

基于群体药动学模型的奥卡西平个体化给药软件研制

刘勇锋, 林玮玮*, 郭仙忠(福建医科大学附属第一医院药学部, 福州 350005)

摘要: 目的 研制基于群体药动学(population pharmacokinetics, PPK)模型的奥卡西平(oxcarbazepine, OXC)个体化给药软件。方法 根据已建立的成人和儿童 OXC 活性代谢物 10,11-二氢-10-羟基卡马西平(monohydroxycarbazepine, MHD)的 PPK 模型信息, 运用 MyEclipse、SQL Server、JRE 等工具研制 OXC 给药软件。软件开发方案包括软件需求分析、软件概要设计、软件详细设计、软件编码、软件测试以及软件维护和二次开发。**结果** 研制的 OXC 给药软件可实现患者信息输入和管理, 能自动调用 NONMEM 软件, 能预测多种具体给药方案下的 MHD 血药浓度, 供临床制定初始给药方案参考, 而且能结合已有的血药浓度监测信息和 Bayesian 反馈法更精准地预测血药浓度, 辅助临床进一步优化给药方案。**结论** 基于 MHD 的 PPK 模型研制的给药软件能快速方便地辅助成人和儿童癫痫患者 OXC 的个体化给药。

关键词: 奥卡西平; 10, 11-二氢-10-羟基卡马西平; 群体药动学; 个体化给药; 给药软件

中图分类号: R969.1

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)20-2537-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.20.019

引用本文: 刘勇锋, 林玮玮, 郭仙忠. 基于群体药动学模型的奥卡西平个体化给药软件研制[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(20): 2537-2542.

Development of Software for Individualizing Dosage Regimens of Oxcarbazepine Based on Population Pharmacokinetics Models

LIU Yongfeng, LIN Weiwei*, GUO Xianzhong(Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To develop a software for individualizing dosage regimens of oxcarbazepine(OXC) based on the population pharmacokinetics(PPK) models. **METHODS** OXC dosing software was developed by MyEclipse, SQL Server, JRE and so on, according to the monohydroxycarbazepine(MHD)'s PPK model of adults and children. The software developing schemes included requirement analysis, general design, detailed design, software coding, software test, software maintenance and software redevelopment. **RESULTS** The software was able to input and manage patient information, run NONMEM automatically, predict blood concentrations under various dosing regimens which could help initial dosage design, and predict blood concentrations more accurately based on therapeutic drug monitoring results and Bayesian method in dosage adjustment. **CONCLUSION** This new developed software based on MHD's PPK models can give assistance to facilitate the individualized therapy for epilepsy patients expediently.

KEYWORDS: oxcarbazepine; monohydroxycarbazepine; population pharmacokinetics; dose individualization; dosing software

奥卡西平(oxcarbazepine, OXC)是一种治疗成人及儿童癫痫部分性或部分继发全面性发作的一线抗癫痫药物。OXC 为卡马西平的 10-酮基衍生物, 临床用药的安全性和耐受性较卡马西平有所提高, 但仍存在个体差异大, 不良反应多等特点。多项研究^[1-5]提示 OXC 的疗效和不良反应与其活性代谢物 10,11-二氢-10-羟基卡马西平(monohydroxycarbazepine, MHD)的血药浓度密切相关。抗

癫痫药物治疗监测实践指南^[6]指出, MHD 治疗窗为 3~35 mg·L⁻¹, 监测 MHD 血药浓度对 OXC 的剂量调整有重要参考意义。因此, MHD 血药浓度是临床制定 OXC 个体化给药方案的重要依据。

群体药动学(population pharmacokinetics, PPK)结合 Bayesian 法是国际公认的优化给药剂量计算方法^[7]。本研究团队既往应用 NONMEM 软件开展基于 PPK 模型的丙戊酸(valproic acid, VPA)^[8]和万

基金项目: 福建省科技厅引导性项目(2017Y0033); 福建医科大学启航基金项目(2017XQ1068)

作者简介: 刘勇锋, 男, 主管药师 Tel: (0591)87981630 E-mail: lyfxbl@163.com *通信作者: 林玮玮, 男, 博士, 副主任药师 Tel: (0591)87981630 E-mail: 372447583@qq.com

古霉素^[9]个体化给药研究,考虑到 NONMEM 软件应用于个体化给药时存在操作过程较繁琐,操作界面较晦涩,操作人员需掌握 PPK 原理并经过专业培训,不便于临床推广应用,因此,有必要开发自动化给药软件解决上述问题。本研究采用 JAVA 开发语言、J2EE 框架及 SQL Server 数据库,并结合既往已建立的 MHD PPK 模型研发能自动预测 MHD 血药浓度的 OXC 个体化给药软件,旨在为促进临床精准用药提供高效、便捷的工具。

1 材料和方法

1.1 MHD 的 PPK 模型

软件导入的 PPK 模型为本研究团队前期已建立的成人^[10]和儿童 MHD PPK 模型^[11]。

成人 MHD PPK 模型表达式:

$$K_a=0.46\text{ h}^{-1}, CL(CL/F)=2\times(GFR/80)^{0.754}\times(BW/70)^{0.482}, V(V/F)=96.2\text{ L}.$$

儿童 MHD PPK 模型表达式为:

$$K_a=0.83\text{ h}^{-1}, CL(CL/F)=1.68\times(BW/70)^{k_1}, V(V/F)=14.7\text{ L};$$

$$\text{其中 } k_1=0.624-(0.233\times BW^{219})/(8.97^{219}+BW^{219}).$$

上式中 K_a 为吸收速率常数(h^{-1}); CL 为表观清除率($\text{L}\cdot\text{h}^{-1}$); GFR 为患者的肾小球滤过率($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$); BW 为体质量(kg); V 为表观分布容积(L)。

1.2 运行环境及开发工具

处理器: Intel Core i3-3120M, 2.50G 及以上; 内存: 4G 及以上; 操作系统: Microft Window7/8 中文版; 开发工具: MyEclipse(Version 8.0), SQL

Server(Version 2014), JRE(Version 1.5), NONMEM 软件(Version 7.4)。

1.3 软件研发

1.3.1 模块设计 本软件主要由系统管理、浓度预测、NONMEM 代码维护 3 个模块组成。系统管理模块主要管理用户权限分配和资料信息; 浓度预测模块主要预测成人或儿童 MHD 血药浓度; NONMEM 代码维护模块主要维护给药软件所调用的 NONMEM 控制文件代码信息和存储地址。软件研发流程结构框架见图 1。

软件流程结构简述为操作员在血药浓度预测界面上, 输入患者姓名、年龄、体质量、给药时间以及给药剂量等信息。给药软件接收预测请求后, 根据成人或儿童 MHD 模型, 获取相应的模型控制程序文件, 生成预测数据文件, 给药软件接口模块整合控制程序、预测数据文件, 通过批处理方式实现对 NONMEM 软件调用, 调用运行 NONMEM 软件后, 生成预测浓度结果文件。通过读取预测浓度结果文件中的预测浓度后, 形成推荐预测浓度, 并显示于血药浓度预测界面。

1.3.2 软件开发方案 ①软件需求分析: 将成人及儿童癫痫患者 OXC 个体化给药涉及的相关信息以需求说明书形式完整、准确地表达出来; ②软件概要设计: 将确定的各项功能需求抽象为计算机所能识别的模块, 各模块下又划分具体功能模块; 设计力求高内聚、松耦合, 即各子模块相对独立, 相互调用通过接口实现; 接口应明确双方的标准、规则, 并明确相互之间所调用的参数类

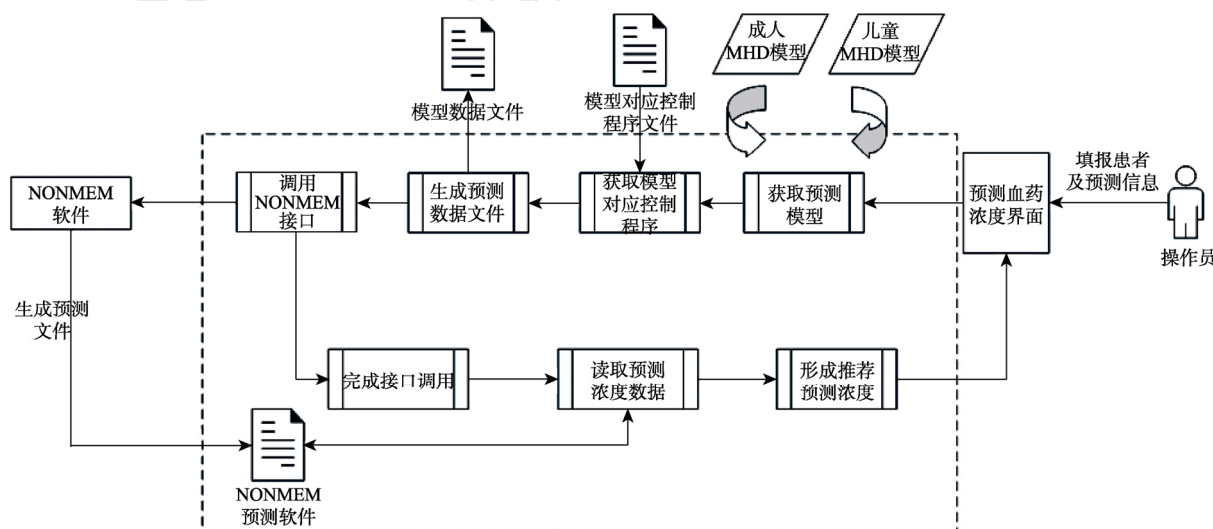


图 1 软件研发流程结构图

Fig. 1 Structure diagram of process in software development

型、参数个数等；③软件详细设计：具体描述每个模块的功能，并将功能描述转变为精确、结构化的过程描述；在软件概要设计指导下，设计用户界面与定义内部逻辑，抽象化公用方法，设计接口方法以及库表字段，定义模块之间接口，拟定基类及基类方法等；④软件编码：根据软件详细设计阶段拟定的每个模块、接口、基类等，利用面向对象的语言加以编码；软件编码力求规范化、文档化，源程序模块、接口模块代码应具备标准化、可读性强等特点，以便于后继软件维护；系统通过 shell 脚本等方式实现与成人模型、儿童模型相关的 Bayesian 反馈程序无缝集成；运用流行的 J2EE 框架研发软件，前端采用 ZK(用户操作界面)，后台采用 Spring 技术集成 JdbcTemplate 接口实现数据存储、查询操作；数据库采用 SQL Server，中间部署层采用 Tomcat6 应用服务器；⑤软件测试：在设计测试用例基础上检验软件的各个组成部分；包括单元测试、集成测试、确认测试；⑥软件维护和二次开发：根据临床需求，对软件作更新维护和二次开发，完善或增加功能模块，使软件更加便于临床应用。软件研发技术路线见图 2。

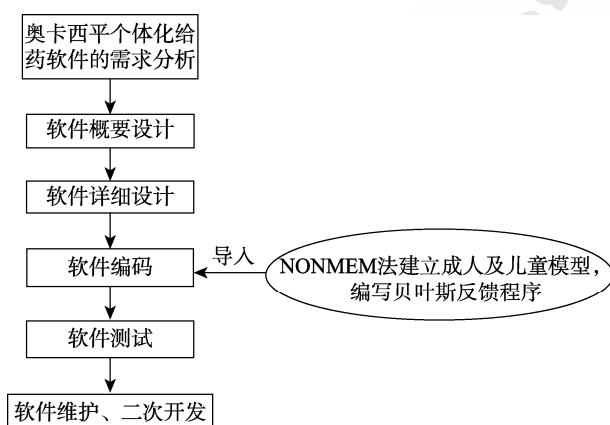


图 2 研发技术路线图

Fig. 2 Technology roadmap of development

2 结果

2.1 系统管理模块

系统管理主要管理用户权限分配和用户资料管理。用户权限分配包括管理员权限分配和操作人员用户权限分配。管理员权限除了能操作软件预测血药浓度外，还能置换或修改软件所应用的模型代码，对用户提出的账号注册作批准。操作人员权限仅能操作软件预测血药浓度。用户资料管理为输入及保存用户的资料，包括登录名、用户名字、性别、邮箱地址、电话号码等信息。

2.2 浓度预测模块

浓度预测模块包括成人 OXC 和儿童 OXC 2 个模块。2 个模块均包括初始给药方案推荐和调整剂量方案推荐 2 个子模块。现以介绍儿童 OXC 的 2 个子模块为例，阐述给药软件如何实现个体化给药。成人 OXC 的 2 个子模块的实现流程与儿童 OXC 模块类似。

儿童 OXC 的初始给药方案推荐子模块中，当临床确定选用 OXC 治疗后，输入患者基本信息包括性别(SEX)、年龄(AGE)、BW、拟定服药时间、预计采血时间等，点击预测浓度按钮后，软件生成预测结果的过程如下：

①根据用户输入信息，在后台生成 NONMEM 软件所能读取的.csv 格式的数据文件，数据文件中包含患者多种模拟给药方案；②给药软件自动调用 NONMEM 软件，运行载入数据文件的控制代码；③软件读取 NONMEM 软件的运行结果，自动生成供用户阅读的报表。此过程预测血药浓度的计算是依据群体的药动学(pharmacokinetics, PK)参数值，而不是个体 PK 参数值。此时，软件预测不同给药方案的稳态谷浓度，用户可选择与期望的目标血药浓度范围相接近的预测血药浓度对应的用药剂量及给药频次。该子模块的输入输出界面见图 3，医师可为患者程某选择 OXC 375 mg

剂量	75mg	150mg	225mg	300mg	375mg	450mg	525mg	600mg	675mg	750mg
预测浓度	3.72	7.44	11.15	14.87	18.59	22.30	26.02	29.74	33.46	37.18

图 3 初始给药方案输入输出界面

Fig. 3 Input-output interface of initial dosing regimen

q12h 的初始给药方案, 预期达到 15~20 mg·L⁻¹ 的稳态谷浓度范围。

如果患者在原有给药方案下通过治疗药物监测已获知血药浓度, 患者出现疗效不满意或出现剂量相关不良反应, 结合血药浓度监测结果需要调整药物剂量时, 用户可考虑操作调整剂量方案推荐子模块。输入患者原有给药方案中的基本信息(包括 SEX、AGE、BW、实际服药时间、实际采血时间、血药浓度监测结果等), 点击预测浓度按钮后, 软件生成预测结果, 其过程与初始给药方案推荐子模块的预测结果生成过程类似。此过程获得的预测血药浓度是依据个体 PK 参数值计算的结果, 个体 PK 参数值通过导入血药浓度监测数据后, 应用 Bayesian 原理, 由 NONMEM 软件的\$ESTIMATION POSTHOC 模块计算获得。

儿童剂量调整方案推荐子模块中, 本研究还添加了 OXC 剂型转换情况下的剂量推荐功能。将患者既往资料及血药浓度监测数据输入软件后, 预测若改服 OXC 片后多种具体方案下将达到的稳态谷浓度, 医师可依据模拟结果结合目标浓度范围选择片剂的给药方案。

此外, 在以上所有子模块中, 软件还规定了自定义输入输出功能, 即用户自行输入某具体给药方案情况下所能达到稳态血药浓度。

2.3 NONMEM 代码维护模块

NONMEM 代码维护模块记录软件所调用的 NONMEM 控制文件代码的信息及存储地址, 供管理员用户维护或更换 NONMEM 控制代码时使用。

2.4 典型案例

2.4.1 初始给药方案推荐 1 例脑膜瘤术后继发癫痫的成人患者(男, 65 岁, 53 kg, 肌酐值 120.8 μmol·L⁻¹), 患者有慢性肾脏病病史且其发作类型为简单部分性发作。医师决定为其选用 OXC 片, 药师用 CKD-EPI 公式计算患者 GFR 为 53.9 mL·min⁻¹, 药师与患者协商后, 拟定的服药时间为早晚 7 点, 预计采血时间为 1 周后早上 6:30。药师将这些资料输入软件后, 模拟服用 OXC 75, 150, 225, 300 mg q12h 预期将达到 4.4, 8.7, 13.1, 17.4 mg·L⁻¹ 的稳态谷浓度。考虑到患者术后发作 2 次但发作症状较轻, 经与医师协商后, 医师给予患者 150 mg q12h OXC 以达到 5~10 mg·L⁻¹ MHD 的稳态谷浓度范围。

患者 1 周后院内早上 6:15 查 MHD 血药浓度, MHD 血药浓度为 7.5 mg·L⁻¹(预测偏差 16.0%)。从住院病程记录来看, 患者近 1 周无癫痫发作且 GFR 与前相近, 血常规、肝功能正常。

2.4.2 调整剂量方案推荐 1 例诊断为复杂部分继发全面性发作的儿童患者(男, 12 岁, 43 kg)服用 VPA 缓释片 0.5 g q12h, 而患者 VPA 的谷浓度已达到治疗浓度范围(85.2 mg·L⁻¹, 浓度范围 50~100 mg·L⁻¹)。但是, 仍有每月 4~5 次发作, 医师决定给予 1 日 2 次 OXC。药师与患者沟通后, 应用软件, 拟定的服药时间为早晚各 8 点, 预计采血时间为 1 个月后早上 7:30, 模拟服用 OXC 150, 300, 450, 600 mg q12h 将分别达到 5.7, 11.4, 17.1, 22.8 mg·L⁻¹ 的稳态谷浓度, 考虑到患者癫痫发作频繁, 经与医师协商后, 医师给予患者 600 mg q12h OXC 以达到 20~25 mg·L⁻¹ MHD 的稳态谷浓度范围。

患者 2 周后复诊, 诉癫痫发作已得到控制, 但是服用 OXC 后经常感到头晕和恶心。患者 MHD 血药浓度在早上 7:40 采集, 血药浓度为 31.0 mg·L⁻¹。考虑头晕和恶心可能为高 MHD 血药浓度导致的药物不良反应, 药师将患者资料和已测血药浓度输入软件, 软件再次预测患者服用 OXC 300, 375, 450 mg q12h 将分别达到 14.1, 17.7, 21.2 mg·L⁻¹ 的稳态谷浓度。依据预测结果并与医师商量后, 医师最终将 OXC 减量至 OXC 450 mg q12h。

患者 1 个月后复诊, 并在早上 7:53 复查 MHD 血药浓度, MHD 血药浓度为 22.7 mg·L⁻¹(预测偏差为 6.6%)。患者家属告知医师, 患者目前仍然没有发作, 但是已接近 1 个月无头晕和恶心等不良反应。此外, 患者的血常规、肝功能、肾功能复查结果正常。

3 讨论

个体化给药是抗癫痫药物治疗的热点和趋势。虽然关于 OXC PPK 模型已有多篇文献^[10-14]报道, 但国内外基于 PPK 模型的 OXC 给药软件尚未见报道, 本研究基于之前所建的 PPK 模型和 Bayesian 反馈理论, 研发了国内首个 OXC 个体化给药软件。经过测试和临床应用后, 结果显示本软件具有运行稳定, 功能齐备, 使用方便等特点。此外, 该软件在 JRE1.5 平台上开发, 目前常用的 Win7/Win8 操作系统均可运行, 系统兼容性较好。

该软件的著作权登记号为 2019SR0446196。

本软件调用的 NONMEM 软件为目前国际公认的用作 PPK 建模与仿真的 PK 软件, PK 参数估算结果准确可靠。但是, 将 NONMEM 软件作个体化给药实践时, 需要专业人员编写 FORTRAN 代码和 EXCEL 数据文件, 在 DOS 界面上输入命令, 再从生成的 EXCEL 结果文件查找预测的血药浓度, 临床应用较不方便。本研究研制的个体化给药软件操作界面友好, 输入患者资料及给药信息后, 即可自动生成相应的 EXCEL 数据文件, 通过自动调用相应的后台已编写好的包含 Bayesian 反馈程序的 FORTRAN 代码, 自动运算并输出相应给药方案下的预期血药浓度结果, 供用户参考。

目前, 一些基于 PPK 模型的个体化给药软件, 例如用于计算氨基糖苷类药物用药方案的 TCI Works 软件(<http://www.tciworks.info/>), 用于设计他克莫司用药方案的计算软件(<http://www.poppk-beijing.org/TDM.htm>)以及用于设计多种治疗药物给药方案的 JPKD 软件(<http://pkpd.kmu.edu.tw/jpkd>)等^[15]通常先由用户设定目标浓度, 再根据输入的患者资料、给药信息估算患者所需的给药剂量。使用这些软件输出的推荐剂量结果经常介于患者方便服用剂量之间, 临床选择剂量时操作不方便, 例如, JPKD 软件估算某患者 VPA 目标稳态谷浓度 $50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时对应的剂量方案为 VPA 缓释片 355 mg q12h , VPA 缓释片由于缓释结构原因只能对半掰开, 可选择的给药方案有 250, 500, 750, $1\ 000 \text{ mg q12h}$ 等, 那么临床为此患者开具处方时只能选择与估算剂量接近的方案(如 250 mg q12h 或 500 mg q12h), 这样容易导致实际监测浓度较目标浓度偏差较大, 患者发生疗效不足或剂量相关不良反应的风险增加。

然而, 本研究软件设计给药方案的模式与既往软件存在显著不同, 即直接模拟临床常用或患者方便服用的具体给药方案下的血药浓度, 医师可结合自己期望达到的血药浓度范围快速选择对应的剂量, 不需要作任何剂量转换, 较先前给药软件结果更加直观, 避免了剂量换算时的差错。此外, 本研究设计的软件较既往的软件有两方面改进, 一是本研究软件可以任意设定给药时间, 且无需固定给药间隔, 更加符合临床治疗需要; 二是多了自定义输入输出模块, 即预测用户自行设计的某个具体给药方案下的血药浓度, 临床应

用更加方便。

此外, 已发表的基于 MHD PPK 模型制定的 OXC 给药剂量推荐表^[10-11]在临床应用时, 医师能根据表格对应的目标浓度范围和患者信息资料, 快速为具体患者选择初始给药剂量方案, 较传统的经验给药模式, 能使患者较快地达到目标浓度范围, 从而达到理想的治疗效果。但是, 给药剂量推荐表在临床应用时也存在一些缺陷, 而本研究的给药软件能克服这些缺陷: ①给药剂量推荐表主要推荐的是达到某个目标浓度范围的初始剂量, 但是有些临床医师希望知道某个具体给药方案下所能达到的预期血药浓度是多少, 给药剂量表无法实现, 而给药软件可以实现; ②多数给药剂量推荐表通常只对应 1 个浓度范围。但是, 临床实践时, 医师通常结合患者的具体情况, 针对不同患者, 医师期望达到的目标浓度范围有所不同, 本研究的给药软件可以模拟多个具体给药方案下所能达到的血药浓度, 覆盖临床多个目标浓度范围, 软件较给药剂量推荐表在临床实践中更加方便; ③依据给药剂量表制定初始给药方案后, 如果患者实际监测的血药浓度未达到目标范围, 给药剂量表无法用于临床给药方案的调整, 而研发的给药软件能结合实际监测的血药浓度信息和 Bayesian 反馈法更精准地估算血药浓度, 辅助临床调整给药方案。

4 结论

本研究研制了基于成人和儿童 MHD 的 PPK 模型的 OXC 给药软件, 该软件能较好地辅助临床 OXC 的个体化给药, 医师可查看患者多个具体给药方案下的预测血药浓度, 并结合基于该患者临床情况的预期目标浓度范围选择给药方案, 为临床个体化给药提供参考。

REFERENCES

- [1] YANG J J, WANG C X, ZHOU Z Y, et al. Determination of oxcarbazepine and its active metabolite 10-hydroxycarbamazepine in human serum by LC-MS/MS and its clinical application [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2019, 36(22): 2823-2827
- [2] SATTler A, SCHAEFER M, MAY T W. Relationship between mono-hydroxy-carbazepine serum concentrations and adverse effects in patients on oxcarbazepine monotherapy [J]. Seizure, 2015(31): 149-154.
- [3] WANG Y, ZHANG H N, CHEN Y J, et al. Relation between serum concentration of the active metabolite and the efficacy and safety of oxcarbazepine [J]. Herald Med(医药导报), 2016, 35(9): 955-959.

- [4] LAO R J, LI W E, HU R L, et al. Serum concentration monitoring of oxcarbazepine for children epilepsy and its clinical application [J]. China Pharmaceut(中国药业), 2016, 25(17): 88-90.
- [5] HE Y F, CHENG G, ZHOU S X, et al. HPLC determination of active metabolite of oxcarbazepine-licarbazepine in human plasma [J]. Central South Pharmacy(中南药学), 2011, 9(9): 683-686.
- [6] PATSALOS P N, BERRY D J, BOURGEOIS B F, et al. Antiepileptic drugs: Best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies [J]. Epilepsia, 2008, 49(7): 1239-1276.
- [7] VAN DER MEER A F, MARCUS M A, TOUW D J, et al. Optimal sampling strategy development methodology using maximum a posteriori Bayesian estimation [J]. Ther Drug Monit, 2011, 33(2): 133-146.
- [8] LIN W W, JIAO Z, WANG C L, et al. Population pharmacokinetics of valproic acid in adult Chinese epileptic patients and its application in an individualized dosage regimen [J]. Ther Drug Monit, 2015, 37(1): 76-83.
- [9] LIN W W, 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(1): 29-37.
- [10] LIN W W, WANG C L, JIAO Z, et al. Glomerular filtration rate is a major predictor of clearance of oxcarbazepine active metabolite in adult Chinese epileptic patients: A population pharmacokinetic analysis [J]. Ther Drug Monit, 2019, 41(5): 665-673.
- [11] LIN W W, LI X W, JIAO Z, et al. Population pharmacokinetics of oxcarbazepine active metabolite in Chinese paediatric epilepsy patients and its application in individualised dosage regimens [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2019, 75(3): 381-392.
- [12] RODRIGUES C, CHIRON C, REY E, et al. Population pharmacokinetics of oxcarbazepine and its monohydroxy derivative in epileptic children [J]. Br J Clin Pharmacol, 2017, 83(12): 2695-2708.
- [13] YU Y, ZHANG Q, XU W, et al. Population pharmacokinetic modeling of oxcarbazepine active metabolite in Chinese patients with epilepsy [J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet, 2016, 41(4): 345-351.
- [14] QUE W C, CHENG Y, QIU H Q, et al. Population pharmacokinetics of the active metabolite of oxcarbazepine in Chinese patients with epilepsy [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2018, 38(15): 1582-1585, 1594.
- [15] DENG C H, ZHANG G M, BI S S, et al. Therapeutic drug monitoring software of tacrolimus for Chinese renal transplant patients [J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2010, 45(10): 775-779.

收稿日期: 2019-11-26

(本文责编: 沈倩)