

· 用药指南 ·

运用简化 Excel 表格程序设计血管外给药方案*

苏银法

(浙江省温州市第二人民医院药剂科, 325000)

[摘要] 目的 建立一种简便的血管外给药方案。方法 采用 Excel 软件编写基于药动力学参数的给药方案设计程序。结果 输入药动力学参数、给药间隔(τ)、给药剂量初值或维持量(d)和药后时间(t)后, Excel 表格显示首次给药后的 t 时刻血药浓度、浓度-时间曲线下面积(AUC)值;通过对 Excel 表格的操作,显示第 n 周期(或稳态)任一次给药后的 t 时刻血药浓度、 AUC 值, Excel 规划求解法获得最大给药剂量(d_{\max})、最低给药剂量(d_{\min})、有效血药浓度时间(t_{ec})。结论 该方法设计简单,使用直观简便,既能为临床用药提供安全有效的剂量,又能对某一用药方案作出评价。

[关键词] 给药方案;药动力学;Excel;血管外给药

[中图分类号] R969.3; TP391.13

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2006)09-0965-03

The Plasma Concentration and Dosage Regimen Design of Extra Venous Administration by Excel Spreadsheet

SU Yin-fa (Department of Pharmacy, the Second People's Hospital of Wenzhou, Wenzhou 325000, China)

ABSTRACT Objective To establish a simplified method of dosage regimen design of extra venous administration.

Methods Microsoft Excel was used to make a program by the pharmacokinetic parameters to show the dosage regimen.

Results After inputting the pharmacokinetic parameters, dosing interval (τ), and maintenance dose (d), the Excel spreadsheet displayed plasma concentration and area under curve (AUC) after the 1st administration. The time of the effective plasma concentration (t_{ec}), the minimum dose (d_{\min}) and maximum dose (d_{\max}) were obtained by program solution on Excel.

Conclusion This design method can provide safe and effective dosage for clinical administration and evaluate a dosage regimen.

KEY WORDS Dosage regimen; Pharmacokinetics; Microsoft Excel; Extra venous administration

给药方案设计是临床药物治疗学的重要内容,也是合理用药的重要手段。采用 Excel 软件制定给药方案是计算机辅助制定给药方案中一种切实可行的方法,笔者曾采用 Excel 表格对血管外给药的方案设计进行了研究^[1-3],其单元格的公式编辑,尤其是计算稳态血药浓度的单元格编辑仍显繁琐,不利于该方法的推广应用。笔者就血管外给药方案设计中 Excel 表格的编程简化问题提出一些解决方法。

1 原理与方法

1.1 原理 给定参数 $\alpha, \beta, \gamma, V, k_{21}, k_{31}, k_a, t_{lag}$, 则血管外单次给药后的预期血药浓度 $c(t) = d/V [B_1 e^{-\alpha(t-t_{lag})} + B_2 e^{-\beta(t-t_{lag})} + B_3 e^{-\gamma(t-t_{lag})} - (B_1 + B_2 + B_3) e^{-k_a(t-t_{lag})}]$ 其中当 $\gamma, \beta = 0$ 时, $B_1 = k_a / (k_a - k)$, $\alpha = k$; $\gamma = 0, \beta = k_a (k_{21} - \alpha) / (\beta - \alpha) / (k_a - \alpha)$, $B_2 = k_a (k_{21} - \beta) / (k_a - \beta) / (\alpha - \beta)$; $\gamma, \beta, \alpha > 0, B_1 = k_a (k_{21} - \alpha) / (k_{31} - \alpha) / (\beta - \alpha) / (\gamma - \alpha) / (k_a - \alpha)$, $B_2 = k_a (k_{21} -$

$\beta) / (k_{31} - \beta) / (\alpha - \beta) / (\gamma - \beta) / (k_a - \beta)$, $B_3 = k_a (k_{21} - \gamma) / (k_{31} - \gamma) / (\alpha - \gamma) / (\beta - \gamma) / (k_a - \gamma)$, 第 s 次给药 $t = t_{lag}$ 时的血药浓度 $c(s; t_{lag}) = c(s-1; \tau_{s-1} + t_{lag})$ 。

1.2 Excel 表格程序 单元格 B3 ~ B10 输入 $\alpha, \beta, \gamma, V, k_{21}, k_{31}, k_a, t_{lag}$ 。

B11 = IF(AND(B5 = 0, B4 > 0), B9 * (B7 - B3) / (B9 - B3) / (B4 - B3), IF(B4 = 0, B9 / (B9 - B3), B9 * (B7 - B3) * (B8 - B3) / (B4 - B3) / (B5 - B3) / (B9 - B3)); B12 = IF(AND(B5 = 0, B4 > 0), B9 * (B7 - B4) / (B9 - B4) / (B3 - B4), IF(B4 = 0, B9 * (B7 - B4) * (B8 - B4) / (B3 - B4) / (B5 - B4)); B13 = IF(B5 = 0, 0, B9 * (B7 - B5) * (B8 - B5) / (B3 - B5) / (B4 - B5) / (B9 - B5))。

C4 ~ E4 开始输入每次给药的给药间隔(τ), 给药剂量(d), 瞬时(t)。

F4 = (F3 + \$D4 * \$B\$11 / \$B\$6) * EXP(-\$B\$3 * C4), G4 = (G3 + \$D4 * \$B\$12 / \$B\$6) * EXP(-\$B\$4 * C4)。

H4 = (H3 + \$D4 * \$B\$13 / \$B\$6) * EXP(-\$B\$5 * C4)。

I4 = (I3 + \$D\$4 * (\$B\$11 + \$B\$12 + \$B\$13) / \$B\$6) * EXP(-\$B\$9 * C4)。

[收稿日期] 2005-08-10

[基金项目] * 温州市科技局资助项目(编号: Y2003-A075)

[作者简介] 苏银法(1962-),男,浙江温州人,主任药师,学士,主要从事临床药学工作。电话:(0)13587618206, E-mail: suyinfo@yahoo.com.cn。

$$J4 = F3 * EXP(-B3 * (E4 - B10)) + G3 * EXP(-B4 * (E4 - B10)) + H3 * EXP(-B5 * (E4 - B10)) - I3 * EXP(-B9 * (E4 - B10)) + D4 / B6 * (B11 * EXP(-B3 * (E4 - B10)) + B12 * EXP(-B4 * (E4 - B10)) + B13 * EXP(-B5 * (E4 - B10)) - (B11 + B12 + B13) * EXP(-B9 * (E4 - B10)))$$

$$K4 = (F3 + D4 / B6 * B11) / B3 * (EXP(-B3 * B10) - EXP(-B3 * (C4 + B10))) + IF(AND(B5 = 0, B4 = 0), 0, (G3 + D4 * B12 / B6) / B4 * (EXP(-B4 * B10) - EXP(-B4 * (C4 + B10)))) + IF(B5 = 0, 0, (H3 + D4 * B13 / B6) / B5 * (EXP(-B5 * B10) - EXP(-B5 * (C3 + B10)))) - (I3 + D4 * (B11 + B12 + B13) / B6) / B9 * (EXP(-B9 * B10) - EXP(-B9 * (C4 + B10)))$$

选定单元格 G4 ~ K4, 往下复制, Excel 表格显示每次给药后 t 时刻的预期血药浓度和 AUC 值。按 F4 功能键可以使单元格的绝对引用、相对引用和混合引用相互切换。

1.3 Excel 表格的操作 对于非周期性给药, 上述编辑的 Excel 工作表显示每次给药后的预期血药浓度, 其给药间隔、给药剂量可以按临床需要及时变换; 对非等间隔 (如 $\tau = 4, 6, 14$ h) 周期性给药, 可以通过 Excel 表格程序的操作, 计算第 n 周期任意次给药后的血药浓度和 AUC 值: ①选择“工具”“选项”“重新计算”“迭代计算”, 并在“最多迭代计算次数”框中的默认值 (100) 改为 $n - 1$ 值, 确定; ②选定单元格 F3 ~ I3 (事先为空格或为 0), 输入 = F6 ~ I6, 同时按住 Ctrl + Shift 键, 按 Enter, 即从单元格 J4、K4 开始, 显示第 n 周期每次给药后的血药浓度和 AUC(n, s) 值; ③若“最多迭代计算次数”采用默认值 (100), 则可获得稳态每次给药后的预期血药浓度和 AUC(s) 值。

根据 AUC(n, s) 和 AUC(s), 计算达坪分数 $F(n, s) = AUC(n, s) / AUC(s)$; 根据最低有效浓度 (MEC) 和最低中毒浓度 (MTC), 采用规划求解法计算: ①最小和最大给药量 (d_{min} 和 d_{max}); ②在 $d_{min} \sim d_{max}$ 内取维持量, 计算血浓度峰值前后 $c^{(n,s)}(t)$ 或 $c^{(s)}(t) = MEC$ 的时刻点 t , 其差值即 t_{ec} , 当 $t = t_{lag}$ 的血药浓度大于 MEC 时, 则峰前有效血药浓度时间从 $t = t_{lag}$ 开始, 当 $\tau_s + t_{lag}$ 的血药浓度大于 MEC 时, 则峰后有效血药浓度时间至 $\tau_s + t_{lag}$ 止。

根据 t_{ec} 值及具体药物的毒性和作用特点, 考虑是否采用负荷剂量, 方法是: 在表 2 (即稳态) 情况下, 在单元格 L4 中输入负荷量后的间隔时间。 $M4 = (F4 + G4 + H4 - I4) * B6 / (B11 * EXP(-B3 * L4) + B12 * EXP(-B4 * L4) + B13 * EXP(-B5 * L4)) - (B11 + B12 + B13) * EXP(-B9 * L4)$

2 应用与结果

2.1 实例 某药的个体化参数为: $\alpha = 0.22 \text{ h}^{-1}$, $\beta = 0.076 \text{ h}^{-1}$, $k_a = 0.668 \text{ h}^{-1}$, $k_{21} = 0.192 \text{ h}^{-1}$, $V_1 = 50 \text{ L}$, $F = 0.9$, $t_{lag} = 0.5 \text{ h}$ 。MTC = $10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, MEC = $2 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, 给药方案要求每天 3 次给药, 给药间隔 $\tau_1 = 4 \text{ h}$, $\tau_2 = 6 \text{ h}$, $\tau_3 = 14 \text{ h}$, $\tau_{1*} = 4 \text{ h}$ 。试确定维持量、负荷剂量, 若取维持量 $d = 200 \text{ mg}$, 分析给药方案。

将参数 $\alpha = 0.22$, $\beta = 0.076$, $\gamma = 0$, $V/F = 55.55556$, $k_{21} = 0.192$, $k_{31} = 0$, $k_a = 0.668$ 分别输入单元格 B3 ~ B9, τ 分别为 4, 6, 14 h, $d_{1-3} = 200$, t 分别为 2, 2, 2 h, 则预期血药浓度 ($t = 0, 2, 12 \text{ h}$), 见表 1。

该给药方案为每日 3 次不等间隔周期性给药, 需要计算稳态血药浓度, 这里采用“1.3”项的方法获得稳态第 1 ~ 3 次给药后 t 时刻的预期血药浓度 (表 2)。采用 Excel 规划求解得, $t_{max}(1, 1) = 3.88$, $t_{max}(1, 2) = 3.12$, $t_{max}(1, 3) = 2.81$; 稳态 $t_{max}(1) = 3.06$, $t_{max}(2) = 2.71$, $t_{max}(3) = 2.58$; 不难理解, 稳态一周期中 τ 值最大的一次给药, 如表 2 中 $\tau = 14 \text{ h}$, $t = 2.58$, 和 $t = 14.5$ ($\tau + t_{lag}$) 的血药浓度分别表示 c_{max} 和 c_{min} , 在表 2 工作表中 E6 单元格输入 14.5, J6 单元格为目标单元格, 设置 J6 单元格的目标值为 2 (MEC), 可变单元格取 D4 (编辑 D5、D6 = D4), Excel 规划求解得 $d_{min} = 138.14$; 若 E6 单元格输入 2.58 (t_{max}), J6 单元格为目标单元格, 目标值为 10 (MTC), 可变单元格取 D4 (编辑 D5、D6 = D4), 规划求解得 $d_{max} = 293.29$; 维持量可以在 $d_{max} \sim d_{min}$ 的范围内取值。

取维持量 $d = 200$, 将单元格 F3 ~ I3 置 0, 则 $t_{ec}(1, 1) = 2.62 \text{ h}$, $t_{ec}(1, 2) = 6 \text{ h}$, $t_{ec}(1, 3) = 14 \text{ h}$, 根据表 2 采用 Excel 规划求解得, $t_{ec}(1) = 4 \text{ h}$, $t_{ec}(2) = 6 \text{ h}$, $t_{ec}(3) = 14 \text{ h}$, 因第 1 周期 24 h 的 t_{ec} 合计值达 22.62 h, 不必采用负荷剂量 (计算 $d * = 366$), 根据表 1, 2 的 AUC 值计算达坪分数得 $F(1, 1) = 48.64\%$, $F(1, 2) = 72.64\%$, $F(1, 3) = 84.03\%$, 与文献 [1] 给出的计算结果完全一致。

3 讨论

笔者以前完成的表格程序^[1-3], 有一定的局限性: ①对非周期性给药, 如急救情况下的无规律给药, 无法

表 1 血管外第一次给药后的预期血药浓度及 AUC 值

参数	参数值	τ	d	t	c_{α}	c_{β}	c_{γ}	c_{ka}	c(t)	AUC
k 或 α	0.22				0.000 00	0.000 000	0	0.000 000		
β	0.076	4	200	2	0.432 93	2.414 5	0	0.298 299	2.085 497	9.046 425
γ	0	6	200	2	0.394 473	3.604 371	0	0.083 841	4.441 579	25.928 97
V/F	55.555 56	14	200	2	0.066 1	2.372 951	0	0.000 382	5.554 34	57.921 09
k_{21}	0.192									
k_{31}	0									
k_a	0.668									
t_{lag}	0.5									
B1	0.289 931									
B2	0.908 971									
B3	0									

表 2 血管外稳态一周期各次给药后的预期血药浓度及 AUC 值

参数	参数值	τ	d	t	c_{α}	c_{β}	c_{γ}	c_{ka}	c(t)	AUC
k 或 α	0.22				0.066 44	2.829 6	0	0.000 382		
β	0.076	4	200	2	0.460 49	4.502 3	0	0.298 325	4.657 842	18.600 26
γ	0	6	200	2	0.401 84	4.927 7	0	0.083 842	6.324 274	35.695 8
V/F	55.555 56	14	200	2	0.066 44	2.829 60	0	0.000 382	6.740 360	68.927 99
k_{21}	0.192									
k_{31}	0									
k_a	0.668									
t_{lag}	0.5									
B1	0.289 931									
B2	0.908 971									
B3	0									

进行血药浓度的预期;②对改变给药方案,如改变给药途径(静脉注射改为口服)、给药间隔或给药剂量,设计新的给药方案时已有一个基础血药浓度,原来的表格程序在制定新给药方案时有困难;③计算稳态血药浓度时,单元格的编辑显得冗长。笔者在本研究完成的表格程序,其单元格编辑节省一半工作量,其第 n 周期 s 次给药后时间 t 的血药浓度 $c(n,s;t)$ 、稳态第 s 次给药后 t 时刻的血药浓度 $c(s;t)$ 、 d_{min} 、 d_{max} 、达坪分数和负荷剂量等,均可通过 Excel 表格的简单操作,获得同样的计算结果。由于 Excel 软件是一种非常普及的办公软件,较之 GPAP 软件^[4],笔者建立的 Excel 表格形式的给药方案设计程序,不仅有利于广大临床药师更好地开展给药方案设计,而且也有利于医生能根据

药动力学参数开展个体化给药。

[参考文献]

- [1] 苏银法,杨秀斐,杜乐燕,等. 基于 Excel 软件的血管外多次给药方案设计[J]. 中国医院药学杂志,2004,24(12):766-768.
- [2] 宋谦和,苏银法. 基于 Excel 软件的二室模型血管外给药的方案设计[J]. 数理医药学杂志,2004,17(4):300-302.
- [3] 苏银法,杜乐燕. 基于 Excel 软件的一室模型血管外给药的方案设计[J]. 中国临床药理学杂志,2003,15(4):297.
- [4] 李霞,郭政,何颖,等. 药物·受体·酶与免疫反应动力学数据分析[M]. 哈尔滨:黑龙江科学技术出版社,1997.52-80.

欢迎订阅 2006 年 7 月出版的《医药导报》增刊

应广大作者、读者的要求,经湖北省新闻出版局审核批准,《医药导报》编辑部决定于 2006 年 7 月出版 1 期增刊,该增刊收录论文 200 余篇,定价 15.00 元。若需订购者请将订阅款直接汇至武汉市航空路 1 号《医药导报》编辑部,邮政编码:430030。并在汇款单上注明“增刊”字样,款到寄杂志。