of software for individualizing dosage regimens of oxcarbazepine based on population pharmacokinetics models[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2020, 37(20): 2537-2542.
- [19] WANG R, ZHU H J, HUANG Y J, et al. Application of a population pharmacokinetic model for vancomycin in patients with severe neurosurgical disease[J]. Chin J Infect Chemother(中国感染与化疗杂志), 2015, 15(5): 411-414.
- [20] YANG X, ZHANG H X, WANG H, et al. Application of physician-pharmacist-nurse integrated mobile workstation to the standardized training of clinical pharmacists: Taking heart failure patients as an example[J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药理学杂志), 2022, 42(9): 950-953.
- [21] MEINERT E, MILNE-IVES M, SURODINA S, et al. Agile requirements engineering and software planning for a digital health platform to engage the effects of isolation caused by social distancing: Case study[J]. JMIR Public Health Surveill, 2020, 6(2): e19297.
- [22] DURIEUX P, TRINQUART L, COLOMBET I, et al. Computerized advice on drug dosage to improve prescribing practice[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2008(3): CD002894. Doi: 10.1002/14651858.CD002894.pub2.

收稿日期: 2022-12-08

(本文责编: 曹粤锋)