

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.19.013

蒙特卡洛模拟优化不同地区肾移植受者伏立康唑静脉滴注治疗侵袭性烟曲霉菌感染的给药方案

胡莹, 庞丽丽, 林文静

(四川省成都市第六人民医院药剂科, 四川 成都 610051)

摘要:目的 应用蒙特卡洛模拟优化不同地区肾移植受者伏立康唑静脉滴注治疗侵袭性烟曲霉菌感染的给药方案。方法 查阅伏立康唑对不同地区(东部、东南部、北部和西部)烟曲霉菌的最低抑菌浓度(MIC)及其药动学资料,采用 Crystal Ball 软件模拟 5 000 例次后得到治疗靶标 $f \cdot AUC_{24h}/MIC > 25$ 的达标概率(PTA),并推荐最佳给药方案。结果 当静脉滴注每 12 h 350 mg 的伏立康唑应用于东部、北部和西部地区的肾移植受者时,其对烟曲霉菌的 PTA 值大于 90%,此时为最佳给药方案;而对于东南部地区的肾移植受者,即使静脉滴注每 12 h 400 mg 的伏立康唑,其对烟曲霉菌的 PTA 值亦小于 90%。结论 伏立康唑静脉滴注应用于我国不同地区肾移植受者治疗侵袭性烟曲霉菌感染时的最佳给药方案存在差异,对于东南部地区的肾移植受者,常规剂量静脉滴注伏立康唑无法达到满意的治疗效果。

关键词:蒙特卡洛模拟;伏立康唑;肾移植受者;烟曲霉菌

中图分类号:R965.2;R519

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)19-0042-03

Application of Monte Carlo Simulation on Optimizing Dosage Regimens of Intravenous Drip of Voriconazole Against Invasive *Aspergillus Fumigatus* Infection in Renal Transplant Recipients from Different Regions of China

Hu Ying, Pang Lili, Lin Wenjing

(Department of Pharmacy, The Sixth People's Hospital of Chengdu, Chengdu, Sichuan, China 610051)

Abstract: Objective To optimize dosage regimens of intravenous injection of voriconazole against invasive *Aspergillus fumigatus* infection in renal transplant recipients from different regions of China by using Monte Carlo simulation. **Methods** The minimum inhibitory concentration(MIC) and pharmacokinetics of voriconazole against *Aspergillus fumigatus* in different regions of China (eastern, southeastern, northern and western) were investigated. Five thousand times Monte Carlo simulation were conducted to obtain the probability of target attainment(PTA) of the target $f \cdot AUC_{24h}/MIC > 25$ by using Crystal Ball software and to recommend dosage regimens. **Results** For renal transplant recipients from eastern, northern, and western regions of China, the PTA for *Aspergillus fumigatus* was more than 90% when intravenous drip of voriconazole 350 mg/q 12 h, which was the best dosage regimen. However, for renal transplant recipients from south-eastern region of China, the PTA for *Aspergillus fumigatus* was less than 90% even after intravenous drip of voriconazole 400 mg/q 12 h. **Conclusion** The optimal regimens of intravenous drip of voriconazole against invasive *Aspergillus fumigatus* infection were different for renal transplant recipients from different regions of China. Conventional dose of intravenous drip of voriconazole is not enough for renal transplant recipients from southeastern region of China.

Key words: Monte Carlo simulation; voriconazole; renal transplant recipients; *Aspergillus fumigatus*

侵袭性真菌病(invasive fungal disease, IFD)发病率近年呈逐年升高趋势^[1]。尤其在实体器官移植受者中,

IFD 已成为导致患者死亡的重要原因^[2]。IFD 的病原菌主要有假丝酵母菌属、隐球菌属和曲霉属,其中由烟

第一作者:胡莹,女,大学本科,主管药师,研究方向为医院药学,(电子信箱)21135777@qq.com。

[14] Zhang Y, Zhang L. Prevalence of allergic rhinitis in china[J]. Allergy, Asthma & Immunology Research, 2014, 6(2): 105-113.

[15] 韩德民, 张 罗, 黄 丹, 等. 我国 11 个城市变应性鼻炎自报患病率调查[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 42(5): 378-384.

[16] Okubo K, Kuroki Y, Ichimura K, et al. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2017[J]. Allergol Int, 2017, 66(2): 205-219.

[17] Hochhaus G. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of mometasone furoate nasal spray: potential effects on clinical safety and efficacy[J]. Clinical Therapeutics, 2008, 30(1): 1-13.

[18] Lipworth BJ, Jackson CM. Safety of inhaled and intranasal corti-

costeroids: lessons for the new millennium[J]. Drug Saf, 2000, 23(1): 11-33.

[19] Allen DB. Systemic effects of intranasal steroids: an endocrinologist's perspective[J]. J Allergy Clin Immunol, 2000, 106(4 Suppl): 179-190.

[20] Meltzer EO, Bardelas J, Goldsobel A, et al. A preference evaluation study comparing the sensory attributes of mometasone furoate and fluticasone propionate nasal sprays by patients with allergic rhinitis[J]. Treatments in Respiratory Medicine, 2005, 4(4): 289-296.

(收稿日期:2018-01-10;修回日期:2018-04-12)

曲霉、黄曲霉等病原性曲霉所致的侵袭性曲霉病是仅次于念珠菌感染的又一重要真菌感染,是导致肾移植受者人群发生 IFD 的重要病原菌^[3]。伏立康唑为三唑类抗真菌药,抗菌谱广,半衰期长,可广泛渗透至体液组织器官,大量循证证据支持其作为侵袭性曲霉菌感染的首选,同时也是侵袭性念珠菌感染的一线选择^[4]。在医药领域,常应用蒙特卡洛模拟(Monte Carlo simulation, MCS)来对抗菌药物的药动学/药效学(PK/PD)模型进行模拟,从而优化临床给药方案^[5-6]。MCS 通过人工创造随机事件方法进行成千上万次计算机模拟,获得指定目标较准确的发生概率,为临床决策提供参考,可有效规避临床样本量少、主观干扰大等现实问题。关于伏立康唑在肾移植受者术后侵袭性烟曲霉菌感染中的 PK/PD 研究的报道相对较少,本研究中以此方法评价并优化我国不同地区肾移植受者术后侵袭性烟曲霉菌感染的伏立康唑治疗药物方案。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 最低抑菌浓度(MIC)来源

伏立康唑对烟曲霉菌的 MIC 值来源于冀燕芬等^[7]2017 年报道的 2011 年至 2015 年全国 4 个不同地区(东部地区、东南部地区、北部地区和西部地区,具体城市包括上海、南京、福州、北京、石家庄和乌鲁木齐)保存分离的 159 株临床烟曲霉菌株的体外抗真菌药物敏感性数据,伏立康唑对不同地区烟曲霉菌的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀ 见表 1。

表 1 伏立康唑对不同地区的烟曲霉菌的 MIC₅₀ 和 MIC₉₀

MIC(mg/L)	东部地区	东南部地区	北部地区	西部地区
MIC ₅₀	0.25	0.25	0.25	0.25
MIC ₉₀	0.50	1.00	0.50	0.50

1.2 给药方案

根据注射用伏立康唑(商品名威凡,辉瑞制药有限公司)药品说明书及 2016 年版《中国实体器官移植受者侵袭性真菌病临床诊治指南》有关内容^[4],给药方案均设定为每日 2 次静脉滴注给药,给药剂量则确定为 100,200,300,400,500,600,700,800 mg/d。

1.3 PK/PD 模型

王陶陶等^[8]的群体药动学研究发现,具有一级吸收和一级消除的单室模型能很好地模拟伏立康唑在人体内的药动学过程,伏立康唑在肾移植患者体内的药-时曲线下面积(AUC_{24 h})采用公式(AUC_{24 h} = DOSE × F/CL)计算。

其中,DOSE 为日剂量(mg/d);F 为生物利用度,伏立康唑静脉滴注给药的 F = 1;CL 为清除率,根据 Li 等^[9]有关中国成人肾移植患者的群体药动学研究报道,天门冬氨酸氨基转移酶(AST)对 CL 有显著影响,最终的群体

药动学模型中,CL 的计算公式为 $CL(L/h) = 4.76 \cdot (AST/33)^{(20.23)} \cdot \exp(\eta)$ 。

选用 $f \cdot AUC_{24 h} / MIC$ 作为 PK/PD 参数,其是指血浆游离药物浓度-时间曲线下面积,根据伏立康唑的血浆蛋白结合率(f)计算得到,其中伏立康唑的 f 为 58%^[10]。经整理,用于蒙特卡洛模拟的 $f \cdot AUC_{24 h} / MIC$ 计算公式为:

$$f \cdot AUC_{24 h} / MIC = f \cdot DOSE / [4.76 \cdot (AST/33)^{(20.23)} \cdot \exp(\eta)]$$

1.4 蒙特卡洛模拟

将 PK/PD 模型中的 $f \cdot AUC_{24 h} / MIC$ 作为研究靶指数,对 1.2 项下所设定的不同给药剂量方案进行蒙特卡洛模拟,得到 PK/PD 指数特定目标的获得概率,即达标概率(probability of target attainment, PTA),比较与评价各个给药方案下的 PTA 大小,选用 $f \cdot AUC_{24 h} / MIC > 25$ 作为伏立康唑治疗烟曲霉菌感染有效的评价指标^[11]。

采用专门进行 MCS 的“水晶球”仿真软件(Crystal Ball, Ver 11.1.1.3.00)对不同给药剂量方案进行 MCS。假定 MIC 服从自定义分布,AST 服从 8~40 U/L 的均匀分布,f 服从置信区间为 95% 的均匀分布,η 服从以 0 为中心、标准偏差为 0.14 的正态分布,设置 5 000 例次的模拟次数,获得患者在不同给药剂量方案下的 PTA。

2 结果

经 MCS,中国不同地区成人肾移植患者静脉滴注伏立康唑对烟曲霉菌的 PTA 值见表 2。可知,当静脉滴注每 12 h 350 mg 的伏立康唑应用于东部、北部和西部地区的肾移植患者,对烟曲霉菌的 PTA 大于 90% 时为最佳给药方案;而对于东南部地区的肾移植患者,即使静脉滴注每 12 h 400 mg 的伏立康唑,其对烟曲霉菌的 PTA 亦小于 90%。模拟伏立康唑不同给药方案下应用于不同地区肾移植患者时对烟曲霉菌的 PTA 曲线见图 1。

表 2 静脉滴注伏立康唑不同给药方案应用于不同地区肾移植患者 $f \cdot AUC_{24 h} / MIC$ 大于 25 时的 PTA 情况

给药方案		日剂量 (mg)	PTA(%)	
给药剂量 (mg)	给药间隔 (h)		东部、北部和 西部地区	东南部地区
50	12	100	79.75	76.68
100	12	200	83.66	80.30
150	12	300	85.46	82.45
200	12	400	86.97	84.42
250	12	500	87.95	85.86
300	12	600	88.93	86.02
350	12	700	90.06	87.21
400	12	800	90.24	87.83

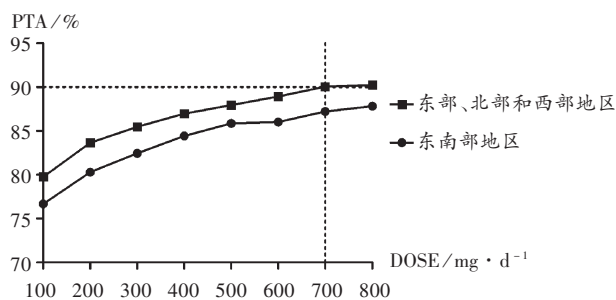


图1 不同地区肾移植患者静脉滴注伏立康唑不同给药方案下对烟曲霉菌的PTA

3 讨论

IFD 又称侵袭性真菌感染(invasive fungal infections, IFIs)或深部真菌感染(deep fungal infection, DFI),是指侵袭深部组织、内脏及全身的真菌感染,包括深部组织感染与真菌血症^[12]。肾移植受者存在移植物功能丧失和血液透析、移植后血液透析、长时间大剂量使用糖皮质激素、巨细胞病毒感染、过度免疫抑制等发生 IFD 的危险因素,由其导致的病死率高达 67%~82%^[3]。针对侵袭性曲霉菌的治疗,目前国内指南推荐伏立康唑[4 mg/(kg·12 h)]、负荷剂量 6 mg/kg,或口服 200 mg/12 h,负荷口服剂量 200 mg/12 h,或两性霉素 B 脂质体[3 mg/(kg·d)]作为初始治疗,病情危重者推荐伏立康唑注射给药,以保证生物利用度^[4]。但 Denning 等^[13]于 1997 年最先描述了烟曲霉菌对伊曲康唑的耐药性,此后病原性曲霉菌对唑类药物的耐药性报道越来越多,耐药性曲霉菌所致疾病已成为全球关注的问题。虽然冀燕芬等^[7]的研究表明,我国烟曲霉菌株唑类临床耐药率相对较低,但烟曲霉菌株体外抗真菌药物的敏感性存在地区差异。因此,本研究中利用 PK/PD 理论,采用 MCS 方法对我国不同地区肾移植受者伏立康唑静脉滴注治疗侵袭性烟曲霉菌感染的给药方案进行了优化。

MCS 结果提示,伏立康唑静脉滴注应用于我国不同地区肾移植受者治疗侵袭性烟曲霉菌感染时的最佳给药方案存在差异,对于东南部地区的肾移植受者,常规剂量静脉滴注伏立康唑无法达到满意的治疗效果;而对于东部、北部和西部地区的肾移植受者,静脉滴注每 12 h 350 mg 的伏立康唑为最佳给药方案。伏立康唑主要经肝脏细胞色素 CYP450 同工酶代谢,其中 CYP2C19 在代谢中起重要作用。用药过程中应密切关注肝功能的监测,由 Li 等^[9]的群体药动力学研究结果可知,肝功能指标 AST 值纳入了肾移植受者体内伏立康唑清除率的最终群体药动力学公式中,对于存在重度肝功能不全的肾移植受者,需考虑伏立康唑的肝毒性,当 AST 异常升高时,其体内清除率亦增加,其抗侵袭性烟曲霉菌治疗效果亦不佳,此时应避免使用。

本研究中所采用的药动力学数据来自国外文献报道的有关肾移植受者伏立康唑的中国成人患者群体药动力学研究,数据较可靠,但本研究中所使用的伏立康唑对侵袭性烟曲霉菌的 MIC 总体情况为来自全国 4 个不同地区的若干城市(上海、南京、福州、北京、石家庄和乌鲁木齐等)的监测数据,不同地区所收集的监测数据有限,可能在具体地区不同城市间有差异。总体来说,本研究的模拟结果对临床用药具有参考价值。

参考文献:

- [1] Enoch DA, Yang H, Aliyu SH, et al. The changing epidemiology of invasive fungal infections[J]. Methods Mol Biol, 2017, 1508: 17-65.
- [2] Patel MH, Patel RD, Vanikar AV, et al. Invasive fungal infections in renal transplant patients: a single center study[J]. Ren Fail, 2017, 39(1): 294-298.
- [3] 中华医学会器官移植学分会,中国医师协会器官移植医师分会. 中国实体器官移植受者侵袭性真菌病临床诊治指南(2016 年版)[J]. 中华器官移植杂志, 2016, 37(5): 300-305.
- [4] 中华医学会器官移植学分会,中国医师协会器官移植医师分会. 中国实体器官移植受者侵袭性真菌病临床诊治指南(2016 年版)(续)[J]. 中华器官移植杂志, 2016, 37(6): 368-372.
- [5] Asín-Prieto E, Rodríguez-Gascón A, Isla A. Applications of the pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analysis of antimicrobial agents[J]. J Infect Chemother, 2015, 21(5): 319-329.
- [6] 王欣怡,张忠银. 用蒙特卡洛模拟优化耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的肾功能不全低龄患儿万古霉素的给药方案[J]. 安徽医药, 2017, 21(11): 2057-2060.
- [7] 冀燕芬,张莉莉,邓淑文,等. 烟曲霉临床菌株对体外抗真菌药物的敏感性研究[J]. 同济大学学报(医学版), 2017, 38(1): 74-79.
- [8] 王陶陶,孙金钊,陈思颖,等. 侵袭性真菌感染患者伏立康唑群体药动力学研究及给药方案优化[J]. 中国药理学杂志, 2014, 49(3): 227-233.
- [9] Li ZW, Peng FH, Yan M, et al. Impact of CYP2C19 genotype and liver function on voriconazole pharmacokinetics in renal transplant recipients[J]. Ther Drug Monit, 2017, 39(4): 422-428.
- [10] Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of voriconazole[J]. Clin Pharmacokinet, 2006, 45(7): 649-663.
- [11] 罗轶凡,任利翔,孙琦,等. 应用蒙特卡洛模拟法评估伏立康唑临床给药方案[J]. 中国药房, 2017, 28(14): 1907-1911.
- [12] 赵珊珊,张璟,姚志远. 侵袭性真菌病高危因素研究进展[J]. 中国真菌学杂志, 2015, 10(3): 190-192.
- [13] Denning DW, Venkateswarlu K, Oakley KL, et al. Itraconazole resistance in *Aspergillus fumigatus*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 1997, 41(6): 1364-1368.

(收稿日期:2018-04-12)